항우울제와 연관약물의 약물상호작용*

이 민 수**†

Antidepressants and Related Drug Interactions*

Min Soo Lee, M.D., Ph.D.**†

ABSTRACT

As the clinical practice of using more than one drug at a time increase, the clinician is faced with ever-increasing number of potential drug interactions. Although many interactions have little clinical significances, some may interfere with treatment or even be life-threatening. This review provides a better understanding of drug-drug interactions often encountered in pharmacotherapy of depression. Drug interactions can be grouped into two principal subdivisions : pharmacokinetic and pharmacodynamic. These subgroups serve to focus attention on possible sites of interaction as a drug moves from the site of administration and absorption to its site of action. Pharmacokinetic processes are those that include transport to and from the receptor site and consist of absorption, distribution on body tissue, plasma protein binding, metabolism, and excretion. Pharmacodynamic interactions occur at biologically active sites. In this review, emphasis is placed on antidepressant medications, how they are metabolized by the P450 system, and how they alter the metabolism of other drugs. When prescribing antidepressant medications, the clinician must consider the drug-drug interactions that are potentially problematic.

KEY WORDS : Drug-drug interaction · Antidepressants · Cytochrome P450(CYP).

서 론

고전적 항우울제인 삼환계 항우울제, 단가아민산화효소 억제제는 다양한 약동학적 작용기전을 가졌다. 이들의 항우울제로서의 작용을 설명하는 것은 세로토닌과 노르에피네프린의 증가라는 두가지 기전이다. 그외 다른 작용 기전, 예를 들면 항콜린성 작용 같은 것은 부작용을 일으킨다. 그리하여 다양한 작용기전을 가진 약물은 많은 부작용을 동반하여 ‘ dirty drug ’이라는 이름으로 불리우게 되었으며, 최선의 약물은 단 하나의 수용체에 작용하는 약물로 생각을 하였다. 그리하여 고전적 항우울제는 5-HT라는 단일한 신경전달물질에 작용하는 세로토닌 재흡수억제제에 의하여 대체되게 되었다. 그러나 세로토닌 재흡수 억제제는 심한 우울증이나 치료 불응성 우울증에 반응하는 것이 삼환계 항우울제보다 못하다고 보고되고 있으며, 세로토닌 재흡수 억제제의 단일 기전의 약물의 단점을 보완하기 위하여 오히려 다중기전을 가진 약물들이 개발되어 임상에서 사용되고 있다.

현재의 항우울제 치료의 한계점으로 지적되는 문제점으로서 치료반응이 치료 시작후 지연되어 나타난다는 점과 충분한 반응이 나타나지 않는다는 문제가 있다. 일반적으로 25%의 환자에서 항우울제 치료에도 불구하고 증상이 지속된다(Sussman과 Joffe 1998). 그리하여 기존의 항우울제 치료에 반응이 나쁜 치료 불응성 우울증의 치료를 위하여, 다른 치료적 접근이 필요하게 된다. 우울증 치료에서 약물의 병합투여는 이러한 배경 하에서 시도되며, 다음 몇 가지 차원에서 이루어진다. 1) 치료 반응 속도의 향상, 2) 치료 반응 정도의 향상, 3) 치료기간의 단축 등이 그것이다.

내 · 외과적 질환을 가진 환자에서 우울증의 발생이 증가되고

*본 논문의 요지는 1999년 9월 10일 대한정신약물학회와 대한생물정신의학회의 합동 추계학술대회에서 구연되었슴
**고려대학교 의과대학 신경정신과학교실
Department of Neuropsychiatry, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea
†교신저자 : 이민수, 136-705 서울 성북구 안암동 5가 126-1
전화) (02) 920-5354, 전송) (02) 923-3507
E-mail : leeminso@unitel.co.kr

있으며, 신체적 질환자의 약 20 40%에서 우울증이 발생하는 것으로 보고되고 있다. 많은 신체적 질환이 항우울제 대사에 영향을 줄 수 있으며, 어떤 항우울제는 다른 신체적 질환에 나쁜 영향을 미치기도 한다. 몇몇 신체적 질환을 위해 투여되는 약물들이 삼환계 항우울제와 같은 약물의 효과를 증대시키기도 하고 감소시키기도 한다. 이러한 요소는 항우울제나 내과적 약물을 선택하는데 있어 주의를 요하게 한다. 한 연구 보고에 따르면, 일차 진료나 정신과 외래에서 항우울제를 처방받는 환자의 30 80%가 다른 약물을 처방 받는 것으로 보고되었다(Rosholm등 1994).

앞서 언급한 이유들로 인하여 최근 항우울제 처방에 있어 약물들의 동시투여가 증가하는 추세에 있다. 그러나 이러한 약물의 동시 투여는 약물상호작용의 위험성을 동반한다. 많은 심각한 약물상호작용이 약동학적 과정에서 발생하며, 특정한 약물대사과정이 관련되기도 한다. 속도 결정 단계의 대사 효소에 있어 경쟁적으로 결합하는 약물들은 경쟁적으로 그 효소를 억제하게 된다. 한 약물이 좁은 치료적 범위를 가진다면, 그러한 약물 대사의 억제는 결국 약물의 혈중 농도의 증가를 초래하여 독성작용까지 나타날 수 있다. 그러한 상호작용의 위험성을 피하기 위해서 의사는 처방하는 약물의 가능한 약물상호작용에 관한 축적되는 지식을 습득하여야 한다.

과거에는 이러한 지식은 특정한 약물에 관한 것이었다. 예를 들면, ‘ 어떤 A라는 약물은 다른 B라는 약물의 대사에 영향을 주지만, C라는 약물에는 영향을 주지 않는다. ’는 식의 지식이었다. 그러나 이런 상호작용을 다 외우는 것에는 한계가 있다. 게다가 새로운 약물들이 계속 쏟아져 나오는 현실은 문제를 일으키는 약물상호작용의 증가를 가져왔다. 최근에 싸이토크롬 P450 (cytochrome P - 450 : 이하 CYP)이라고 불리는 효소에 관한 지식에 있어 괄목할 만한 성장을 가져왔다. 앞으로 저자는 이러한 최근 약물학의 성장에 의해 밝혀진 지식과 임상적 경험의 축적을 바탕으로 항우울제 처방시 대두되는 약물 상호작용에 관하여 논할 것이다.

약물 상호 작용의 기전

1. 약력학적 약물 상호작용(pharmacodynamic drug interactions)

약력학적 상호작용은 한가지 약물의 작용 기제(mechanism of action : 이하 MOA)의 결과가 다른 약물의 MOA를 통하여 반응을 증폭시키거나 감소시킬 때 발생한다. 작용부위는 같은 장기의 같은 종류의 세포일 수도 있고, 같은 장기 또는 다른 장기의 다른 종류의 세포일 수도 있으며, 체내 다른 부위일 수도 있다. 이러한 반응의 정도는 작용부위에서의 약물의 농도와 약물이 작용부위에 머무는 시간에 달려있다(Preskorn등 1997). 두 약물이 같은 수용체에 작용하여 반응을 증폭시킬 경우 원치 않는 부작용이 발생하는 경우가 있는데, 항정신병 약물과 TCAs, 항파킨슨 약물(antiparkinsonian medication)을 같이 투여할 경우에 발생하는 항콜린성 섬망(anticholinergic delirium)이 발생하는 것이 그 예이다. 또 다른 예로서, 두가지 약물이 서로 길항하여 약물의 효과를 감소시키는 경우의 예가 고혈압 환자에서 항고혈압제인 guanethidine을 쓰고 있는 상태에서 amitriptyline과 같은 TCAs를 쓸 때 발생하며, 이 경우 guane - thidine의 항고혈압 작용은 감소하게 된다.

의사는 1) 약물의 그 MOA에서의 역가(potency)를 알고, 2) 처방된 약물의 용량에 의한 약물의 농도를 직접적으로 측정하거나, 합리적으로 농도를 예측하여, 3) 약물들이 이러한 MOA들에 영향을 주어서 얼마나 많은 효현작용(agonism)과 길항작용(an - tagonism)이 나타나는지를 알아야 한다. 이런 정보를 통하여 의사는 합리적인 초기 약물 용량을 결정할 수 있고, 환자의 반응을 살피면서 약물의 용량을 조절할 수 있다.

한가지의 약물이 여러 다수의 MOA를 가질 수도 있으며, 단지 하나의 MOA를 가질 수도 있다. 전자의 예는 초기에 우연히 발견된 약제들이 그러한 성질을 가지는 경우가 많으며 TCAs가 그 예가 될 수 있다. 이에 반하여 최근 개발된 SSRIs는 후자의 예가 되겠다.

1) 다양한 복잡한 기전의 약력학적 상호작용

두 가지 약제가 같은 신경전달물질에 영향을 주어서 같은 시냅스 부위에 작용을 할 수도 있으며, 각각 다른 MOA에 영향을 주어서 다양한 반응을 나타낼 수도 있다. 이런 작용에 대한 이해를 통하여 의사는 다른 MOA에 영향을 주는 두 가지 약물을 같이 투여하였을 때 나타나는 결과를 예측할 수 있다. 단일 신경세포에 작용하는 약력학적 상호작용의 예로 항우울 작용을 빨리 나타나게 하려고 SSRI에 pindolol를 첨가하는 시도를 예로 들 수 있다. 항우울제의 작용은 2 4주 정도 늦춰져서 나타나며, 이것은 투약 초기에 나타나는 somatodentritic 5 - HT_{1A} 자가수용체(autoreceptor)에 의한 억제 작용에 기인한 5 - HT 뉴론의 firing rate의 감소 때문이라고 설명된다. 그러므로 5 - HT_{1A} 수용체를 차단하는 pindolol를 투여할 경우, 위의 기전이 차단되어 항우울제의 작용의 지연이 나타나지 않게 된다(Preskorn등 1997). 그러나 실제로 이러한 작용이 나타나는지는 확실치 않으며, 현재 이중 맹검 연구가 진행 중에 있다. 이와 비교하여, 약물들이 서로 다른 신경세포의 MOA에 영향을 주어 다른 신경전달물질에 작용을 할 때는 결과는 매우 복잡해진다. 뇌는 매우 복잡하며, 잘 통합된 기관이다. 아주 단순한 약물의 병합투여라고 할지라도, 결과는 매우 심각하고 생명까지 위협할 수 있는 부작용을 가져올 수 있다.

2) 여러 신체기관에 작용하는 약력학적 상호작용

두가지 약물이 다른 신체 기관의 다른 작용부위에 영향을 주

어서 상호작용을 나타낼 수도 있다. 예를 들면, 이뇨제와 베타 차단제(β-blocker), 알파1-차단제(α1-adrenergic blocker) 등을 같이 투여할 경우, 이뇨제에 의하여 신배설의 증가로 혈류량은 감소되고, 베타 차단제에 의하여 심박동수와 심박출량이 저하되며, 알파1-차단제에 의하여 말초혈관의 저항(peripheral resistance)이 감소되는 등의 작용이 함께 나타나서 심각한 혈압의 저하가 초래될 수 있다.

2. 약동학적 약물 상호작용(pharmacokinetic drug interactions)

약동학적 상호작용은 한 약물이 다른 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설에 약물을 주는 상호작용을 가리키는 것이다. 예를 들어 소화관 운동을 증가시키는 약물의 투여는 다른 약제의 장내 통과시간을 줄일 것이고 이로 인하여 약의 흡수를 줄일 것이며, 반대로 소화관 운동을 감소시키는 약제는 소화기내에 약물이 존재하는 시간을 늘려서 약물의 흡수를 증가시킬 것이다. 또한 cholestylamine resin이나 gel형 제산제를 투여하는 상태에서 phenothiazine과 TCAs와 그밖에 다른 정신과 약물을 같이 처방할 경우, 이들 약제가 같이 불용성 화합물(insoluble complex)을 형성하여 흡수가 용이하지 않게 되며, 이로 인하여 치료 효과의 저하가 나타나게 된다. 다른 약동학적 상호작용의 예로서 약물과 혈중 단백질 결합(plasma protein binding)의 문제가 있는데, 약물이 혈중 단백질과 결합하는 경우에 비결합 상태의 활성 약물의 농도가 감소하여, 생체이용률이 저하되게 된다. 이런 것과 관련하여 한 약물이 다른 약물의 혈중 단백질 결합부위에 작용하여 다른 약물의 생체 이용률을 높이는 경우도 나타나게 되는데, 그 전형적인 예가 warfarin과 chloral hydrate의 경우로 chloral hydrate는 warfarin를 결합 단백질로부터 분리시켜서 혈중 농도를 증가시켜서 출혈시간(bleeding time)의 증가를 가져올 수 있다(Ayd 1994).

약동학적 상호작용의 또 다른 형태는 생체내변화(biotransformation) 부위에서의 상호작용인데, 이는 임상적으로 매우 중요하다. Barbiturate와 같은 간 효소 유도제(enzyme inducer)는 다른 약물의 대사를 촉진시키며, 반대로 효소 억제제(enzyme inhibitor)는 대사를 감소시켜서 다른 약물의 혈중 농도를 증가시키는 것이 그 예이다. 임상에서 흔하게 만나게 되는 그러한 예를 보면, fluoxetine, paroxetine과 같은 약물은 강력한 CYP의 억제제로서 다른 약물의 대사를 저하시켜서 다른 약물의 부작용을 증강시키게 된다. 또한 MAOIs도 monoamine oxidase의 활동을 차단하여, 다양한 sympathomimetic amine의 효과를 증강시키는 작용외에도 진정제나 마취제를 포함한 다른 약물의 대사를 방해하여 그들의 약물학적 효과를 증가시켜서 부작용을 나타나게 하기도 한다. 또 다른 약동학적 상호작용의 예로서 약물 배설 단계에서의 상호작용도 고려되어야 한다. Sodium bicarbonate에 의한 소변의 알칼리화는 phenobarbital과 같은 작용시간이 긴 barbiturate의 배설을 촉진할 수도 있다.

앞서 언급한 생체내변화는 임상적으로 매우 중요한 생화학적 상호작용의 원천이다. 어떠한 약물이 어떤 효소에 영향을 주며, 그 작용이 효소의 유도(induction)인지, 억제(inhibition)인지를 아는 것 그리고, 영향받은 효소가 같이 투여되는 약물의 대사에 영양을 주는 지 여부를 아는 것은 임상적으로 매우 중요하다.

3. 약물 상호작용과 싸이토크롬 P-450(cytochrome P-450 enzymes : 이하 CYP)

1) Phase Ⅰ과 phase Ⅱ 대사 반응

임상 약리학자는 약물 대사의 단계를 phase Ⅰ과 phase Ⅱ로 나눈다. Phase Ⅰ 반응은 가수분해(hydrolysis), 산화(oxidation), 환원(reduction) 등의 반응과정이며, 이러한 반응은 일반적으로 약물을 좀더 활성화된 형태로 변화시키는 것이다. Phase Ⅰ 반응에 의한 이러한 약물의 대사에 관여하는 효소는 혼합기능 산화효소라고 불려왔었다. 이러한 산화효소의 대부분이 CYP 효소이다. Phase Ⅱ 반응은 결합(conjugation) 또는 합성(synthesis) 반응이며, 여기에는 sulfate, glycine, glucuronic acid를 약물에 결합시키는 과정이다. 이 과정의 결과로서 화합물은 흔히 좀더 불활성이 되며, 극성을 가지게 되고, 신장에 의하여 배설되기 쉬운 형태로 바뀌어진다.

Phase Ⅰ 산화반응은 CYP이라고 불리는 heme을 가진 효소군에서 일어난다. 역사적으로 P450이라는 이름은 이 heme을 일산화탄소에 노출시켜 환원된 형태의 heme에 빛을 쪼이면, 파장의 길이가 450nm인 부근의 자외선을 흡수하는 것에서 유래한 것이다.

2) CYP의 분류

CYP에는 두가지 주된 효소군이 있다. 첫 번째 군은 스테로이드와 같은 내인성 물질을 대사시키며, 미토콘드리아에 존재한다. 두 번째 군은 약물과 같은 이종물질을 대사시키는 것으로 주로 간에 위치하는 smooth endoplasmic reticulum에서 발견되지만 장관이나 뇌에도 존재한다.

인간에서 두 번째 군, 즉 약물을 대사시키는 CYP가 약 30 여종이 분자 cloning 기법에 의하여 발견되었다. CYP의 동위효소의 명명은 아미노산 배열에 따른다. 아미노산의 배열이 비슷한 정도가 40% 이상이면 같은 family로 분류되며 같은 1, 2, 3과 같은 아라비아 숫자가 주어진다. 이들 family에서 55%의 비슷한 아미노산 배열을 가지면, subfamily로 분류하며, 이는 A, B, C, D 같은 영어대문자로 나타낸다. 그리고 하나의 subfamily내에 서로 다른 유전인자에 의해, 다른 효소가 생성되는 데, 이를 gene

product라고 하며 아라비아 숫자를 붙인다. 즉, CYP2D6라고 할 때, 이는 싸이토크롬 P450 효소의 family 2, subfamily D, gene product 6을 나타내는 것이다(Richelson 1998).

약물을 대사시키는 세가지 주된 CYP 동위효소(isoenzyme)는 CYP1A2, CYP2D6, CYP3A3/4 등이다(Wrighton과 Stevens 1992). 약물들은 이들 효소들에 각각 다른 친화력을 가진다. 약물들은 특정한 CYP 동위효소를 유도하거나 억제할 수 있다. 효소를 유도할 경우에 약물은 그 효소의 생산을 증가시킨다. 결과로 이 효소에 의하여 대사되는 다른 약물의 대사 속도가 증가되게 되며, 그 약물의 농도가 감소되게 된다. 반대로 약물이 이런 효소의 억제를 하는 경우에는 이들 약물들은 대사과정에서 서로 경쟁적 과정을 겪게 된다. 억제 정도는 약물의 농도와 효소를 억제하는 강도에 의하여 직접적으로 영향을 받는다. 이 경우 효소의 억제 정도에 따라서 같이 투여 받은 약물의 대사가 억제되며, 같이 투여된 약물의 농도의 증가정도가 결정되게 된다.

이러한 형태의 약동학적 상호작용은 임상적으로 그 결과에 따라 다음의 4가지로 나눌 수 있다. 1) 효소의 억제에 따라서 약물의 혈중 농도가 증가되는 경우, 2) 효소의 유도에 따라 약물의 혈중 농도가 감소하는 경우, 3) 효소의 억제에 따라서 중요한 활성 대사산물의 생산이 억제되는 경우, 4) 효소의 억제로 대사 저하가 일어나서 독성을 지닌 약물 또는 대사물의 축적이 일어나는 경우. 위의 4가지 경우에 따라서 생체내 변화에서의 약동학적 상호작용은 임상적 의미를 달리 나타내게 된다.

3) CYP의 유전자 다형성

하나의 효소를 family, subfamily, gene product로 나누는 것과 다른 차원에서 좀더 복잡하게 만드는 것이 한 특정한 gene product에도 다양한 형태가 존재한다는 것이다. 만약에 인구중 상당한 정도로 이형의 gene product가 존재한다면(보통 2% 이상), 다형성(polymorphism)을 지녔다고 얘기한다.

현재까지 적어도 3가지 다른 효소가 다형성을 가지는 것으로 밝혀졌다. 가장 많이 연구된 것이 CYP2D6이다. 백인의 3 10%, 아시아인과 흑인의 0 2%가 활성이 낮거나 없는 CYP2D6를 가진다(Kroemer과 Eichlbaum 1995 ; Masimirembwa등 1993). 이렇게 낮은 약물 대사 효소 활성을 가지는 사람을 그 약물의 poor metabolizer라고 말한다. CYP2C19의 경우에는 백인과 흑인중 3 5%, 아시아인의 18 23%가 이 효소에 의해 대사되는 약물의 poor metabolizer이다(Nakamura등 1985 ; Wilkinson등 1989 ; Marinac등 1996). CYP1A2 에서는 아시아인, 백인, 흑인의 12 13%가 이 효소에 의하여 대사되는 caffeine과 같은 약물의 poor metabolizer이다(Butler등 1992). 그러므로 많은 인구가 이런 효소에 의하여 대사되는 약물의 poor metabolizer라고 할 수 있으며, 이를 추산해보면, 백인의 경우 약 2000명중 1명이 위의 3가지 효소들 모두에 대하여 활성이 낮은 poor metabolizer로 생각된다(Richelson 1998).

4) 임상에서 중요한 CYP(CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4)

(1) CYP1A2

CYP1A2는 TCAs와 clozapine, 몇몇 심혈관계작용 약물과 caffeine, theophylline, phenacetin 등의 약물를 대사시키는 효소이다(표 1). 체외실험에서 fluvoxamine은 이 효소의 아주 강력한 억제제로 밝혀졌다(von Moltke등 1997 ; Verhoeven등 1996). 이는 fluvoxamine을 복용하는 환자에서 CYP1A2에 의하여 대사되는 앞서 언급한 약물들의 대사가 억제될 가능성이 크다는 것을 의미한다. Imipramine은 CYP1A2에 의하여 대사되는 약물의 예이다. CYP1A2는 imipramine을 demethylation 시키게 된다. 한 임상실험은 fluvoxamine이 CYP1A2의 억제를 통하여 얼마나 imipramine의 대사를 방해하는지를 보여 주었다(Spina등 1993). 그러므로 임상에서 두가지 약물을 같이 투여하는 경우, 조심스런 약물 처방이 요구된다.

(2) CYP2D6

많은 임상적 자료가 축적된 또 다른 효소가 CYP2D6이다. 이 효소는 TCAs와 risperidone과 haloperidol과 같은 신경이완제, encainide, flecainide와 같은 심혈관계 약물, dextro-methorphan, codeine등의 대사에 관여한다(표 1). Quinidine 역시 이 효소에 의하여 대사되며, 매우 강력한 CYP2D6 억제제이다(Verhoeven등 1996 ; Otton등 1996, 1993, 1984 ; Seller등 1993 ; Ball등 1996 ; Crewe등 1992 ; Skjelbo등 1992 ; Schmider등 1996 ; von Bahr등 1985). 그러나 이에 못지 않은 강력한 CYP2D6의 억제제가 paroxetine이다. 최근 한 임상 연구에서 paroxetine은 TCAs인 desipramine의 대사를 억제한다는 것이 밝혀졌다(Alderman등 1997). Paroxetine 투여시 같은 용량의 desipramine의 투여에도 불구하고, 4배의 항정 농도의 증가가 있다는 것이 확인되었다. 이는 임상에서 paroxetine을 투여하면서 TCAs를 투여할 경우 TCAs 용량을 낮게 조절해야 하며, 독성 증상 여부에 주의를 기울여야 한다는 점을 보여준다.

(3) CYP3A4

CYP3A4도 역시 많은 임상적 자료가 축적되어 있다. 특히 항히스타민제제인 terfenadine(이 약물은 최근 이러한 문제 때문에 판매가 금지되었다), astemizole, cisapride 등과 다른 이 효소를 억제하는 약물들간의 병합투여에 대해서는 많은 문헌들에서 보고되고 있으며, FDA에서도 관심을 가지고 있다. 이러한 관심은 이들 약물이 가지고 있는 잠재적인 심장 독성과 관련되어 있다. 정상적으로는 이들 약물은 CYP3A4에 의하여 비독성 대사물로 바뀌게 된다. 그러나 CYP3A4의 억제로 인하여 독성농도

까지 약물이 축적되면, torsades de pointes를 유발할 수 있으며, 정상인에서도 돌연사를 가져올 수 있다.

몇몇 CYP3A4에 의하여 대사되는 약물은 항우울제인 nefazodone, sertraline, 항히스타민제, 벤조디아제핀 계열의 약물중 alprazolam, clonazepam, tiazolam 등, 그리고 diltiazem과 nifedipine과 같은 심혈관계 약물 등이다(표 1).

항우울제와 약물상호작용

1. 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants : TCAs)

TCAs의 약물 상호작용에 관해서는 비교적 잘 알려져 있다. 표 2은 주요 TCAs의 약물상호작용에 관한 것이다. TCAs는 항우울제중 가장 고전적인 약물군이다. 대부분이 간에서 대사가 되므로 간효소를 촉진하는 약물(alcohol, barbuturate 등)과 함께 투여하면 그 농도가 저하된다. 그러나 항불안제, 아편류 등과 함께 투여되면 중추 신경억제 작용이 강화되어 나타나게 된다. 또한 TCAs의 농도를 높이는 약물들로 항정신병 약물, aspirin, chloramphenicol, acetazolamide 등이 있다. 임상에서 흔히 문제가 될 수 있는 약물들을 살펴보면 다음과 같다.

1) TCAs와 정신과 약물간의 약물 상호작용

전형적인 TCAs중 하나인 nortryptiline은 chlorpromazine, chlorprothixene, haloperidol, perphenazine에 의하여 대사가 억제된다. 그러나 chlordiazepoxide, diazepam, flupenthixol, nitrazepam, oxazepam등에 의해서는 영향받지 않는다(Gram등 1974). TCAs들은 CYP에 의하여 두가지 단계로 대사된다. Imipramine과 amitriptyline의 탈메틸화(demethylation)는 CYP 1A2에 의하여 일어나며, 그 대사물인 desipramine과 nortriptyline은 CYP2D6에 의하여 가수분해(hydrolysis)된다. 그러므로 이들 TCAs들은 이런 CYP 동위효소를 억제하는 약물들에 의하여 혈중농도가 증가되게 된다. 그러므로 강력한 CYP2D6의 억제제인 paroxetine이나, 그보다는 약하지만 역시 같은 작용을 하는 fluoxetine, sertraline에 의하여 desipramine과 nortriptyline의 혈중 농도는 증가하게 된다. 표 3은 CYP의 대사에 영향을 주는 새로운 항우울제들을 나타낸 것이다.

매우 위험한 부작용이 TCAs와 MAOIs를 같이 투여할 때 발생할 수 있다. 같이 투여할 경우에는 hypertensive crisis로 인하여 뇌졸중이 발생할 수도 있으며, 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다. 같이 투여할 경우에는 TCAs중에서는 clomipramine이나 imipramine보다는 amitriptyline이 덜 위험하다(Borg과 Brodin 1992). 심한 치료 불응성 우울증에서 TCAs와 MAOIs의 병합투여가 시도될 수 있다. 그러나 이 경우 처음부터 병합 투여되어야 한다. 이미 MAOIs를 장기간 써오는 상태에서 TCAs를 첨가해서는 위험하다. 하지만 이러한 문제는 국내에서는 고전적인 MAOIs가 사용되지 않으므로 문제가 되지 않는다.

2) TCAs와 기타 약물과의 상호작용

(1) 항응고제(anticoagulants)

Coumarin의 유도체인 warfarin과 dicumarol은 경구로 투여하는 항응고제로 vitamin K에 대한 간접적 길항제이다. 과도한 항응고 작용에 의한 출혈이 가장 중요한 warfarin과 dicumarol의 부작용이다. 이런 항응고제와 같이 사용하는데 있어 조심하여야 할 정신과 약물은 매우 많으며, 여러 항우울제들이 항응고제와 상호작용을 가진다. Koch-Weser(1973)는 amitriptyline과 warfarin을 함께 투약하면 출혈 반응을 일으킬 수 있다는 보고를 하였으나 그 원인에 대하여는 설명하지 못하였다. Pond등(1975)은 TCAs가 장내운동을 감소시켜서 dicumarol의 흡수를 증가시켜서 생체이용률이 높아진다는 보고를 하였다. 그러므로 TCAs등의 항우울제와 같이 항응고제를 투여할 경우에는 조

Table 1. Common examples of substrate of cytochrome P450(CYP) isoenzymes

CYP1A2	CYP2C9/10	CYP2C19	CYP2D6		CYP3A3/4	
Phenecetin	S-Warfarin	Diazepam	Fluoxetine	Metoprolol	Imipramine	Erythromycin
Caffeine	Phenytoin	Mephenitoin	Paroxetine	Timolol	Alprazolam	Cyclosporin
Theophylline	Tolbutamide	Omeprazole	Sertraline	Propafenone	Triazolam	Lidocaine
R-Warfarin	Diclofenac	Clomipramine	Venlafaxine	Codeine	Midazolam	Acetaminophen
Clozapine	Mefenamic acid	Imipramine	Desipramine	Debrisoquine	Clonazepam	Nefazodone
Amitriptyline	Piroxicam	Amitriptyline	Nortriptyline	Dextromethorphan	Clozapine	Sertraline
Imipramine	Naproxen	Propranolol	Amitriptyline	Sparteine	Terfenadine	Quinidine
Clomipramine	Ibuprofen	Hexabarbital	Mianserin		Astemizole	Dapsone
Antipyrine	Antipyrine	Citalopram	Clozapine		Cisapride	Lavastatin
Tacrine		Mephobarbital	Risperidone		Diltiazem	Tamoxifen
Propranolol			Haloperidol		Verapamil	Vinblastine
Haloperidol			Thioridazine		Nifedipine	
Verapamil			Propranolol		Carbamazepine	

SOURCE : Mitchell PB(1997)

심스런 모니터링이 필요하다.

(2) 아편계 진통제(opioid analgegics)

Lee와 Spencer(1980)은 설치류를 대상으로 한 실험에서 clomipramine과 같은 TCAs가 morphine과 pentazocine의 진통효과를 증강시킨다는 보고를 하였다. 이후 Taiwo등(1985)도 morphine의 진통효과가 amitryptiline, desipramine, sertraline의 투여에 의하여 강화된다는 것을 보고하였으며, 이러한 진통효과의 강화는 세로토닌계 강화에 기인한 것으로 생각된다. 또한 desipramine은 methadone과 morphine등의 대사를 방해하여 이들 opioid의 혈중 농도를 증가시킨다고 보고된 바 있다(Goldstein등 1982 ; Liu와 Wang 1985). 그러므로 TCAs와 opioid를 같이 투여할 경우에는 사용되는 opioid의 용량을 줄일 수 있다.

Table 2. TCAs-drug interactions

Drug-drug interaction	Medications interacting with TCAs
Pharmacokinetic	
Increased serum TCA level	Cimetidine
	Disulfiram
	Haloperidol
	Mehtylphenidate
	Phenothiazine
	Propafenone
Decreased serum TCA level	Barbiturate
	Ethanol
	Oral contraceptives
	Phenytoin
Pharmacodynamic	
Potentiate hypotensive effect of TCAs	Prazocin, other alpha-adrenergic blocking agents
May increased blood pressure	Parenteral sympathomimetics

SOURCE : Brown TM & Stoudemire A(1998)

(3) 마취제(anesthesia)

기존의 심혈관 질환이 없는 장기간 imipramine을 투여받는 환자에서 halothane과 pancuronium을 투여한 경우 부정속맥(tachyarrhythmia)이 발생하였다는 보고가 있었다(Edward등 1979). 이는 imipramine과 pancuronium 모두 항콜린성 작용과 아드레날린성 작용을 가지고 있기 때문에 이들과 함께 halothane을 투여할 경우 부정속맥이 발생하는 것으로 생각된다. 그러므로 강한 항콜린성 작용을 갖은 항우울제(TCAs)과 halothane과 pancuronium을 함께 투약하는 것은 피하는 것이 추천된다. 또한 항콜린성 작용과 아드레날린성 작용이 없는 신경근육차단제(d-tubocurarine)를 사용하는 것이 안전하며, TCAs를 투여받는 환자에서는 halothane 보다는 enflurane을 사용하는 것이 추천된다.

(4) 항고혈압제(antihypertensives)

Leishman등(1963)은 3명의 환자에서 imipramine이 guanethidine의 항고혈압 작용을 길항하였다고 보고하였다. 거의 모든 TCAs가 norepinephrine의 재흡수를 차단하여 guanethidine의 항고혈압 작용을 막는 것으로 생각된다. 그러므로 guanethidine과 같은 계열의 항고혈압제(benthanidine, debrisoquin)와 TCAs를 같이 투여하는 것은 피하는 것이 추천된다. Briant등(1973)은 clonidine과 이뇨제를 투여하는 환자에서 TCAs를 투여하였을 때, 항고혈압 효과가 감소한 것을 보고하였다. 또한 Hansten등(1984)도 clonidine 0.4mg/day로 혈압이 조절되던 여자 환자에서 imipramine 50mg를 2일간 투여하였을 때,

Table 3. Inhibition of human cytochromes P450 by newer antidepressantst

Antidepressant	Cytochrome P450					
	1A2	2C9	2C19	2D6	2E1	3A
Fluoxetine	+	+	+ to ++	+++	-	+
Norfluoxetine	+	++	+ to ++	+++	-	++
Sertraline	+	+	+ to ++	+	-	+
Desmethylsertraline	+	+	+ to ++	+	-	+
Paroxetine	+	+	+	+++	-	+
Fluovoxamine	+++	++	+++	+	-	++
Citalopram	+	0	0	0	0	0
Desmethylcitalopram	0	0	0	+	0	0
Nefazodone	0	0	0	0	-	+++
Triazoledione	0	0	0	0	-	+
Hydroxynefazodone	0	0	0	0	-	+++
Venlafaxine	0	0	0	0	-	0
O-Desmethylvenlafaxine	0	0	0	0	-	0
Mirtazapine	0	-	-	+	-	0

0=minimal or zero inhibition ; +=mild inhibition ; ++=moderate inhibition ; +++=strong inhibition
Dash(-) indicates no data available SOURCE : Greenblatt et al(1998)

혈압이 상승한 것을 보고하였다. Calcium channel blocker인 verapamil과 diltiazem 투여시 CYP3A4 동위효소에 의한 대사를 억제하여, TCAs의 혈중농도를 증가시킨다는 보고도 있으며(Hermann등 1992), 그러므로 verapamil, diltiazem과 같은 약제와 TCAs를 같이 투여하는 경우에 TCAs의 용량의 감량이 필요하다. 그밖에 역시 calcium channel blocker인 nifedipine이 항우울제의 반응을 역전시킨다는 보고들도 있다(Fadden 1992 ; Hullet등 1988).

(5) 항균제(antimicrobials)

Bebchuk와 Stewart(1991)는 rifampin, isoniazid, pyrazinamide, pyridoxine등의 항결핵제와 함께 nortriptyline을 안정적으로 투여하던 환자에서 항결핵제를 끊은 후 nortriptyline의 혈중 농도가 급격히 상승하여 부작용이 발생한 것을 보고하였다. 이는 rifampin이 강력한 산화 효소 유도제이기 때문이다. 또한 nortiptyline을 안정적으로 투여받던 환자에서 fluconazole을 투여하였을 때, nortriptyline의 농도가 급격하게 상승하였다는 보고도 있었다(Gannon 1992). Fluconazole, ketoconazole, itraconazole등의 항진균제는 CYP3A4 동위효소에 의한 대사를 억제한다. 그러므로 rifampin과 TCAs를 투여할 경우와 항진균제와 TCAs를 같이 투여할 경우에 주의를 요한다.

(6) Digoxin

Digoxin을 trazodone과 함께 사용할 경우에 digoxin의 혈중 농도가 증가하여 digoxin 독성이 나타날 수 있다(Dec 1984 ; Rauch와 Jenike 1984). 그러므로 이와 같은 투약을 해야 할 상황에서는 digoxin 농도의 세심한 측정이 요구된다.

(7) Estrogen

한 연구에 따르면 imipramine과 estradiol을 같이 투여하였을 때, 진전, 저혈압, 졸림 등의 부작용이 더 잘 나타나는 것으로 보고되었다(Khurana 1972). 이러한 상호작용은 장기간 저용량의 estrogen을 사용할 경우에 경구 투여된 imipramine의 생체이용률의 증가가 있다고 보고(Abernethy등 1984)와 연관이 있는 것 같다.

(8) 히스타민2-차단제(Histamine2-blocker : 이하 H2-차단제)

Cimetidine은 TCAs의 대사를 방해하여, TCAs의 혈중 농도를 증가시켜 독성이 나타날 수 있다. 장기간 imipramine과 함께 cimetidine을 사용하던 환자에서 cimetidine은 감량하면, imipramine의 농도가 최소 치료 혈중 농도 이하로 떨어진다는 보고도 있다(Miller와 Macklin 1983). 반면에 안정화된 imipramine 치료중에 cimetidine을 첨가하면 imipramine에 의한 독성이 나타날 수 있다. 또한 nortriptyline은 cimetidine과 같이 투여한 경우에도 별 상호작용이 없으나, imipramine과 cimetidine을 같이 투여할 경우에 imipramine의 혈중 농도가 증가한다는 보고도 있다(Henauer와 Hollister 1984). TCAs와 함께 H2 blocker를 사용해야 하는 경우에는 cimetidine 대신에 ranitidine, famotidine, nizatidine등을 사용하는 것이 좋다. 이들 약제는 TCAs의 산화를 방해하지 않는 것으로 알려져 있다.

(9) Sulfonylureas

Type II 당뇨병(NIDDM) 환자에서 sulfonylurea로 치료하는 경우 TCAs를 첨가하면 저혈당 반응을 일으킬 수 있다(True등 1987). 또한 Type I 당뇨병(IDDM) 환자에서도 amitriptyline을 투약할 때 저혈당이 발생할 수 있다(Sherman과 Bornemann 1988). 그 기전에 대하여는 아직 밝혀진 것은 없으나 imipramine, nortriptyline등의 TCAs와 함께 경구 혈당강하제로 sulfonylurea를 사용할 때 주의를 하여야 한다. 이 경우 sulfonylurea의 용량을 줄이고 혈당 모니터링을 철저하게 하여야 한다.

2. 세로토닌 재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors : SSRIs)

SSRIs는 CYP의 작용을 억제하여 많은 약물 상호작용에 있어 문제가 된다. 같은 SSRIs 계통이라고 하더라도 약물에 따라서 CYP의 동위효소들을 억제하는 것에 차이가 있다. 표 3은 SSRIs를 비롯한 새로운 항우울제에 의한 CYP 억제작용에 관한 것이다. 또한 표 1은 각 약물들이 주로 대사되는 CYP 동위효소를 나열한 것이다. 그러므로 각 CYP 동위효소를 억제하는 SSRIs와 동시에 아래 언급되는 약물들이 투여될 경우에 혈중 농도의 증가로 인하여 임상적으로 문제가 될 수 있을 것이다. 구체적으로 임상에서 사용되는 약제들 중 SSRIs와의 약물 상호작용이 있는 약물을 살펴보면 다음과 같다.

1) SSRIs와 정신과 약물간의 약물 상호작용

SSRIs와 다른 약물들간의 약동학적인 상호작용은 주로 SSRIs의 CYP의 억제와 관련이 있다. 앞서 언급한 바와 같이 fluoxetine이 TCAs의 혈중 농도와 반감기를 증가시켜서 TCAs의 독성 작용을 일으킬 수 있다. 또한 비슷하게 fluoxetine은 CYP3A4의 억제를 통하여 carbamazepine과 alprazolam의 대사를 억제하여 혈중 농도를 증가시킨다. 또한 clozapine, fluphenazine, haloperidol, perphenazine, pimozide 등의 대사에도 영향을 준다는 보고들이 있다(Altamura등 1994 ; Preskorn등 1995). 또한 fluvoxamine은 TCAs, alprazolam, clozapine, diazepam, bromazepin, propranolol의 농도를 증가시킨다. Paroxetine의 약동학적 약물 상호작용은 다른 SSRIs에 비교하여 적은 편이긴 하지만, 20mg/day의 용량으로도 CYP2D6를 유의하게 억제한다. Paroxetine은 diazepam, digoxin, phenytoin,

propranolol의 대사에 영향을 주지 않으며, phenobarbital도 paroxetine의 대사에 거의 영향을 안준다(DeVane 1992). Sertraline은 혈청 단백질에 잘 결합하는 약물이지만, 다른 혈청 단백질에 결합하는 약물에 큰 영향을 주진 않는다. 또한 sertraline은 diazepam, desmethyldiazepam, tolbutamide의 대사를 저하시키며, 이는 비록 약하긴 하나 sertraline이 가진 CYP2D6에 대한 억제작용 때문이다(Preskorn등 1995).

SSRIs의 다른 약물과의 약력학적 상호작용은 주로 세로토닌 작용에 대한 상승효과 때문에 발생한다. 많은 약물들이 세로토닌의 분비를 자극하거나(e.g., ethanol, amphetamine 등), 세로토닌의 재흡수를 억제한다(e.g., dextromethophan, TCAs 등). 이런 약물들이 약력학적으로 SSRIs와 함께 과도한 세로토닌 작용으로 세로토닌 증후군을 발생시킬 수 있다. 또한 MAOIs도 역시 세로토닌의 활성을 증가시키며, SSRIs와 함께 투여될 경우 세로토닌 증후군이 발생할 수 있다.

Lithium 역시 SSRIs와 함께 투여될 경우에 비슷한 현상을 유발할 수 있다. TCAs와 SSRIs가 같이 투여될 경우, 앞서 언급한 약동학적 상호작용외에도 약력학적으로 중추신경계의 노르아드레날린 효과를 증강시켜서 부가적 치료적 효과 또는 독성 작용을 나타낼 수 있다(Mills 1993 ; Skop등 1994).

2) SSRIs와 기타 약물과의 상호작용

(1) 항응고제(anticoagulants)

SSRIs와 warfarin 사이에 약물상호작용에 있어 많은 보고들이 있다. 두 약물의 상호작용의 기전으로는 세가지 정도가 제시되고 있는데, 첫째 SSRIs가 단백질과 강력하게 결합을 하여서 단백질 결합 부위에서 warfarin을 떨어져 나가게 하여 warfarin의 효과를 증가시킨다. 둘째, 복잡한 warfarin의 대사에 그 원인이 있는데, warfarin은 라세믹 혼합체(racemic mixture) 형태로 존재하며 S-enantiomer(S형)와 R-enantiomer(R형)의 두 가지 이형체가 존재한다. 두 가지 중 S형이 활성을 지니고 있으며, R형은 비활성이다. S형이 CYP2C9에서 대사되어 R형이 되며, R형이 cytochrome CYP2C9를 억제한다. 또한 R형은 CYP1A2/3A4에서 hydroxylation되는 복잡한 과정을 거치게 된다. SSRIs는 CYP1A2의 억제를 통하여 R형의 증가를 가져오며, 이것이 활성을 가진 S형의 대사를 방해하여 항응고 작용의 증가를 가져오게 된다(Harvey와 Preskorn 1996). 셋째, SSRIs중 fluoxetine은 그 자체가 항응고 작용을 가진다(Aranth와 Lindberg 1992). 이런 이유로 SS-RIs와 warfarin을 같이 투여할 경우에는 지속적인 prothrombin time등의 모니터링이 필요하다.

(2) 베타차단제(Beta-adrenergic blocking agents)

한 보고에서 propranolol과 lorazepam과 fluoxetine의 병합투여가 완전심블록(complete heart block)과 의식의 소실을 가져왔다는 보고가 있었다(Drake와 Gordon 1994). 이는 간에서 대사되는 베타차단제의 대사를 SSRIs가 강력하게 차단하여서 나타나는 현상이다. 이런 경우 간에서 대사되지 않는 sotalol과 같은 다른 베타차단제를 사용하거나, 낮은 용량의 propranolol, metoprolol의 사용이 추천된다.

(3) Calcium channel blocker

Verapamil, nifedipine 등의 calcium channel blocker와 fluoxetine를 같이 투여할 경우에 부종, 동계성 두통(throbbing headache), 오심, 조홍(flushing) 등의 부작용이 나타났다는 보고들이 있어 왔다(Sternbach 1991). 이들의 상호작용의 기전은 분명히 밝혀져 있지는 않다. 그러나 fluoxetine에 의해 calcium channel blocker의 대사가 방해받는 것으로 생각된다. 그러므로 fluoxetine과 calcium channel blocker를 같이 투여하는 경우에 calcium channel blocker의 용량 감량이 필요하다.

(4) Digoxin

SSRIs는 digoxin의 약력학적 기전을 변화시키지 않는다(Bannister등 1989 ; Forster등 1991).

(5) 아편계 진통제(opioid analgegics)

Fluoxetine은 다른 많은 항우울제처럼 opioid의 진통효과를 강화시킨다. Fluoxetine으로 치료하는 환자는 morphine, codeine, fentanyl에 의한 강경증(catalepsy)를 증강시키고 효과를 연장하며, 또한 opioid의 항동통수용작용(antinociceptive action)을 강화시킨다(Larson과 Takemori 1977). Paroxetine과 함께 흔히 감기약에 처방되는 거담제인 dextrome-thorphan을 같이 투약할 경우 세로토닌 증상군(serotonin syndrome)과 같은 부작용이 나타날 수 있다(Skop등 1994). 이런 상호작용은 아편계 진통제가 가진 세로토닌 작용에 의하여 나타나는 것으로 생각된다. 그러므로 SSRI와 세로토닌에 영향을 주는 아편양 약물(dexromethophan, meperidine, pentazocine)의 동시투여는 피하는 것이 추천된다.

(6) Cimetidine

Cimetidine은 CYP계 효소를 억제하여 paroxetine과 sertraline의 농도를 증가시킨다(Preskorn등 1995). H2 차단제중 이러한 영향이 적은 ranitidine으로 바꾸는 것이 추천된다(Ciraulo등 1995).

(7) Theophylline

Fluvoxamine과 theophylline을 동시 투여할 경우에 theophylline 독성이 나타났다는 보고가 있다(Diot등 1991). Fluvoxamine은 강력한 CYP1A2 억제제로 이 효소에 의한 theophylline의 대사를 막는다. 그러므로 theophylline의 혈중 농도를 지나치게 높이게 되며, 임상적으로 오심, 어지럼증, 두통, 빈맥,

근간대성 경련, 간질 등을 유발하는 theophylline 독성이 생길 수 있다. 그러므로 theophylline을 사용하는 환자에서는 fluvoxamine의 투여는 피해져야 하며, CYP1A2를 억제하지 않는 SSRIs인 sertraline, fluoxetine, paroxetine 등의 약제가 선택되어야 한다.

3. 단가아민 산화효소 억제제(monoamine oxidase inhibitors : MAOIs)

고전적인 MAOIs는 다양한 약물들, 음식물과 상호작용의 문제를 일으킬 수 있다. 그러나 MAOIs는 국내에서 사용되고 있지 않으며, 앞으로도 한국인의 식이 습관이 바뀌지 않는 한 사용되기는 힘들 것으로 보인다. 그러므로 여기에서는 MAOIs의 약물 상호작용을 약동학적, 약력학적 상호작용으로 나누어서 간단히 언급하고자 한다.

1) 약동학적 상호작용

과거의 고전적 MAOIs는 넓은 범위의 간효소를 억제하기 때문에 많은 약물 상호작용이 발생할 수 있다. 항콜린성 약물들이 MAOIs와 함께 투여될 경우, 간효소에 의한 대사 억제를 통하여 항콜린성 효과의 증강을 보이게 되며, 동시에 약력학적으로 간접적으로 중추신경계내 항콜린성 약물의 작용억제기전을 방해하여, 무스카린성 항콜린성 작용의 증강을 가져오게 한다. 또한 MAOIs는 coumarin의 대사를 억제하여 뇌졸중의 위험성을 증강시킬 수 있다(Griffin등 1988).

2) 약력학적 상호작용

MAOIs는 다양한 범위의 약물 상호작용을 가진다. 표 4는 흔히 발생하며, 임상적으로 중요한 MAOIs의 약력학적 약물 상호작용을 보여준다. Tranylcypromine과 다른 amphetamine과 유사한 약물의 병합투여는 특히 위험할 수 있는데, 고열, 경련이 발생할 수 있으며, 심한 경우에는 사망도 가능하다. Phenelzine은 혈중의 가성콜린에스테르화효소(pseudocholine-sterase) 활성을 감소시키며, suxamethonium과 같은 탈분극성 신경근육차단제(depolarizing neuromuscular blockers)와 함께 투여될 경우에는 심각한 신경근육 활동의 저하로 중추신경계 장해를 일으킬 수 있다(Griffin등 1988). 몇몇 임상가들은 selegiline을 TCAs와 함께, 심지어 SSRIs와 함께 투여하여도 안전하다는 보고를 하였으나, 이 병합 투여의 안정성에 대한 전반적인 연구는 아직 없다.

Table 4. Toxic MAOI drug-drug interactions

Possible complications	Drugs interacting with MAOIs
Hypertensive Crisis	Procatecholaminergic agents
	Sympathomimetics
	Dopamine
	Ephedrine
	Levodopa
	Metaramunol
	Methylamphetamine
	Phenylephrine
	Phenylpropranolamine
	Tricyclic antidepressants
Hypotension : potentiated	Antihypertensives, etc.
	Diruretics
	Insulin
	Meperidine
	Phenformin
	Phenothiazines
	Reserpine
	Sulfonylurea
Hypoglycemia	lycopenic agents
	Insulin
	Sulfonylureas
Serotonin syndrome	Proserotonergic agents
	SSRIs
	Dextromethophan
	L-Tryptophan
	Meperidine
	Venlafaxine

SOURCE : Brown TM & Stoudemire A(1998)

4. 새로운 항우울제(newer antidepressants)

1) Moclobemide

Moclobemide는 가역적인 MAO-A에 대한 억제를 하는 약물로 현재 미국에서는 사용되지 않으나 유럽이나 캐나다에는 사용되며, 국내에서는 유일하게 우울증에서 사용 가능한 MAOIs이다. Moclobemide는 단백질과의 결합력이 높지 않기 때문에 단백질 결합에서의 상호작용은 거의 일어나지 않는다. MAO에 대한 가역적인 억제 때문에 tyramine을 섭취할 때 정상인에서 혈압의 증가는 크게 나타나지 않는다. 그러나 우울증 환자에서는 임상적인 증상을 나타낼 수 있다. Moclobemide와 SSRIs나 TCAs가 상호작용이 없다고 하는 보고(Ebert등 1995)가 있으나, clomipramine을 끊은 직후 moclobemide를 처방한 경우 세로토닌 증후군이 나타났다는 보고(Gillman 1997)가 있다. Moclobemide는 산화과정을 통하여 대사되며, 강력한 CYP 2D6 억제제이므로 이 효소에 의하여 대사되는 약물과 약동학적 상호작용이 있을 수 있다(표 1).

2) Nefazodone

Nefazodone은 새로운 항우울제로 5-HT_2 수용체를 억제하는 동시에 노르에피네프린 수용체에 약한 억제작용을 가진다. 비교적 부작용이 적은 편으로 내외과 환자에서 사용되기 적당한 약제로 생각된다. Nefazodone은 CYP 3A4에 대한 강력한 억제제이다. 그러므로 lorazepam, cimetidine, warfarin등과 임상적으

로 중요한 상호작용은 없으나, CYP 3A4에 의하여 대사되는 alprazolam, triazolam과 같은 약물과 함께 투여 시에는 그 농도를 증가시켜서 작용을 강화시킬 수 있다. Alprazolam의 반감기는 2시간에 불과하다. 그러나 nefazodone과 병합투여시 혈중 농도는 거의 두 배로 증가하며, 반감기는 몇 배로 증가하게 된다. 그러므로 nefazodone과 alprazolam을 동시 투여할 때는 alprazolam의 감량이 필요하다(Stoudemire와 Fogel 1995 ; Nemeroff등 1996). 또한 CYP 3A4에 의하여 대사되는 terfenadine이나 astemizole과 같은 항히스타민제와 함께 투여할 때도 심부정맥의 위험성이 있으므로 주의를 요한다(Robinson등 1996)(표 1).

3) Venlafaxine

Venlafaxine은 새로운 항우울제로 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 차단하는 약물이다. 고용량에서는 도파민 재흡수를 차단하는 작용도 약하지만 나타날 수 있다. 그러나 그 밖에 다른 수용체들에는 중요한 영향을 주지 않는다. Venlafaxine은 CYP 2D6에 의하여 대사되기 때문에 thioridazine, quinidine등과 함께 투여시, venlafaxine의 농도가 증가될 수 있다. 그러나 venlafaxine 자체는 미약한 CYP 2D6의 억제작용만을 갖기 때문에 다른 약물과의 상호작용의 가능성은 크지 않다. 그러나 cimetidine은 venlafaxine의 대사를 억제할 수 있다고 알려져 있다(Troy등 1998). 그러나 그 대사물인 desmethyl-venlafaxine에는 영향을 주지는 않는다. 또한 venlafaxine과 함께 naproxen을 투여한 환자에서 전신성 경련과 혼수가 발생하였다는 보고도 있다(Rudolph와 Derivan 1996).

4) Bupropion

Bupropion은 4가지의 약물학적 활성을 가진 대사물을 가진다. 4가지 대사 산물은 eythro- threo-amino alcohols, erythro-amino diol, morpholinol 그리고 hydroxy-bupropion 등이다. 혈중 hydroxy-bupropion 농도는 대사 이전 모 약물의 농도보다 최소 10배 이상 높으며, 주된 약물학적 작용을 가지는 물질로 생각된다. CYP 2B6가 bupropion을 hydroxy-bupropion으로 대사시키는 것으로 알려져 있다. Carbamazepine은 혈중 bupropion 농도를 저하시키며, hydroxy-bupropion의 농도를 증가시키는 것은 carbamazepine의 CYP 2B6의 유도작용과 관련이 있을 것으로 생각된다(Ketter등 1995). Valproate는 bupropion의 농도에 영향을 미치진 않지만, hydroxy-bupropion의 농도를 상승시키며, 이는 valproate가 CYP 2B6에 대한 억제 작용을 가진다는 것을 암시한다(Ketter 등 1996).

Hydroxy-bupropion의 대사경로에 관하여는 확실치는 않지만 CYP 2D6가 관여할 것이라는 보고가 있다(Pollock 1996). Preskorn(1991)에 의한 한 환자에서 bupropion을 fluoxetine과 동시 투여하였을 때, hydroxy-bupropion의 혈중 농도가 증가하였다는 보고도 이러한 가능성을 시사해준다. 또한 bupropion이 혈중 imipramine과 그 대사물인 desipramine의 농도를 증가시켰다는 보고도 있다(Shad와 Preskorn 1997). Bupropion과 SSRIs의 병합투여가 치료 불응성 우울증 환자와 SSRIs에 의한 성기능 부작용시 사용될 수 있는 상당히 유용한 치료법이라는 사실을 상기할 때 향후 약물 상호작용에 관한 보다 진행된 연구가 필요하고 하겠다.

5) Mirtazapine

Mirtazapine은 두가지 라세믹 혼합체로 존재한다. 즉, α_2-수용체와 $5HT_2$-수용체에 차단작용을 가지는(+) enantiomer와 5-HT_3 수용체 차단 작용을 가진(-) enantiomer가 있다. Mirtazapine은 CYP 1A2와 CYP 2D6에 의하여 대사되어 8-hydroxy 대사물이 되며, CYP 3A4에 의하여 대사되어 N-desmethyl 대사물과 N-oxide 대사물로 바뀐다(Verhoeven등 1996). 그러나 임상적으로 mirtazapine은 CYP에 의한 약물상호작용의 문제는 거의 일으키지 않는 것으로 보인다. 그러나 이 점이 mirtazapine이 어떠한 약물상호작용의 문제점도 없다는 것을 의미하는 것은 아니다. 예를 들어 mirtazapine이 diazepam이나 alcohol과 같이 투여될 경우에는 운동기능의 저하에 악영향을 줄 수 있다.

결 론

지금까지 살펴본 항우울제와 관련 약물간의 상호작용은 잠재적으로 발생가능한 것이지, 병합투여시 반드시 상호작용의 문제가 발생한다는 것은 아니다. 이러한 상호작용은 특히 고위험군에 속하는 항우울제에서 잘 발생할 수 있다. 이러한 약물로는 CYP 3A4를 억제하는 nefazodone, CYP2D6를 억제하는 fluoxetine, paroxetine, CYP1A2를 억제하는 fluvoxamine등을 예로 들 수 있다.

Venlafaxine, sertraline, bupropion, mirtazapine 등은 상대적으로 이러한 상호작용의 위험성이 적은 항우울제이다. 그럼에도 불구하고 약물간의 상호작용은 이러한 저위험군의 약물들에서도 발생할 수 있다. 그러므로 항우울제 처방에 있어 이러한 상호작용의 가능성을 항상 염두에 두어야 할 것이다. 또한 잊지 말아야 할 점은 이러한 반응이 개인에 따라서 심한 차이가 있을 수 있다는 점이다. 약물 대사에서 중요한 효소의 작용이 정상인보다 미약한 poor metabolizer가 존재한다는 점을 항상 염두에 두어야 한다.

중심 단어 : 항우울제약물 · 상호작용 · 사이토크롬 P450.

참고문헌

Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI(1984) : *Imipramine-cimetidine interaction : impairment of clearance and enhanced bioavailability. J Pharmacol Exp Ther 229 : 702-705*

Alderman J, Preskorn SH, Greenblatt DJ, et al(1997) : *Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. J Clin Psychopharmacol 17 : 284-291*

Altamura AC, Moro AR, Percudani M(1994) : *Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. Clin Pharmacokinet 26 : 201-214*

Aranth J, Lindberg C(1992) : *Bleeding, a side effect of flouxetine (letter). Am J Psychiatry 149 : 412*

Ayd FJ(1994) : *Lexicon of Psychiatry, Neurology, and the Neurosciences. Williams & Wilkins, Baltimore*

Ball S, Ahem D, Kao J, et al(1996) : *Venlafatine (VF) : effects on CYP 2D6 dependent imipramine (IMP) and desipramine (DMI) 2-hydroxylation : comparative studies with fluoxetine (FL) and effects on CYP 1A2, CYP 3A4 and CYP 2C9 [abstract PII-47]. Pharmacol Ther 59 : 170*

Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG (1989) : *Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. Acta Psychiatr Scan 80 : 102-106*

Bebchuk JM, Stewart DE(1991) : *Drug interactions between rifampin and nortriptyline : a case report. Int J Psychiatry Med 21 : 183-187*

Borg S, Brodin K(1992) : *Antidepressant drugs, In : Mayler's Side Effects of Drugs, 12th Ed, Edited by Duke MNG. Elsevier, New York, pp30-78*

Briant RH, Reid JL, Dollery CT(1973) : *Interaction between clonidine and desipramine in man. Br Med J 1 : 522-523*

Brown TM, Stoudemire A(1998) : *Psychiatric Side Effects of Prescription And Over-the-Counter Medications, Recognition and Management, American Psychiatric Press, Washington, DC, pp 53-82*

Butler MA, Lang NP, Young JF, et al(1996) : *Determination of CYP2C19 and NAT2 phenotypes in human populations by analysis of caffeine urinary metabolites. Pharmacogenetics 2 : 116-144*

Ciraulo DA, Shader RI, Greenblatt DJ, Creelman WL(1995) : *Drug Interaction in Psychiatry. 2nd ed, Williams & Wilkins, Baltimore*

Crewe HK, Lennard MS. Tucker GT, et al(1992) : *The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cytochrome-P450 2D6 (CYP 2D6) activity in human liver microsomes. Br J Clin Pharmacol 34 : 262-265*

Dec GW(1984) : *Trazodone-digoxin interaction in an animal model. J Clin Psychopharmacol 4 : 153-159*

DeVane CL(1992) : *Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. J Clin Psychiatry 53 (suppl 2) : 13-20*

Diot P, Jonville AP, Gerard F, Bonnelle M, Autret E, Breteau M, Lemarie E, Lavandier M(1991) : *Possible interaction entre theophylline et fluvoxamine. Therapie 46 : 170-171*

Drake WM, Gordon GD(1994) : *Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine. Lancet 343 : 425-426*

Ebert D, Albert R, May A, Stosiek I, Kaschka W(1995) : *Combined SSRI-RIMA treatment in refractory depression. Safety data and efficacy. Psychopharmacology (Berl) 119 : 342-344*

Edwards RP, Miller RD, Roizen MF, Ham J, Way WL, Lake CR, Roderick L(1979) : *Cardia responses to imipramine and pancuronium during anesthesia with halothane or enflurane. Anesthesiology 50 : 421-425*

Fadden JS(1992) : *Nifedipine and nonresponses to antidepressants (letter). J Clin Psychiatry 53 : 416*

Forster PL(1991) : *The effects of sertraline on plasma concentration and renal clearance of digoxin. Biol Psychiatry 29 : 355-358*

Gannon RH(1992) : *Fluconazole nortriptyline drug interaction. Ann Pharmacother 26 : 1456-1457*

Gillman PK(1997) : *Serotonin syndrome-clomipramine too soon after moclobemide? Int Clin Psychopharmacol 12 : 339-342*

Goldstein FJ, Mojaverian D, Ossipov MH, Swanson BN(1982) : *Elevation in analgesic effect and plasma levels of morphine by desipramine in rats. Pain 14 : 279-282*

Gram LF, Overt KF, Kirk L(1974) : *Influence of neuroleptics and benzodiazepines on metabolism of tricyclic antidepressants in man. Am J Psychiatry 131 : 863-866*

Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI(1998) : *Drug Interactions with newer antidepressants : role of human cytochrome P450. J Clin Psychiatry 59 (suppl 15) : 19-27*

Griffin JP, D'Arcy PF, Speirs CJ(1988) : *Antidepressants. In : A Manual of Adverse Drug Interactions, 4th Edition, Edited by Griffin JP, D'Arcy PF, Speirs CJ. Boston, Butterworth, pp177-198*

Hansten PD(1984) : *Clonidine and tricyclic antidepressants. Drug Inter Newsl 4 : 13*

Harvey AT, Preskorn SH(1996) : *Cytochrome P450 enzymes : interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part Ⅰ. J Clin Psychopharmacol 16 : 273-285*

Henauer SA, Hollister LE, Gillespie HK, Moore F(1983) : *Theophylline antagonizes diazepam-induced psychomotor impairment. Eur J Pharmacol 25 : 743-747*

Hermann DJ, Krol TF, Dukes GE(1992) : *Comparison of verapamil, diltiazem, and labetalol on the bioavailability and metabolism of imipramine. J Clin Pharmacol 32 : 176-183*

Hullett FJ, Potkin SG, Levy AB, Ciasca R(1988) : *Depression associated with nifedipine-induced calcium channel blockade. Am J Psychiatry 145 : 1277-1279*

Ketter TA, Callahan AM, Post PM(1996) : *Nefazodone relief of alprazolam interdose dysphoria : a potential therapeutic benefit of 3A3/4 inhibition [letter]. J Clin Psychiatry 57 : 307*

Ketter TA, Jenkins JB, Schroeder DH, et al(1995) : *Carbamazepine but not valproate induces bupropion metabolism. J Clin Psychopharmacol 15 : 327-333*

Koch-Weser J(1973) : *Hemorrhagic reactions and drug interactions in 500 warfarin-treated patients. Clin Pharmacol Ther 14 : 139*

Kroemer HK, Eichelbaum M(1992) : *"It's the genes, stupid" - molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome*

P450 2D6 polymorphism. Life Sci 56：2285-2298

Larson AA, Takemori AE(1977)： *Effect of fluoxetine hydrochloride, a specific inhibitor of serotonin uptake, on morphine analgesia and the development of tolerance. Life Sci 2：1807-1811*

Lee RL, Spencer PS(1980)： *Effect of tricyclic antidepressants on analgesic activity in laboratory animals. Postgrad Med J 56(suppl 1)：19-24*

Leishman AWD(1963)： *Antagonism of guanethidine by imipramine. Lancet 1：112*

Liu SJ, Wang RI(1985)： *Enhanced development of dispositional tolerance to methadone by desipramine given together with methadone. Life Sci 36：745-751*

Marinac JS, Balian JD, Foxworth JW, et al(1996)： *Determination of CYP2C19 phenotype in black Americans with omeprazole：correlation with genotype. Clin Pharmacol Ther 60：138-144*

Masimirembwa CM, Johansson I, Hasler JA, et al(1993)： *Genetic polymorphism of cytochrome P450 CYP2D6 in Zimbawean population. Pharmacogenetics 3：275-280*

Miller DD, Macklin M(1983)： *Cimetidine-imipramine interaction：a case report. Am J Psychiatry 140：351-352*

Mills KC(1993)： *Monoamine oxidase inhibitor toxicity. Top Emerg Med 15：58-71*

Nakamura K, Goto F, Ray WA, et al(1985)： *Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mepheytoin hydroxylation between japanese and Caucasian populations. Clin Pharmacol Ther 38：402-408*

Nemeroff CB, DeVane CL, Pollack BG(1996)： *Newer antidepressant and the cytochrome P450 system. Am J Psychiatry 153：311-331*

Otton SV, Ball SE. Cheung SW, et al(1996)： *Venlafaxine oxidation in vitro is catalyzed by CYP2D6. Br J Clin Pharmacol 41：149-156*

Otton SV, Inaba T, Kalow W(1984)： *Competitive Inhibition of sparteine oxidation in human liver by beta-adrenoceptor antagonists and other cardiovascular drugs. Life Sci 34：73-80*

Otton SV, Wu DF, Joffe RT, et al(1993)： *Inhibition by fluoxetine of cytochrome P450 2D6 activity. Clin Pharmacol Ther 53：401-409*

Pollock BG, Sweet RA, Kirshner M, et al(1996)： *Bupropion plasma levels and CYP 2D6 phenotype. Ther Drug Monit 18：581-585*

Pond SM, Graham GG, Birkett DJ, Wade DN(1975)： *Effects of tricyclic antidepressants on drug metabolism. Clin Pharmacol Ther 18：191-199*

Preskorn SH(1991)： *Should bupropion dosage be adjusted based upon therapeutic drug monitoring? Psychopharmacol Bull 27：637-643*

Preskorn SH, Harvey AT, Stanga C(1997)： *Drug interaction and their role in patient care. Current Review of Mood and Anxiety Disorder 1：203-214*

Preskorn SH, Janicak PG, Davis JM, et al(1995)： *Advances in the pharmacotherapy of depressive disorder. In：Principles and Practice of Psychopharmacology. Edited by Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, et al. Williams & Wilkins, Baltimore*

Rauch PK, Jenike MA(1984)： *Digoxin toxicity possibly precipitated by trazodone. Psychosomatics 25：334-335*

Richelson E(1998)： *Pharmacokinetic interactions of antidepressants. J Clin Psychiatry 59(suppl 10)：22-26*

Robinson DS, Roberts DL, Smith JM, Stringfellow JC, Kaplita SB, Seminara JA, Marcus RN(1996)： *The safety profile of nefazodone. J Clin Psychiatry 57(suppl 2)：31-38*

Rosholm JU, Hallas J, Gram LF(1994)： *Concurrent use of more than one major psychotropic drug(polypsychopharmacy) in outpatients：a prescription database study. Br J Clin Pharmacol 37：533-538*

Rudolph RL, Derivan A(1996)： *The satety and tolerability of venlafaxine hydrochloride：Analysis of the clinical trials database. J Clin Psychopharmacol 16(suppl 2)：54S-59S*

Schmider J, Greenblatt DJ. von Moltke LL, et al(1996)： *Inhibition of cytochrome P450 by nefazodone in vitro：studies of dextromethorphan O- and N-demethylation. Br J Clin Pharmacol 41：339-343*

Sellers EM, Ball SE, Cheung SW, et al(1993)： *Inhibition by venlafaxine(VF) and other 5-HT uptake inhibitors of the polymorphic enzyme CYP2D6. In：Program and Abstracts of the 32nd Annual Meeting of the American College of NeuroPsychopharmacology；December 13−17. 1993；Honolulu, Hawaii. Poster Session Ⅱ, pp163*

Shad MU, Preskorn SH(1997)： *A possible bupropion and imipramine interaction. J Clin Psychopharmacol 17：118-119*

Sherman KE, Bornemann M(1988)： *Amitriptyline and asymmptomatic hypoglycemia. Ann Intern Med 109：683-684*

Skjelbo E, Brosen K(1992)： *Inhibitors of imipramine metabolism by human liver microsomes. Br J Clin Pharmacol 34：256-261*

Skop BP, Finkelstein JA, Mareth TR, Magoon MR, Brown TM(1994)： *The serotonin syndrome associated with paroxetine, and over-the-counter cold remedy, and vascular disease. Am J Emerg Med 12：642-644*

Spina E, Pollicino AM, Avenoso A, et al(1993)： *Effect of fluvoxamine on pharmacokinetics of imipramine and desipramine in healthy subjects. Ther Drug Monit 15：243-246*

Sternbach H(1991)： *Fluoxetine-associated potentiation of calcium channel blockers(letter). J Clin Psychopharmacol 11：390*

Stoudmire A, Fogel BS(1995)： *Psychopharmacology in medical patients：An Update. In：Medical Psychiatric Practice. Vol 3, American Psychiatric Press, Washington DC, pp79-149*

Sussman NS, Joffe RT(1998)： *Augmentation of antidepressant medication. J Clin Psychiatry 59(suppl 5)：3-4*

Taiwo YO, Fabian A, Pazoles CJ, Fields HL(1985)： *Potentiation of morphine antinociception by monoamine reuptake inhibitors in the rat spinal cord. Pain 21：329-337*

Troy SM, Rudolph R, Mayersohn M, Chiang ST(1998)： *The influence of cimetidine on the disposition kinetics of the antidepressant venlafaxine. J Clin Pharmacol 38：467-474*

True B, Perry PJ, Burns EA(1987)： *Profound hypoglycemia with the addition of a tricyclic antidepressant to maintenance sulfonylurea therapy. Am J Psychiatry 144：1521*

Verhoeven CHJ, Wos RME, Bogaards JJP(1996)： *Characterization and inhibition of human cytochrome P-450 enzymes involved in the in vitro metabolism of mirtazapine[abstract]. Eur Neuropsychopharmacol 6(suppl 4)：63*

von Bahr C, Spina E, Birgersson C, et al（1985）： *Inhibition of desmethylimipramine 2-hydroxylation by drugs in human liver microsomes. Biochem Pharmacol 34：2501-2505*

von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, et al（1997）： *Phenacetin 0-deethylation by human liver microsomes in vitro：inhibition by chemical probes, SSRI antidepressants, nefazodone and venlafaxine. Psychopharmacology 132：402-407*

Wilkinson GR, Guengerich FP, Branch RA（1989）： *Genetic polymorphism of S-mephenytoin hydroxylation. Pharmacol Ther 43：53-76*

Wrighton S, Stevens J（1992）： *The human hepatic hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. Crit Rev Toxicol 22：1-21*