

심혈관질환약물과 향정신성약물의 약물상호작용

계요병원 정신건강의학과
박 주 언 · 정 경 희

Drug Interactions between Cardiovascular Agents and Psychotropic Drugs

Joo Eon Park, M.D., Ph.D., Kyung-Hee Jung, M.D.

Department of Psychiatry, Keyo Hospital, Uiwang, Korea

ABSTRACT

There are numerous drug interactions related to many psychotropic and cardiovascular medications. Firstly, the principles in predicting drug interactions are discussed. Cytochrome P (CYP) 450 plays a significant role in the metabolism of these drugs that are substrates, inhibitors, or inducers of CYP450 enzymes. The two most significant enzymes are CYP2D6 and CYP3A4. The ability of psychotropic drugs to act as inhibitors for the enzymes may lead to altered efficacy or toxicity of co-administered cardiovascular agents as a substrate for the enzymes. The following is also a review of the known interactions between many commonly prescribed cardiovascular agents and psychotropic drugs. Most beta blockers are metabolized by CYP2D6, which may lead to drug toxicity when they use in combination with potent CYP2D6 inhibitors including bupropion, chlorpromazine, haloperidol, selective serotonin reuptake inhibitors, and quinidine. Concomitant administration of lithium with angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, and diuretics may increase serum lithium concentrations and toxicity. Calcium channel blockers and cholesterol lowering agents are subject to interactions with potent inhibitors of CYP3A4, such as amiodarone, diltiazem, fluvoxamine, nefazodone, and verapamil. Prescribing antiarrhythmic drugs in conjunction with medications are known to prolong QT interval and/or inhibitors on a relevant CYP450 enzyme is generally not recommended, or needs watchful monitoring. Digoxin and warfarin also have warrant careful monitoring if co-administered with psychotropic drugs.

KEY WORDS : Drug interaction · Cytochrome P450 · Cardiovascular agents · Psychotropic drugs.

개 요

심혈관질환을 가진 경우 공존질환으로서 정신질환을 가지는 경우가 많다.¹⁾ 이런 이유로 심혈관질환자들에게 여러 약제를 동시에 처방하는 경향이 높다. 임상적으로 중요한 약물

상호작용은 다른 약물의 투여에 의해 기존 약물의 효능이나 독성이 변화될 때 발생한다. 심혈관질환자를 진료하거나 방문하는 정신건강의학과 의사는 심각한 결과를 야기할 수 있는 약물상호작용의 가능성을 항상 염두 해두어야 한다. 더욱이 심혈관질환약물을 복용하는 환자에게 향정신성약물을 처방해야 하는 경우 충분히 주의를 기울여야 한다. 평소 관련 지식을 습득하고 임상 현장에서 타당한 평가를 함으로써 생명을 위협하거나 후유증을 남기는 약물상호작용은 충분히 예측 가능하다.²⁾ 대부분의 약동학적 상호작용은 시트크롬(cytochrome, CYP)450 효소를 통한 간 대사를 의미한다.³⁾ 또한 대부분의 약물이 CYP450 효소를 이용하여 대사되기 때문에

Received: November 28, 2011 / Revised: December 7, 2011

Accepted: December 12, 2011

Corresponding author: Joo Eon Park, Department of Psychiatry, Keyo Hospital, 280-1 Wanggok-dong, Uiwang, Gyeonggi 437-020, Korea
Tel : 031) 455-3333 · Fax : 031) 452-4110

E-mail : jooeon.park+psychosomatic@gmail.com

약물상호작용은 피할 수 없는 현실이다. 특히 유효 농도와 독성 농도 간의 차이가 적을수록 약물상호작용으로 인해 심각한 임상적 결과가 나타날 가능성이 커진다. 이는 항응고제와 항부정맥제와 같은 심혈관질환약물에서 위험이 더 크다는 것을 설명해준다.⁴⁾ 각각의 효소에 의해 대사되는 약물, 그 작용을 억제하는 약물 및 그 작용을 유도하는 약물을 각각 기질(substrate), 억제제(inhibitor), 유도제(inducer)라고 부른다. 이에 대한 지식을 익힘으로써 약물상호작용을 이해하고 그 약물들의 부작용을 최소화하는데 도움을 줄 수 있고 임상적으로 중요한 약물상호작용의 경우 용량 조정에 유용하다.^{5,6)} 이에 본 논문에서는 약물상호작용에서 중요한 CYP450 효소를 심혈관질환약물과 항정신성약물 병용 처방시 대두되는 문제점을 설명하고 임상적으로 중요한 약물상호작용 사례를 소개하며 정신건강의학과 의사가 약물상호작용의 위험을 피하기 위해 무엇을 할 수 있는지를 알아보려고 한다.

항정신성약물과 심혈관질환약물에서의 CYP450 효소의 역할

많은 항정신성약물과 심혈관질환약물은 CYP450 효소를 거치며 다양한 약물상호작용을 일으킬 수 있다고 알려져 있다. 이런 CYP450 효소는 사람의 간, 스테로이드 호르몬 및 지

방산의 대사에 중요한 역할을 하는 위장관 같은 조직에서 발견되는 헴단백질(hemoprotein)의 상과(superfamily)이다.⁷⁾ 이들은 아미노산의 배열동질성에 따라 과(family), 아과(sub-family), 개체(individual)의 순서로 표시한다. 예를 들면, 과는 아라비아 숫자(예 : CYP1)로, 아과는 알파벳 문자(예 : CYP1A)로, 개체는 아라비아 숫자(예 : CYP1A2)로 표시된다. 동일한 CYP450 효소에 의해 대사되는 약물들이 동시에 투여되었을 때 각각의 청소율(clearance)에 서로 영향을 줄 수 있다. 이러한 상호작용의 임상적 중요성은 상호작용하는 약물이 CYP450의 기질, 유도제, 억제제인지에 따라 좌우된다. 대부분 약물이 주로 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4 등의 6가지 효소를 통해 대사되므로 이들 효소가 약물상호작용에서 매우 중요하다.^{8,9)} 이 중 항정신성약물과 심혈관질환약물과의 상호작용에 중요한 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4에 해당하는 기질, 억제제, 유도제를 Table 1에 정리하였다.³⁾

1. CYP1A2

CYP1A2 효소에 의해 분해되는 항정신성약물로는 amitriptyline, caffeine, clomipramine, clozapine, desipramine, diazepam, estradiol, fluvoxamine, haloperidol, imipramine, olanzapine 등이 있고, 심혈관질환약물로는 mexiletine, propranolol, verapamil, warfarin 등이 포함된다. Fluvoxamine

Table 1. Substrates, inhibitors and inducers of different CYP450 enzymes among psychotropic and cardiovascular drugs

Enzymes	Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP1A2	Amitriptyline, Caffeine, Clomipramine, Clozapine, Desipramine, Diazepam, Estradiol, Fluvoxamine, Haloperidol, Imipramine, *Mexiletine, Olanzapine, *Propranolol, *Verapamil, *Warfarin	*Amiodarone, Fluvoxamine	Phenobarbital, Phenytoin, Smoking
CYP2C9	Amitriptyline, *Angiotensin II blockers(Losartan, Irbesartan), Fluoxetine, Phenytoin, *Torsemide, *Warfarin	*Amiodarone, *Fenofibrate, *Fluvastatin, *Lovastatin	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin
CYP2C19	Amitriptyline, Citalopram, Clomipramine, Diazepam, Imipramine, Phenytoin, Phenobarbital, *Propranolol, *Warfarin	Fluoxetine, Fluvoxamine, Oxcarbamazepine, *Ticlopidine, Topiramate	Carbamazepine
CYP2D6	*Antiarrhythmics(Flecainide, Mexiletine, Propafenone), Antipsychotics(Chlorpromazine, Clozapine, Haloperidol, Risperidone), *Beta-blockers, Fluoxetine, Monoamine oxidase inhibitors, Paroxetine, Tricyclic antidepressants, Venlafaxine	*Amiodarone, Bupropion, Chlorpromazine, Citalopram, Desipramine, Doxepin, Escitalopram, Fluoxetine, Haloperidol, Paroxetine, *Propafenone, *Quinidine, Sertraline, *Ticlopidine	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin
CYP3A4	*Antiarrhythmics(Quinidine, Amiodarone), Antipsychotics(Aripiprazole, Haloperidol, Quetiapine, Risperidone, Ziprasodone), Benzodiazepines(Alprazolam, Diazepam, Midazolam, Triazolam), Buspirone, Caffeine, Calcium channel blockers(Amlodipine, Diltiazem, Felodipine, Nifedipine, Nisoldipine, Nitrendipine, *Verapamil), *Clopidogrel, *HMG CoA reductase inhibitors (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), *Propranolol, Trazodone, Tricyclic antidepressants, Zaleplon, Zolpidem	*Amiodarone, *Diltiazem, Fluoxetine, Fluvoxamine, Nefazodone, *Verapamil	Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoin

* : Cardiovascular agents

의 경우 이 효소의 강력한 억제제이고 CYP2C9와 CYP2C19의 중간 강도의 억제제로 작용을 한다고 알려져 있다.¹⁰⁾ 심혈관질환약물 중 amiodarone 또한 이 효소에 대한 강력한 억제 효과를 보이고 포도 주스도 상당히 억제하는 것으로 알려졌다.¹¹⁾ 반면 phenobarbital, phenytoin, 흡연이 유도제 역할을 한다. 이런 억제제와 유도제로 인해 CYP1A2의 활성도가 변하게 되면 CYP1A2에 의해 분해되는 약물의 대사 정도가 변하게 되어 치료 약물의 요구량이 변하게 될 수 있다. 특히 이것은 propafenone과 warfarin을 복용하는 환자를 진료할 때 고려할 사항이다.

2. CYP2C9

이 효소는 amitriptyline, fluoxetine, phenytoin 등의 항정신성약물의 대사를 담당한다. 또한 항응고제인 warfarin의 활성형인 S형 대사에 관여하고 losartan, toremide 대사에도 영향을 준다. CYP2C9를 직접 억제하는 항정신성약물은 아직 알려진 바는 없으며 일부 심혈관질환약물(amiodarone, fenofibrate, fluvastatin, lovastatin)이 억제제로 역할을 하고 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin이 유도제 역할을 한다고 알려져 있다.

3. CYP2C19

이 효소의 경우 우리가 흔히 사용하는 약물인 amitriptyline, citalopram, clomipramine, diazepam, imipramine, propranolol 등을 대사시킨다. 이 효소를 억제하는 약물로는 fluoxetine, fluvoxamine, oxcarbamazepine, ticlopidine, topiramate 등이 있고 carbamazepine이 유도제 역할을 한다.

4. CYP2D6

CYP2D6는 간 CYP 효소의 약 5%를 차지하지만 사용되는 약물 20% 정도의 대사를 담당하는 중요한 효소이다. 특히, chlorpromazine, clozapine, haloperidol, risperidone 등의 항정신병약물, 모노아민산화소억제제(monoamine oxidase inhibitors), 삼환계항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs), 선택적세로토닌재흡수억제제(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs), venlafaxine 등의 대부분의 항우울제, 베타차단제 등 정신건강의학과에 익숙한 약물들의 대사에 관여한다. 또한 일부 항부정맥제(flecainide, mexiletine, propafenone)의 대사를 담당한다. 이 효소도 다른 효소와 마찬가지로 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin에 의해 활성이 유도된다. 이 효소의 억제제로 작용하는 약물로는 amiodarone, bupropion, chlorpromazine, citalopram, desipramine, doxepin, escitalopram, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, propafenone, quinidine, sertraline, ticlopidine 등이 있다. 특히 항정신성약물 중 fluoxetine과 paroxetine이 CY-

P2D6의 강력한 억제제로 알려져 있다.¹⁰⁾ 한 연구¹²⁾에서 paroxetine 투여 후 desipramine의 혈중 농도가 약 4배 증가하였다는 보고가 있는 점을 기억할 필요가 있다.

5. CYP3A4

CYP3A4는 인체에 작용하는 CYP450 효소의 50% 전후를 차지하고, 잘 알려진 항정신병약물(aripiprazole, haloperidol, quetiapine, risperidone, ziprasodone), 벤조디아제핀(alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam), buspirone, caffeine, TCAs, trazodone, zolpidem 등의 대사에 관여한다. 사실 CYP3A4에 대한 관심은 이 효소에 대사되는 약물이 가지고 있는 잠재적인 심혈관 독성과 관련이 있다. 여기에 대사되는 심혈관질환약물에는 일부 항부정맥제, 칼슘통로차단제, 대부분의 스타틴(statin), clopidogrel, propranolol 등이 속한다. 만약 CYP3A4가 억제되면 여기에서 대사되는 약물이 독성농도까지 축적되고 결과적으로 torsades de pointes를 유발할 수 있다. CYP3A4를 억제하는 심혈관질환약물에는 amiodarone, diltiazem, verapamil이 포함된다. 항우울제 중 nefazodone, fluvoxamine, sertaline, paroxetine, venlafaxine 순으로 CYP3A4를 억제하고,¹³⁾ 더불어 포도 주스도 CYP3A4의 강력한 억제제라는 것은 잘 알려진 사실이다. 이 효소도 역시 carbamazepine, phenobarbital, phenytoin에 의해 활성이 유도된다.

심혈관질환약물 입장에서 본 약물상호작용

1. 교감신경차단제

Propranolol과 같은 친지질성(lipophilic) 베타차단제는 CYP450 유도제와 억제제에 의해 영향을 많이 받는다.¹⁴⁾ 이 약물은 CYP2D6에 의해 주로 대사되며 CYP1A2, CYP2C19에서 일부 대사되고, CYP2D6를 억제하는 작용도 있다. Fluvoxamine의 경우 CYP1A2, CYP2C19의 강력한 억제제이면서 CYP2D6의 약한 억제제로 작용하여 propranolol의 혈중 농도를 높일 수 있다. 이런 이유로 propranolol과 fluvoxamine을 같이 사용하는 경우 propranolol의 작용을 강화시켜 저혈압과 다른 부작용을 야기할 수 있다. 이러한 CYP2D6 억제 효과를 가진 심혈관질환약물로는 amiodarone, quinidine 등이 있고, 항정신성약물로는 bupropion, chlorpromazine, citalopram, desipramine, doxepin, escitalopram, fluoxetine, haloperidol, paroxetine, sertraline이 있다. 특히 phenothiazine 계열인 chlorpromazine은 CYP2D6에서 대사되며 CYP2D6에 자기 억제 기능도 있어 chlorpromazine과 propranolol을 같이 사용하는 경우 두 약물의 농도 모두가 증가할 수 있다. 더구나 두 가지 약물의 농도가 높아지면 QT 간격 연장, 심부정맥, 저혈압 등

의 심혈관질환의 위험성이 증가할 수 있다.¹⁵⁾ 또 다른 보고에서 propranolol, lorazepam, fluoxetine을 병용 투여한 후 완전심장차단과 의식소실이 발생한 사례도 있었다.¹⁶⁾ 이런 경우에서 대사되지 않는 sotalol과 같은 다른 베타차단제를 사용하거나, 낮은 용량의 propranolol이나 metoprolol의 사용이 추천된다. 선택적 베타차단제인 metoprolol의 경우 CYP2D6를 통해 대사되므로 CYP2D6 강력한 억제제인 fluoxetine이나 paroxetine과 함께 투여했을 때 혈중 metoprolol의 농도가 현저히 증가하였고 오랫동안 높은 농도로 유지됨이 관찰되었다.^{17,18)} 또 다른 CYP2D6 억제제인 bupropion을 metoprolol과 병용 투여한 후 심각한 서맥을 보이는 사례가 보고되기도 하였다.¹⁹⁾ 다른 교감신경차단제인 clonidine의 경우 기존에 잘 조절되던 환자에서 desipramine이나 imipramine과 같은 TCAs를 병용 투여하였을 때 항고혈압 효과가 감소된 것이 보고되었다.^{20,21)}

2. 엔지오텐신 관련 약물

엔지오텐신전환효소억제제(angiotensin-converting enzyme inhibitors)는 아직 완전히 밝혀지지 않았지만 CYP450 체계가 중요한 역할을 하지 않는 것으로 보인다. 하지만 엔지오텐신전환효소억제제와 항정신성약물을 같이 사용하면 기립성 저혈압과 실신이 발생할 수 있다. 이런 사례 보고에는 captopril과 chlorpromazine,²²⁾ enalapril과 clozapine,²³⁾ enalapril과 clomipramine²⁴⁾ 등이 있다. Lithium과 엔지오텐신전환효소억제제를 같이 사용하는 경우 lithium의 독성을 보고한 사례들이 있지만 DasGupta 등²⁵⁾의 보고에 따르면 보고될 만한 약물상호작용은 없었다. 새로운 항고혈압제로 사용되는 엔지오텐신수용체차단제(angiotensin receptor blocker)인 losartan, irbesartan, valsartan은 주로 CYP2C9, 일부가 CYP3A4에 의해 대사된다. 비록 유의한 임상적 약물상호작용은 현재까지 보고되지 않았지만 다른 약에 의해 이 두 가지 효소가 유의하게 억제되면 잠재적으로 그들의 대사를 억제시킬 수 있으므로 독성을 관찰할 필요가 있다. 엔지오텐신수용체차단제는 lithium의 혈중 농도를 올릴 수 있고 특히 losartan과 lithium을 병용한 사례에서 lithium의 농도 상승이 보고되었다.²⁶⁾

3. 이뇨제

Torsemide와 eplerenone은 CYP2C4와 CYP3A4에 의해 대사되는 이뇨제이다. CYP450와 연관된 약물상호작용은 보고되지는 않았지만, 주로 CYP3A4에 의해 대사되는 eplerenone의 경우 CYP3A4를 억제하거나 유도하는 약물과 사용시 주의하여야 한다. 하지만 이뇨제가 콩팥세뇨관 부위에서 경쟁적으로 작용한다는 점이 약물상호작용에서 더 중요하다. 이런 작용으로 인해 대부분의 이뇨제는 lithium의 혈중 농도

에 영향을 준다.^{27,28)} 티아지드이뇨제(thiazide diuretics)는 신장에서 lithium의 청소율을 낮춤으로써 lithium 혈중 농도를 올려 기저치와 비교했을 때 40%의 증가를 가져온다. 반면, 삼투성이뇨제(osmotic diuretics)와 탄소탈수효소억제제(carbonic anhydrase inhibitors)는 lithium의 혈중 농도를 낮출 가능성이 있다. 고리이뇨제(loop diuretics)와 칼륨보존이뇨제(potassium-sparing diuretics)는 큰 영향이 없는 것으로 알려져 있다. 탄소탈수효소억제제인 acetazolamide의 경우 간 대사를 억제하기 때문에 carbamazepine과 같이 사용하는 경우 carbamazepine의 혈중 농도를 높여 독성을 보일 수 있다.²⁹⁾ 고리이뇨제인 furosemide를 SSRIs와 함께 사용하면, 특히 여성 노인인 경우 나트륨혈증(hyponatremia)의 가능성이 제기되고 있다.³⁰⁾

4. 칼슘통로차단제

칼슘통로차단제는 전위의존성통로(voltage-gated channel)이다. 대부분의 칼슘통로차단제는 주로 CYP3A4를 통해 대사된다. Verapamil과 diltiazem의 경우 동시에 CYP3A4 효소의 강력한 억제제로서 작용한다. 이 약물들은 CYP3A4에 의한 대사를 억제하여 TCAs의 혈중농도를 증가시키므로 같이 투여해야 하는 경우 TCAs의 용량을 감량시킬 필요가 있다.³¹⁾ CYP3A4에서 대사되는 alprazolam이나 triazolam을 CYP3A4 억제제인 diltiazem이나 verapamil과 병용 투여하는 경우 진정제의 효과가 길어질 수 있다.³²⁻³⁴⁾ Verapamil 및 nifedipine을 fluoxetine과 병용 투여할 경우에 부종, 박동성 두통, 오심, 홍조 등의 부작용이 나타났다는 보고가 있다.³⁵⁾ Nifedipine을 복용하는 여자 노인에게 피로, 우울, 쇠약을 이유로 fluoxetine을 사용한 이후 쇠약이 악화되고, 기립성 저혈압, 빈맥 등이 발생하여 입원하는 경우도 보고되었다.³⁶⁾ 포도 주스도 CYP3A4를 억제하므로 칼슘통로차단제의 최고 혈장 농도를 5배 증가시키는 것으로 알려졌다.³⁷⁾ 이처럼 강력한 CYP450 억제제들을 병용 투여할 때 독성 징후를 관찰하고 필요하면 칼슘통로차단제나 다른 CYP450 억제제의 용량을 줄여야 한다. 반대로 CYP3A4에 작용하는 carbamazepine이나 St. John's wort와 같은 약물을 복용하는 경우 칼슘통로 조절에 영향을 미쳐 혈압, 간질, 기분, 통증 조절에 나쁜 영향을 줄 수 있다.^{38,39)} CYP3A4와 CYP1A2 억제 효과를 가진 verapamil과 CYP3A4 유도제인 carbamazepine을 같이 사용하는 경우 verapamil의 농도는 감소하고 carbamazepine의 농도는 증가하는 경향이 나타난다.⁴⁰⁾ Nimotop의 경우도 CYP3A4 유도제인 carbamazepine과 phenytoin을 같이 사용할 때 곡선하면적(area under the curve) 시간이 7배 감소하였고 valproate와 같이 사용하는 경우에도 곡선하면적이 약 50% 감소하였다.⁴¹⁾ 이렇게 CYP450 유도제가 동시에 투여해야 되는 경우 칼슘

통로차단제의 용량을 적절한 치료효과에 이르도록 올려야 한다. Lithium 배설과 관련하여 nifedifine과 같이 사용한 경우 12주 추적관찰 결과 lithium 청소율이 30% 감소하였다.⁴²⁾ Verapamil의 경우도 lithium의 혈중 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁴³⁾ CYP3A4에서 주로 대사되고 CYP2D6와 CYP2E1에서도 일부 대사되는 diltiazem의 경우에는 lithium 농도에 영향을 주지 않았다.

5. 콜레스테롤강하제

비전형 항정신병약물 등 많은 항정신성약물이 혈중 지방에 영향이 주게 됨에 따라 콜레스테롤강하제와 항정신성약물의 병용 투여가 증가하고 있다. 대부분의 스타틴은 주로 CYP3A4에서 대사되고 pravastatin과 rosuvastatin의 경우 CYP2C9에 의해 대사된다. 특히 simvastatin, lovastatin, atorvastatin을 CYP3A4의 대사를 억제하는 nefazodone, 포도주스, 베타차단제, 칼슘통로차단제 등과 같이 사용하면 스타틴의 혈중 농도가 상승한다.⁴⁴⁻⁴⁸⁾ 한 연구에서 verapamil이 simvastatin의 평균 최고 혈중농도와 생체이용률을 유의하게 증가시킨다고 보고하였고, 이러한 상호작용은 verapamil에 의한 CYP3A4의 억제나 P-당단백질(glycoprotein)이 원인으로 지목되었다.⁴⁹⁾ 스타틴 중 atorvastatin은 3A4와 2C8을, fluvastatin은 2C9과 2C8을, simvastatin은 2C8을 억제한다고 알려졌지만 임상적 적용을 위해 더 많은 연구가 필요하다. 약물상호작용으로 인해 스타틴의 독성이 나타나면 근육통, 근육병(myopathy), 횡문근용해(rhabdomyolysis)까지 발생할 수 있다.^{46,49)} 횡문근용해 발생 위험은 약물 농도와 연관이 있기 때문에 CYP3A4 대사를 억제하는 약물과 함께 처방할 때 권장하는 simvastatin의 일일 최대용량을 엄격히 지켜야 한다.⁵⁰⁾

6. 항부정맥제

항부정맥제의 경우 치료농도범위(therapeutic indices)가 좁고 QTc 증가로 인해 생명까지 위협할 수 있기 때문에 약물상호작용은 더욱 중요하다.⁵¹⁾ 특히 권장 용량으로 투여된 항부정맥제도 CYP450 효소 억제제나 QT 간격을 증가시킬 수 있는 약물과 같이 투여하면 torsades de pointes 발생 위험이 높아진다는 점은 반드시 고려하여야 한다.^{10,52-54)} 심혈관질환약물(amiodarone, bepridil, disopyramide, dofetilide, flecainide, ibutilide, procainamide, quinidine 등) 뿐만 아니라, 항정신성약물(chlorpromazine, citalopram, haloperidol, mesoridazine, pimozide, TCAs 등)도 torsades de points를 야기할 가능성이 높다.⁵³⁻⁵⁵⁾ Class IA 항부정맥제인 quinidine은 주로 CYP3A4에서 대사되고 CYP2D6의 강력한 억제제로 작용한다. 이 약물이 cimetidine, phenytoin, phenobarbital과 CYP3A4에서 약물상호작용이 일어난다는 것은 잘 알려져 있다.^{56,57)} 또한 CYP3A4 억제제인 nefazodone, fluvoxamine, sertaline,

paroxetine, venlafaxine, diltiazem, 포도 주스도 quinidine 농도를 높일 수 있다. 이런 경우 quinidine 혈중 농도의 지속적인 관찰이 필요하고 독성의 징후를 평가하여야 한다. 반면, quinidine에 의해 CYP2D6에서 대사되는 fluvoxamine, paroxetine, venlafaxine, haloperidol의 농도가 증가될 수 있다.⁵⁸⁻⁶⁰⁾ Mexiletine은 Class IB 항부정맥제로 주로 CYP2D6에서, 일부 CYP1A2에서 대사되므로, 특히 fluvoxamine을 같이 사용하는 경우 주의를 요한다.⁶¹⁾ Class IC 항부정맥제인 flecainide도 CYP2D6와 CYP1A2에서 대사되므로 CYP2D6를 억제하는 paroxetine, fluoxetine, sertraline, citalopram을 같이 사용하는 경우 혈중 농도가 증가할 수 있다.⁶²⁾ 다른 Class IC 항부정맥제인 propafenone도 주로 CYP2D6에서 대사되므로 CYP2D6를 억제하는 약물을 같이 사용하는 경우 혈중 농도가 증가할 수 있다.⁶³⁾ 이 약물이 CYP1A2의 강력한 억제제이고 CYP2D6의 억제제로 작용한다는 점도 고려하여야 한다.⁶⁴⁾ Class III 항부정맥제인 ibutilide, amiodarone, dofetilide는 QT 간격을 증가시킬 수 있는 haloperidol, phenothiazines, pimozide, ziprasidone 등의 항정신병약물과 TCAs 및 사환계 항우울제(tetracyclic antidepressants) 등과의 병용을 피하는 것이 좋다.⁶⁵⁾ Class III인 ibutilide의 CYP450 관련 약물상호작용은 크지 않은 것으로 알려져 있지만, 다른 Class III인 amiodarone은 CYP2C8과 CYP3A4에서 대사되기 때문에 CYP3A4를 억제하는 약물을 사용할 때 조심하여야 한다. 특히 fluvoxamine, fluoxetine, sertraline, nefazodone 같은 항우울제는 높은 CYP450 억제 능력으로 인해 amiodarone 대사를 감소시킬 수 있어서 amiodarone 혈장 농도를 증가시킬 수 있다.⁶⁶⁾ 더구나 amiodarone과 항우울제 병용에서 citalopram⁶⁷⁾과 trazodone⁶⁸⁾이 torsade de pointes를 야기한다는 보고까지 있다. Amiodarone은 CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4에 대해 억제제로도 작용한다. 특히 CYP2C9에 대한 억제 작용이 긴 반감기(30~60일) 때문에 몇 달 동안 일어나지 않거나 약물 중지 후에 여러 달 동안 지속될 수 있다는 보고⁶⁹⁾가 있어 주의를 요한다. Digoxin은 Class IV 항부정맥제로 대사과정은 잘 알려져 있지 않다. Alprazolam과 다른 벤조디아제핀을 병용했을 때 digoxin의 혈중 농도 변화가 관찰되었다는 연구가 있고,^{70,71)} fluoxetine, paroxetine, nefazodone을 병용 투여하였을 때 혈중 농도가 증가하였다는 보고가 있다.^{72,73)} 이런 측면에서 벤조디아제핀과 항우울제를 병용 처방할 때 digoxin 혈중 농도를 면밀히 관찰하여야 한다.

7. 항응고제

항응고제 중 warfarin은 치료농도범위가 좁고 변화가 많아 환자의 국제정상화비율(international normalized ratio)을 엄격히 관찰하여야 한다. TCAs의 경우 amitriptyline과 war-

farin을 병용 투여한 경우 출혈을 일으켰다는 보고가 있다.⁷⁴⁾ SSRIs와 warfarin 간의 약물상호작용에 대한 보고들도 많다. 우선 paroxetine과 병용 투여한 경우 출혈 경향을 보인다는 보고⁷⁵⁾와 SSRIs 자체가 혈소판 응집을 감소시키는 역할을 통해 항응고 작용을 가진다는 의견도 있다.⁷⁶⁾ 하지만 두 약물의 상호작용의 기전 중 warfarin의 높은 단백질 결합력을 방해하는 약물이 warfarin의 효과를 증가시킨다는 가설은 정신약물학적 입장에서는 임상적 의미가 크지 않다. 대부분의 항정신성약물이 warfarin의 혈중 농도를 높이지 않았다는 Sayal 등⁷⁷⁾의 연구가 이를 증명하고 있다. 이 연구에서 CYP2C9의 억제제를 야기하는 fluvoxamine, fluoxetine 등과 병용시 warfarin의 혈중 농도가 급격히 증가하였고 citalopram, sertraline은 약한 약물상호작용을 보였다. 같은 연구에서 CYP3A4 유도제로 작용하는 carbamazepine을 사용하는 경우에는 warfarin의 기능이 저하될 수 있어 유의하여야 한다. 하지만 다른 항정신병약물, 항우울제, 항불안제 등은 이론적인 위험만 있다고 보고하였다. 두 약물의 상호작용 중 현재 주목 받는 기전은 warfarin의 대사와 관련된 CYP450의 역할에 있다.⁷⁸⁾ Warfarin은 활성형인 S형과 비활성형인 R형의 두 가지 이형체가 존재한다. CYP2C9의 대사를 통해 S형으로부터 만들어진 R형은 CYP2C9을 억제하고, CYP1A2/CYP3A4에서 수산화반응을 거친 후 배출된다. 이 수산화반응을 억제할 수 있는 약물이 병용 투여되면 R형의 증가를 가져오고, 이를 통해 활성형인 S형의 대사를 방해하여 출혈 경향이 높아지게 되는 것이다. 이런 연구결과들을 고려할 때, carbamazepine, SSRIs, TCAs 등과 warfarin을 같이 투여할 경우에는 지속적인 관찰이 필요하다. 한편, 항혈소판제인 ticlopidine은 CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP 1A2, CYP 2C9 순으로 억제 효능이 있는 것으로 알려졌고 carbamazepine과 phenytoin 혈중농도에 영향을 끼친다는 보고가 있다.^{79,80)} 다른 항혈소판제인 clopidogrel의 경우 1A2, 2C9, 2C19, 3A4에 의해 대사되고 2C9, 2B6, 2C19를 억제한다고 알려져 있다. 이 약물은 항혈소판 효과를 내기 위해선 CYP3A4에 의한 활성대사물로 생체 내 전환이 필요하다.⁸¹⁾ 이런 측면에서 clopidogrel을 CYP3A4 억제제와 병용 투여하게 되면 생성되는 활성대사물의 양이 감소되어 항혈소판 효과가 감소될 수 있다는 점이 고려되어야 한다. 또 다른 약물인 cilostazol은 CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A에 의해 대사되지만, 약물상호작용의 임상적 유의성은 알려지지 않았다.⁸²⁾ CYP3A4에서 대사된다고 알려진 다른 항응고제인 argatroban의 경우도 다른 약물과의 상호작용에 대한 보고는 현재까지 없다.

REFERENCES

- (1) Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric conditions. *Postgrad Med J* 2004;80:683-689.
- (2) Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular drug-drug interactions. *Cardiol Clin* 2001;19:215-234.
- (3) Cheng JW, Frishman WH, Aronow WS. Updates on cytochrome p450-mediated cardiovascular drug interactions. *Dis Mon* 2010;56:163-179.
- (4) Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:361-390.
- (5) Lynch T, Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am Fam Physician* 2007;76:391-396.
- (6) Zhou SF, Xue CC, Yu XQ, Li C, Wang G. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2007;29:687-710.
- (7) Gonzalez FJ. Molecular genetics of the P-450 superfamily. *Pharmacol Ther* 1990;45:1-38.
- (8) Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther* 1998;23:403-416.
- (9) Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003;3:194-204.
- (10) Brosen K. Are pharmacokinetic drug interactions with the SSRIs an issue? *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11 Suppl 1:23-27.
- (11) Merkel U, Sigusch H, Hoffmann A. Grapefruit juice inhibits 7-hydroxylation of coumarin in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1994;46:175-177.
- (12) Alderman J, Preskorn SH, Greenblatt DJ, Harrison W, Penenberg D, Allison J, Chung M. Desipramine pharmacokinetics when coadministered with paroxetine or sertraline in extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17:284-291.
- (13) Thummel KE, Wilkinson GR. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998;38:389-430.
- (14) Wood AJ. Drug interactions in hypertension. *Hypertension* 1988;11:III-III3.
- (15) Shand DG, Oates JA. Metabolism of propranolol by rat liver microsomes and its inhibition by phenothiazine and tricyclic antidepressant drugs. *Biochem Pharmacol* 1971;20:1720-1723.
- (16) Drake WM, Gordon GD. Heart block in a patient on propranolol and fluoxetine. *Lancet* 1994;343:425-426.
- (17) Hemeryck A, Lefebvre RA, De Vriendt C, Belpaire FM. Paroxetine affects metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:283-291.
- (18) Belpaire FM, Wijnant P, Temmerman A, Rasmussen BB, Brosen K. The oxidative metabolism of metoprolol in human liver microsomes: inhibition by the selective serotonin reuptake inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:261-264.
- (19) McCollum DL, Greene JL, McGuire DK. Severe sinus bradycardia after initiation of bupropion therapy: a probable drug-drug interaction with metoprolol. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:329-330.

(1) Shah SU, White A, White S, Littler WA. Heart and mind: (1) relationship between cardiovascular and psychiatric condi-

- (20) Briant RH, Reid JL, Dollery CT. Interaction between clonidine and desipramine in man. *Br Med J* 1973;1:522-523.
- (21) van Zwieten PA. Interaction between centrally acting hypotensive drugs and tricyclic antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1975;214:12-30.
- (22) White WB. Hypotension with postural syncope secondary to the combination of chlorpromazine and captopril. *Arch Intern Med* 1986;146:1833-1834.
- (23) Aronowitz JS, Chakos MH, Safferman AZ, Lieberman JA. Syncope associated with the combination of clozapine and enalapril. *J Clin Psychopharmacol* 1994;14:429-430.
- (24) Strain JJ, Caliendo G, Alexis JD, Karim A, Loigman M, Lowe IR. Cardiac drug and psychotropic drug interactions: significance and recommendations. *Heart Dis* 2001;3:248-262.
- (25) DasGupta K, Jefferson JW, Kobak KA, Greist JH. The effect of enalapril on serum lithium levels in healthy men. *J Clin Psychiatry* 1992;53:398-400.
- (26) Blanche P, Raynaud E, Kerob D, Galezowski N. Lithium intoxication in an elderly patient after combined treatment with losartan. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;52:501.
- (27) Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Lutz J, Heemann U, Steimer W, Zondler S, Fichtl B, Zilker T. Lithium poisoning: pharmacokinetics and clearance during different therapeutic measures. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:325-330.
- (28) Finley PR, Warner MD, Peabody CA. Clinical relevance of drug interactions with lithium. *Clin Pharmacokinet* 1995;29:172-191.
- (29) Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:198-214.
- (30) Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens* 2002;16:631-635.
- (31) Hermann DJ, Krol TF, Dukes GE, Hussey EK, Danis M, Han YH, Powell JR, Hak LJ. Comparison of verapamil, diltiazem, and labetalol on the bioavailability and metabolism of imipramine. *J Clin Pharmacol* 1992;32:176-183.
- (32) Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M, Hynynen M, Neuvonen PJ. Effect of diltiazem on midazolam and alfentanil disposition in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1996;85:1246-1252.
- (33) Kosuge K, Nishimoto M, Kimura M, Umemura K, Nakashima M, Ohashi K. Enhanced effect of triazolam with diltiazem. *Br J Clin Pharmacol* 1997;43:367-372.
- (34) Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Diltiazem enhances the effects of triazolam by inhibiting its metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1996;59:369-375.
- (35) Sternbach H. Fluoxetine-associated potentiation of calcium-channel blockers. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:390-391.
- (36) Azaz-Livshits TL, Danenberg HD. Tachycardia, orthostatic hypotension and profound weakness due to concomitant use of fluoxetine and nifedipine. *Pharmacopsychiatry* 1997;30:274-275.
- (37) Flockhart DA. Drug interactions, cardiac toxicity, and terfenadine: from bench to clinic? *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:101-103.
- (38) Levy NA, Janicak PG. Calcium channel antagonists for the treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2000;2:108-119.
- (39) DeVane CL, Markowitz JS. Avoiding psychotropic drug interactions in the cardiovascular patient. *Bull Menninger Clin* 2000;64:49-59.
- (40) Macphee GJ, McInnes GT, Thompson GG, Brodie MJ. Verapamil potentiates carbamazepine neurotoxicity: a clinically important inhibitory interaction. *Lancet* 1986;1:700-703.
- (41) Tartara A, Galimberti CA, Manni R, Parietti L, Zucca C, Basch H, Caresia L, Muck W, Barzaghi N, Gatti G, Perucca E. Differential effects of valproic acid and enzyme-inducing anticonvulsants on nimodipine pharmacokinetics in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:335-340.
- (42) Bruun NE, Ibsen H, Skott P, Toftdahl D, Giese J, Holstein-Rathlou NH. Lithium clearance and renal tubular sodium handling during acute and long-term nifedipine treatment in essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1988;75:609-613.
- (43) Dubovsky SL, Franks RD, Allen S. Verapamil: a new anti-manic drug with potential interactions with lithium. *J Clin Psychiatry* 1987;48:371-372.
- (44) Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-125.
- (45) Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999;84:413-428.
- (46) Paoletti R, Corsini A, Bellosta S. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler Suppl* 2002;3:35-40.
- (47) Shitara Y, Sugiyama Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors: drug-drug interactions and interindividual differences in transporter and metabolic enzyme functions. *Pharmacol Ther* 2006;112:71-105.
- (48) Kantola T, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Erythromycin and verapamil considerably increase serum simvastatin and simvastatin acid concentrations. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:177-182.
- (49) Jacobson RH, Wang P, Glueck CJ. Myositis and rhabdomyolysis associated with concurrent use of simvastatin and nefazodone. *JAMA* 1997;277:296-297.
- (50) Merck. Prescribing Information for ZOCOR®. Available at: http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zocor/zocor_pi.pdf Accessed: October 24, 2011.
- (51) Cubeddu LX. QT prolongation and fatal arrhythmias: a review of clinical implications and effects of drugs. *Am J Ther* 2003;10:452-457.
- (52) Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES, Lloyd BK, Troy J, Cantilena LR, Jr. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990;264:2788-2790.
- (53) Michalets EL, Smith LK, Van Tassel ED. Torsade de pointes resulting from the addition of droperidol to an existing cytochrome P450 drug interaction. *Ann Pharmacother* 1998;32:761-765.
- (54) Alvarez PA, Pahissa J. QT alterations in psychopharmacology.

- gy: proven candidates and suspects. *Curr Drug Saf* 2010;5:97-104.
- (55) **CERT A.** Drugs with a Risk of Torsades de Pointes. Available at: http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/list-01.cfm?sort=Generic_name Accessed: Oct 24. 2011.
- (56) **Levy RH.** Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 1995;36 Suppl 5:S8-13.
- (57) **Shinn AF.** Clinical relevance of cimetidine drug interactions. *Drug Saf* 1992;7:245-267.
- (58) **Brown HS, Galetin A, Hallifax D, Houston JB.** Prediction of in vivo drug-drug interactions from in vitro data: factors affecting prototypic drug-drug interactions involving CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4. *Clin Pharmacokinet* 2006;45:1035-1050.
- (59) **Damkier P, Hansen LL, Brosen K.** Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of quinidine. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:451-456.
- (60) **Young D, Midha KK, Fossler MJ, Hawes EM, Hubbard JW, McKay G, Korchinski ED.** Effect of quinidine on the interconversion kinetics between haloperidol and reduced haloperidol in humans: implications for the involvement of cytochrome P450IID6. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:433-438.
- (61) **Kusumoto M, Ueno K, Oda A, Takeda K, Mashimo K, Takaya K, Fujimura Y, Nishihori T, Tanaka K.** Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of mexiletine in healthy Japanese men. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:104-107.
- (62) **Ereshesky L, Riesenman C, Lam YW.** Antidepressant drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 2D6. *Clin Pharmacokinet* 1995;29 Suppl 1:10-18; discussion 18-19.
- (63) **Trujillo TC, Nolan PE.** Antiarrhythmic agents: drug interactions of clinical significance. *Drug Saf* 2000;23:509-532.
- (64) **Katz MR.** Raised serum levels of desipramine with the antiarrhythmic propafenone. *J Clin Psychiatry* 1991;52:432-433.
- (65) **Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, Lower DL.** Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* 2003;26:421-438.
- (66) **DeVane CL, Gill HS, Markowitz JS, Carson WH.** Awareness of potential drug interactions may aid avoidance. *Ther Drug Monit* 1997;19:366-367.
- (67) **Fayssol A, Issi J, Guerbaa M, Raynaud JC, Heroguele V.** Torsade de pointes induced by citalopram and amiodarone. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2011;60:165-168.
- (68) **Mazur A, Strasberg B, Kusniec J, Sclarovsky S.** QT prolongation and polymorphous ventricular tachycardia associated with trasodone-amiodarone combination. *Int J Cardiol* 1995;52:27-29.
- (69) **Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, O'Reilly RA, Goulart DA.** The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:398-407.
- (70) **Guven H, Tuncok Y, Guneri S, Cavdar C, Fowler J.** Age-related digoxin-alprazolam interaction. *Clin Pharmacol Ther* 1993;54:42-44.
- (71) **Castillo-Ferrando JR, Carrasco Prieto A, De La Torre Brasas F.** Effects of benzodiazepines on digoxin tissue concentrations and plasma protein binding. *J Pharm Pharmacol* 1983;35:462-463.
- (72) **Dockens RC, Greene DS, Barbhuiya RH.** Assessment of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions between nefazodone and digoxin in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1996;36:160-167.
- (73) **Leibovitz A, Bilchinsky T, Gil I, Habot B.** Elevated serum digoxin level associated with coadministered fluoxetine. *Arch Intern Med* 1998;158:1152-1153.
- (74) **Koch-Weser J.** Hemorrhagic reactions and drug interactions in 500 warfarin treated patients. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:139-146.
- (75) **Bannister SJ, Houser VP, Hulse JD, Kisicki JC, Rasmussen JG.** Evaluation of the potential for interactions of paroxetine with diazepam, cimetidine, warfarin, and digoxin. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1989;350:102-106.
- (76) **Picksak G, Honer zu Siederdisen C, Stichtenoth DO.** [SSRIs-associated bleeding risk]. *Med Monatsschr Pharm* 2010;33:217-218.
- (77) **Sayal KS, Duncan-McConnell DA, McConnell HW, Taylor DM.** Psychotropic interactions with warfarin. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:250-255.
- (78) **Harvey AT, Preskorn SH.** Cytochrome P450 enzymes: interpretation of their interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Part II. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:345-355.
- (79) **Brown RI, Cooper TG.** Ticlopidine-carbamazepine interaction in a coronary stent patient. *Can J Cardiol* 1997;13:853-854.
- (80) **Donahue SR, Flockhart DA, Abernethy DR, Ko JW.** Ticlopidine inhibition of phenytoin metabolism mediated by potent inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:572-577.
- (81) **Savi P, Pereillo JM, Uzabiaga MF, Combalbert J, Picard C, Maffrand JP, Pascal M, Herbert JM.** Identification and biological activity of the active metabolite of clopidogrel. *Thromb Haemost* 2000;84:891-896.
- (82) **Suri A, Forbes WP, Bramer SL.** Effects of CYP3A inhibition on the metabolism of cilostazol. *Clin Pharmacokinet* 1999;37 Suppl 2:61-68.

국문초록

많은 심혈관질환약물과 항정신성약물 간에 다양한 약물상호작용이 존재하며 이러한 약물들의 대부분이 시트크롬(cytochrome, CYP)450 효소의 기질, 억제제, 유도제로 작용하면서 약물상호작용이 일어나게 된다. 주로 CYP2D6와 CYP3A4를 억제하는 항정신성약물로 인해 같이 투여되는 심혈관질환약물의 효과가 변할 수 있고 부작용까지 나타날 수 있다. 이런 상황을 고려하고 반대의 경우도 포함하여 흔히 처방되는 두 종류의 약물을 병용 투여하는 경우 고려해야 할 부분에 대해서 심혈관질환약물 분류에 따라 논하였다. 대부분의 베타차단제는 CYP2D6의 대사에 의존하므로 이 대사를 억제하는 bupropion, chlorpromazine, haloperidol, SSRIs, quinidine 등을 사용했을 때 베타차단제의 독성이 나타날 수 있다. 엔지오텐신 관련 약물과 이노제가 lithium의 농도를 변화시키는 점도 고려하여야 한다. 칼슘통로차단제 및 콜레스테롤강하제를 CYP3A4의 강력한 억제제인 amiodarone, diltiazem, fluvoxamine, nefazodone, verapamil 등과 함께 사용하였을 때 약물 상호작용에 따른 부작용에 유의하여야 한다. 항부정맥제를 복용하는 환자에서 QT 간격 증가를 야기하는 약물이나 관련 CYP450 효소를 억제하는 약물을 동시에 투여하는 것은 삼가거나 적극적인 관찰이 필요하다. Digoxin과 warfarin이 병용 투여되는 항정신성약물로 인해 혈중 농도가 변하는 것도 임상적으로 중요하다.

중심 단어 : 약물상호작용 · Cytochrome P450 · 심혈관계약물 · 항정신성약물.