

와파린과 상호작용하는 한약재에 대한 고찰

이 인^{1,4}, 박상무², 박승찬^{3,4}, 김도형^{3,4}, 조민경⁴, 한창우^{1,4}, 권정남^{1,4}, 홍진우^{1,4}
¹부산대학교 한의학전문대학원 한의학과, ²원광대학교 한의과대학 한방내과학교실
³부산대학교 한의학전문대학원 한의과학과, ⁴부산대학교 한방병원 한방내과

Overview of the Interaction between Warfarin and Korean Herbal Medicine

In Lee^{1,4}, Sang-moo Park², Seung-chan Park^{3,4}, Do-hyung Kim^{3,4}
Min-kyoung Cho⁴, Chang-woo Han^{1,4}, Jeong-nam Kwon^{1,4}, Jin-woo Hong^{1,4}

¹Dept. of Korean Medicine, School of Korean Medicine, Pu-San National University

²Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine, Won-Kwang University

³Dept. of Korean Medical Science, School of Korean Medicine, Pu-San National University

⁴Dept. of Internal Medicine, Korean Medicine Hospital of Pu-San National University

ABSTRACT

Background and Objective : Warfarin is the standard anticoagulation treatment for atrial fibrillation, venous thromboembolism (VTE), and mechanical heart valves. Close monitoring of the International Normalized Ratio (INR) is required due to the drug's very narrow therapeutic window. Many factors can affect INR levels. Drug and food interactions are frequently cited as causes of adverse events with warfarin. We discussed interactions between herbs and warfarin studied in this research.

Methods : In this review, PubMed was used to search medical journals. Keywords "warfarin AND interaction" were applied.

Results : 55 articles were included. The possibility of correlation between warfarin and single herbal medicines such as *Salviae Miltiorrhizae Radix*, *Angelicae Gigantis Radix*, *Ginseng Radix Alba*, *Lycii Fructus*, *Ginkgo Folium*, *Menthae Herba*, *Trigonellae semen* was suggested. Furthermore, some herbal compounds interacting with warfarin were reported. The conclusion of studies reporting the effect of herbal medicine on warfarin were controversial due to small size or quality of research.

Conclusions : We suggest that we should prescribe therapeutic herbal medicines to patients using warfarin more carefully and do INR follow-up regularly.

Key words : warfarin, herbal medicine, interaction

1. 서론

와파린은 sweet clover에 함유된 bishydroxycoumarin (dicumarol)의 합성 유도체의 하나로 임상에서 가장 흔하게 쓰이는 비타민K 길항제이다. 높은 수용성을 가지고 있어 위장관에서 빠르게 흡수되기 때

문에 높은 생체이용률(bioavailability)을 가진다. 반면 적정 약물 농도(therapeutic window)가 좁으며, 환자의 여러 가지 요인에 의하여 상이한 용량 반응(dose response)을 보이기 때문에 임상적으로 사용에 어려움이 많은 약물이다¹. 특히 혈전 형성을 제한하는 범위의 용량과 출혈 합병증을 유발하기 시작하는 용량 사이의 간격이 좁아서 중요한 약물 상호작용에 결부되어 있다². Cohen 등은 미국 내 이상 약물 사건(adverse drug events)으로 인한

· 교신저자: 홍진우 경남 양산시 물금읍 금오로
부산대학교 한방병원
TEL: 055-360-5962 E-mail: jwhong@pusan.ac.kr

응급실 방문을 조사하여 이 중 연간 43,000여회가 와파린과 연관될 것으로 추산했다³.

와파린이 다른 물질과 상호작용을 일으켜, 항응고 작용을 증강하거나 혹은 감소시키는 사례는 다수 알려져 있다. acetaminophen, NSAIDs, rifampin, simvastatin과 같은 상용약제뿐 아니라 단삼, 당귀, 인삼, 구기자, St John's wort, 크랜베리, 어유(fish oil) 등 생약 및 천연물 제제들도 상호작용을 일으키는 것으로 알려져 있다^{4,5}.

생약 및 천연물 제제의 사용이 증가하면서 와파린과 병용 투여되는 일이 매우 흔한데, Wittkowsky 등은 미국 내 와파린 치료 중인 환자 1203예를 대상으로 조사하여 이 중 30%가 생약 및 천연물 제제를 자가 복용 중이라고 보고했다⁶. Leung 등은 캐나다 내 입원 환자 및 외래 환자들을 대상으로 조사한 결과 와파린을 복용하는 환자들 중 최소한 1주일 단위라도 생약 및 천연물 제제를 사용하는 사람이 대략 40%에 달했고, 이 중 34%가 상호작용의 가능성이 있었다고 보고했다⁷.

따라서 임상에서 경구용 항응고제를 복용중인 환자를 접하게 될 가능성은 매우 높으며, 한약을 병용 투여할 경우 발생할 수 있는 상호작용에 대한 지식이 필요하다. 본 연구는 현재까지 수행된 한약과 와파린의 병용 투여 및 상호작용에 대한 연구들을 검토하고 이에 대하여 논의하는 한편, 지금까지 와파린과 상호작용을 하는 것으로 알려진 한약제들을 검토하고자 한다.

II. 연구내용 및 방법

1. 용어정의

본 연구에서 한약제는 대한약전 9개정판 및 생약규격집에 수재된 약제로 한정하였고, 한약은 수종 이상의 한약제로부터 제조된 약물로 정의하였다.

2. 연구대상 및 방법

NCBI(National Center for Biotechnology

Information)에서 제공하는 PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)에서 'warfarin AND interaction'으로 검색을 시행하였고, 이외에 한국, 일본, 중국 등의 연구현황을 알아보기 위하여 해당 사이트에서 별도로 수기검색을 시행하였다. 국내에서는 한국학술정보(KISS), 특허청에서 제공하는 전통지식포탈, 학술연구정보서비스(RISS), 한국한의학연구원 전통의학정보포털(OASIS), DBPIA에서 '와파린' 또는 'warfarin'으로 검색하였고, 중국학술정보원에서 제공하는 CAJ에서 '華法令' 또는 '華法林'으로, 일본 株式会社 メテオ에서 제공하는 Medical online Journal에서 'warfarin' 또는 'ワルファリ'으로 검색하여 한약제와 관련된 연구를 선별하였다. 검색시기는 1990년부터 2011년 6월까지로 하였다.

검색결과 총 1193편의 논문이 검색되었으며, 검색된 문헌에 대하여 제목 및 요약물 일일이 확인하여 논문을 선별하였다. 문헌의 검색 및 선별에는 저자를 포함하여 3명이 각각 수행하여 대조하였으며, 최종적으로 한약제와의 상호작용에 관한 55편의 논문이 선정되었다.

III. 결 과

선정된 55편의 논문을 살펴본 결과, 1992년 단삼의 와파린에 미치는 영향에 대한 동물 실험이 처음 보고된 이후 2000년까지 10편이 논문이 게재되었다. 2000년대 들어 관련 연구가 점차 증가하는 추세를 보이고 있다(Fig. 1).

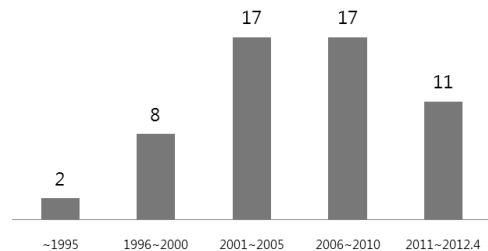


Fig. 1. Number of papers about interaction between warfarin & herbal medicines.

1. 단삼(*Salviae Miltiorrhizae Radix*)

단삼은 대한약전에는 *Salvia miltiorrhiza* Bunge의 뿌리로, 항응고, 칼슘 길항, 섬유세포 증식과 분비기질을 억제하며, 혈압강하, 관상동맥 경련을 해제하고 혈소판 응집을 억제하는 등의 약리작용을 한다⁸.

단삼과 와파린의 상호작용은 혈소판 응집 억제 및 와파린 제거율(*clearance rate*) 저하를 통해 나타나는 결과로 보인다. 동물실험에서 단삼 추출물은 와파린의 생체이용률을 증가시키고, 혈중농도곡선하면적(*area under the concentration curve*, 이하 AUC)과 최고농도를 증가시키며, 흡수율 및 제거 반감기를 줄일 수 있다고 나타났고 결과적으로 프로트롬빈시간(이하 PT)이 증가하였다⁸.

상호작용으로는 심방세동 및 류마티스성 승모판 협착증으로 와파린을 복용하던 66세 남성이 단삼과 와파린을 병용 투여받은 후 국제정상화비(*international normalized ratio*, 이하 INR)가 상승한 증례^{9,10}, 심방세동 및 승모판 협착증이 있던 48세 여성에서 INR이 상승한 증례¹¹, 승모판 치환술을 받은 62세 남성에서 INR이 상승한 증례가 있었다¹². 한편 50-75세의 심방세동 환자를 대상으로 한 비교-대조군 연구에서는 와파린과 단삼을 병용한 실험군에서 와파린만 복용한 대조군에 비하여 PT가 연장되고 INR이 증가하였다. 이 중 INR이 3.0 이상으로 상승하여 와파린의 용량을 줄이고 단삼 투여를 중지한 환자가 있었는데 중지 후 INR은 회복되었다¹³.

2. 당귀(*Angelicae Gigantis Radix*)

당귀는 대한약전에서 참당귀 *Angelica gigas* Nakai의 뿌리로 수재되어 있다. 심방 세동으로 와파린을 복용하던 46세 아프리카계 미국인 여성이 4주 동안 당귀를 복용한 후 PT와 INR이 2배 이상으로 올라갔다. 당귀 복용을 중지한 후 1개월만에 INR이 치료 범위 내로 복귀되었다¹⁴. 또한 승모판 치환술을 받은 여성에서 INR이 상승했다는 보고

가 있다¹⁵.

상호작용의 기전을 살펴보면, 당귀 자체로는 혈소판 응집을 억제하고, 항혈전 작용이 있다. 토끼에게 와파린을 경피로 투여하면서(2 mg/kg), 경구로 당귀 추출물(2 g/kg, twice daily)을 주고 관찰했을 때, 당귀만을 투여한 대조군은 PT에 영향을 주지 않았으나, 와파린과 병용 투여했을 때 PT 수치를 감소시켰다. 와파린의 혈중 농도를 측정했을 때는 당귀 처치 후 와파린의 약동학적 지표에 변화가 없었다¹⁶.

3. 인삼(*Ginseng Radix Alba*)

인삼은 대한약전에서 인삼 *Panax ginseng* C. A. Meyer의 뿌리로서 가는 뿌리와 코르크층을 제거한 것으로 규정하고 있다.

인삼과 와파린의 상호작용은 주로 와파린의 항응고 작용을 저해하여 INR을 감소시킨다고 알려져 있다. Janetzky의 보고에 따르면 심장판막 치환술을 받았던 47세 남성이 인삼(*Panax ginseng*)과 와파린을 복용한 후 INR이 1.5까지 떨어져 인삼 복용을 중지하고 2주 후 INR이 회복되었다¹⁷. 건강인 20명을 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 위약 연구에서는 American ginseng(*Panax quinquefolius*)을 2주 동안 투여했을 때 와파린의 항응고 활성이 유의하게 감소했다고 보고했다. 기전으로는 American ginseng 자체에서 비타민 K가 나오지 않았고 ginsenoside는 간효소 기능을 증강시켜 와파린 대사를 촉진시킬 것으로 추정하였다¹⁸. *Panax ginseng*으로 만들어진 홍삼 추출물을 래트에 투여했을 때 *in vivo*에서 경동맥 혈전증에 대한 보호 효과가 있었고, *in vitro*와 *ex vivo*에서 혈소판 응집을 억제하는 효과가 있었지만, 프로트롬빈시간이나 활성화부분트롬보플라스틴시간 등 응고 시간에는 효과가 없었다는 보고가 있다¹⁹.

반면 상호작용이 나타나지 않았다는 연구 결과도 다수 존재하는데, 동물실험에서 인삼이 와파린의 약동학 및 약력학적 특성에 영향을 보이지 않

았다는 보고가 있다²⁰. 허혈성 뇌졸중 환자 25명을 대상으로 한 무작위 대조 연구에서는 *Panax ginseng* 과 와파린을 같이 투여한 실험군과 와파린만 투여한 대조군을 비교했는데, INR과 PT, AUC 등에 있어 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다²¹. 심장 판막 치환술을 받은 25명의 환자들을 대상으로 한 무작위, 이중맹검, two-period 교차 투여 연구는 *Panax ginseng*으로 만들어진 홍삼 1g 또는 위약(흡 추출물, 카라멜 색소, 홍삼 향)을 교차 투여하여 INR과 와파린 농도를 측정했다. 그 결과 INR 변화에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다²².

4. 구기자(Lycii Fructus)

구기자의 경우 대한약전에서는 구기자나무 *Lycium chinense* Miller 또는 기타 동속식물의 열매로 규정하고 있다. 중화인민공화국약전에서는 *Lycium barbarum* (영하구기자)의 열매로 규정하고 있다. 증례 보고가 모두 중국에서 생산된 제품과 관련이 있어, 한국에서 사용되는 구기자와는 결과에 차이가 있을 수 있다.

증례 보고에 따르면, 61세의 중국 여성이 안정된 항응고 상태로 INR이 2-3 사이를 유지했으나, 영하구기자로 된 차를 복용(하루에 3-4잔)한 후 INR이 4.1로 상승하였다가 복용을 중지한 후 INR이 2.4로 감소한 경우가 있고²³, 안정된 항응고 상태를 유지하던 80세의 중국 여성의 경우, 영하구기자가 포함된 약초 차를 마시고 INR이 상승했으며, 환자가 무단으로 복용하여 재투여(re-challenge)되었을 때도 INR이 상승하였다는 보고가 있다²⁴.

5. 은행엽(Ginkgo Folium)

대한약전에서는 은행나무 *Ginkgo biloba* Linné의 잎으로 규정하고 있다. 은행엽은 상호작용보다는 이상반응이 먼저 보고된 약물이다. 최초 보고는 1996년 33세 한국계 여성에게서 자발성 양측성 경막하출혈이 발생하였는데, 일상적으로 복용하던 은

행잎이 원인으로 지목되었다²⁵. 이후 약 21예가 보고되었고, 이 중 7예에서 은행과 항혈소판제 또는 항혈전제의 상호작용이 지적되었다. 심근경색 및 심방세동으로 와파린을 복용하던 78세 여성이 은행엽 보조제를 복용한 후 뇌내출혈을 일으킨 증례가 있다²⁶.

그러나 와파린 장기 복용자들에게 은행엽을 투여한 이중맹검, 교차 투여 연구에서는 INR에 영향을 미치지 못했고²⁷, 12명의 정상인을 대상으로 한 무작위, 교차 투여 연구에서 은행엽과 생강을 와파린과 병용 투여했을 때, INR과 혈소판 응집능 및 와파린의 약동학, 약력학적 지표는 영향을 받지 않았다²⁸.

6. 박하(Menthae Herba)

대한약전은 박하 *Mentha arvensis* Linné var. *piperascens* Malinvaud 또는 그 중간잡종의 지상부로 규정하고 있다. 한약재로 사용되는 박하에 대한 보고는 전혀 없으며, menthol cough drop에 대한 보고만이 있다. 다만 약전에서 규정하는 박하의 지표 성분이 menthol이며 menthol cough drop의 주 성분이 menthol이므로 관련성이 있을 것으로 생각된다.

증례로는 심방세동으로 와파린을 복용하면서 INR이 2.28-2.68로 유지되던 57세 백인 남성이 menthol cough drop을 복용하고 1주 후 INR이 1.45까지 감소하였다. 중단 후 다시 2.0-3.0의 범위로 회복되었다²⁹. 와파린을 복용하던 46세의 아프리카계 미국인 남성이 하루 8-10개의 menthol cough drop을 복용한 후 INR이 2.6에서 1.6으로 감소하였다. 복용 중지 후 1.6에서 2.9로 증가하였으며, Naranjo 척도를 사용하여 검증했을 때 추정되는 원인(probable)으로 볼 수 있다는 결과가 나왔다³⁰.

7. 호로파(Trigonellae semen)

대한약전 생약규격집은 호로파(胡蘆巴) *Trigonella foenum-graecum* Linne의 씨로 규정하고 있다. 보

고된 증례로는 와파린을 투여받던 심방세동 환자가 boldo와 호로파(fenugreek)가 포함된 천연물 제제(natural product)를 복용한 후 INR이 상승하였으나 중단 1주 후 회복되었다. 그러나 무단으로 재투여한 후 다시 INR이 상승하였다³¹.

8. 복합제제

일본에서 수행된 동물실험의 경우 갈근탕, 소시호탕, 보중익기탕 엑기스제를 와파린과 병용했을 때 와파린의 임상상 증대할 부작용을 일으킬 가능성이 낮다는 보고가 있으며³², 우차신기환, 황련해독탕, 계지복령환, 당귀작약산, 조등산 엑기스제가 와파린의 항응고 작용에 영향을 미치지 않았다는 보고가 있다³³.

일본에서 어혈 치료를 위해 쓰이는 冠元顆粒(kangen-karyu, 단삼, 홍화, 천궁, 작약, 목향, 향부자로 구성)과 와파린을 병용 투여한 동물실험에서는 상호작용을 하는 것으로 알려진 단삼이 포함됐음에도 불구하고 와파린의 항응고능이 변화하지 않는 것으로 나타났다³⁴.

와파린을 복용하던 71세 남성 환자가 1주 전부터 shengmai-yin(生脈飲)을 복용하기 시작한 후 갑자기 INR이 5.08로 상승하고 뇌내출혈을 일으킨 사례가 있는데³⁵, shengmai-yin은 생맥산(인삼, 맥문동, 오미자)을 기반으로 만들어진 제제였다. 그러나 여기에 함유된 인삼은 오히려 INR을 감소시키는 것으로 알려져 있으며, 오미자와 맥문동 역시 추출물이 the orphan nuclear receptor pregnane X receptor(PXR: NR1I2)를 활성화시켜 와파린 제거율을 증가시켰다는 보고가 있다³⁶. 결과적으로는 와파린의 작용을 저해한다고 알려진 약을 복용한 후

오히려 작용이 증강되었는데, 이는 다른 요인이 있거나 복합제제의 특성상 예상하지 못했던 반응이 나타나는 것으로도 해석할 수 있다³⁷.

전신성 홍반성 루푸스로 와파린을 복용중이던 37세 여성의 경우, 사역산(시호, 작약, 지실, 감초)과 계지복령환(계지, 복령, 목단피, 도인, 작약)을 합방하여 투여받은 후 INR이 1.6에서 1.25까지 감소하였다가 중단한 후에는 1.91로 회복되었다. 투여받은 약에서는 비타민K가 검출되지 않았으며, 의심되는 기전으로는 시호가 간효소를 억제한다는 보고와 동물실험에서 소시호탕이 위 배출을 지연시켜 약물의 위장관 흡수를 저해한다는 보고가 있었다³⁸.

9. 와파린과 한약재의 상호작용 및 기전

상기 한약재들과 와파린의 병용 투여로 발생한 상호작용 결과를 표로 정리하였으며(Table 1), 임상증례보고와 임상연구로 구분하여 와파린과 한약재의 복용법 및 복용기간 등에 대해 정리하였다(Table 2, 3).

Table 1. Warfarin and Herbal Medicines Interaction.

Herbal medicines	Interaction
Salviae Miltiorrhizae Radix	INR increased ⁹⁻¹³
Angelicae Gigantis Radix	INR increased ^{14,15}
Ginseng Radix Alba	INR decreased ¹⁷ INR unchanged ^{21,22}
Lycii Fructus	INR increased ^{23,24}
Ginkgo Folium	Abnormal bleeding ^{25,26} INR unchanged ^{27,28}
Menthae Herba	INR decreased ^{29,30}
Trigonellae semen	INR increased ³¹

INR : International normalized ratio

Table 2. Single Case Studies on Interaction between Warfarin and Herbal Medicines.

Patient [reference]	Condition	Warfarin dosage, duration	Interaction	Herbal drug	Herbal drug ① dosage ② type ③ duration	Rechallenge
66 years old male [9]	atrial fibrillation, mitral stenosis, cerebral embolism	not reported	INR increased	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	①,②,③ not reported	none
48 years old female [11]	atrial fibrillation, mitral stenosis	4 mg/day, 15 months	INR increased to 5.62	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	①,② not reported, ③ 1 month	none
62 years old male [12]	mitral regurgitation	5 mg/daily, 4~6 weeks	INR increased to 8.4	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	① not reported ② decoction ③ 2 weeks	none
46 years old female [14]	atrial fibrillation	not reported	Greater than 2-fold elevation in INR	<i>Angelicae Gigantis Radix</i>	①,② not reported, ③ 4 weeks	none
47 years old male [17]	heart valve replacement	5 mg/day, 5 years	INR decreased to 1.5	<i>Ginseng Radix Alba</i>	① not mentioned, ② 3 capsules tid ③ 2 weeks	none
80 years female [24]	atrial fibrillation, cerebrovascular accident	15.5~16 mg/week, 6months	INR increased to 4.97 and 3.86	<i>Lycii Fructus</i>	① unknown ② tea containing Lycii Fructus, ③ 2 days (INR 4.97) / rechallenge 1 day (INR 3.86)	1 time
61 years female [23]	not reported	not reported	INR increased to 4.1	<i>Lycii Fructus</i>	① not reported ② 3-4 glasses/day ③ 4 days	none
78 years female [26]	coronary artery bypass	not reported, 5 years	intracerebral hemorrhage	<i>Ginkgo Folium</i>	① not reported, ② not reported ③ 2 months	none
57 years old male [29]	atrial fibrillation, cerebrovascular accident	7 mg/day	INR decreased to 1.45	<i>Menthae Herba</i>	① 6 drops/day ② menthol cough drop ③ 4 days	none
46 years old male [30]	venous thromboembolism	50 mg/week	INR decreased to 1.6	<i>Menthae Herba</i>	① 8-10 drops/day ② menthol cough drop ③ 3 weeks,	none
67 years old female [31]	atrial fibrillation	2 mg/day	INR increased	<i>Trigonellae Semen</i>	① not reported, ② not reported ③ 1 week	1 time

Table 3. Clinical Trials on Interaction between Warfarin and Herbal Medicines.

Reference	Study design	Subject	Condition	Warfarin dosage	Herbal drug	Herbal drug ① dosage ② duration	Result
13	controlled trial	40	Atrial fibrillation	Maintenance dose	<i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i>	① 3 tablets tid, ② 4 weeks	increase in INR
21	open label, randomized, controlled trial	25	ischemic stroke	2 mg/day (first week), 5 mg/day (second week)	<i>Ginseng Radix Alba</i>	① 1.5 g/day, ② 2 weeks	no significant change in INR
22	double-blind, randomized, crossover study	25	cardiac valve replacement	40.60 mg/week (mean)	<i>Ginseng Radix Alba</i>	① 1 g/day, ② 6 weeks	no significant change in INR
27	randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over trial	24	Atrial fibrillation, cardiac valve replacement, venous thromboembolism	Maintenance dose	<i>Ginkgo Folium</i>	① 100 mg/day, ② 4 weeks	no significant change in INR
28	open label, randomized, three way crossover study	12	Healthy	25mg (single dose)	<i>Ginkgo Folium</i>	① 2 tablets/day, ② 3 days/week	no significant change in INR

IV. 고찰 및 결론

와파린은 비타민 K 길항제로서 vitamin K oxidase(VKOR)를 억제하여 프로트롬빈 및 다른 응고 인자들이 형성되는 과정에 관여하는 비타민 K를 방해한다. 평균 복용량은 하루 5 mg 정도이나 일부에서 적게는 0.5 mg, 많게는 50 mg에 달하기도 한다. 와파린이 투여되면 간에서 생성되는 프로트롬빈과 VII, IX, X 인자의 혈장 수치가 떨어지기 시작하는데 이미 생성된 응고 인자를 방해하는 것이 아니라 응고 인자의 생성 자체를 방해하기 때문에, 항응고능이 발휘되기 위해서는 혈장 내의 인자들이 자연적으로 소모되는데 걸리는 시간이 필요하다. 유효량의 와파린이 투여된 후 12시간이

되면 응고능은 정상의 50%로 떨어지며, 24시간이 될 때까지 정상의 20%로 떨어진다. 만약 처치를 중단하게 되면 1-3일 후에야 응고능이 정상으로 회복된다³⁹.

와파린은 R- 및 S-엔안티오머(enantiomer)로 구성된 라세미 혼합물(recemic mixture)로 대부분의 항응고 활성은 S-와파린에 기인한다. 혈장 단백질(주로 알부민)에 부착되어 순환하며 간에 축적되어 두 엔안티오머가 서로 다른 경로에 의하여 대사된다. 시토크롬 P450 효소 중 CYP2C9이 주로 S-와파린을 담당하며, R-와파린은 CYP1A2, 3A4에 의하여 주로 대사된다. 와파린의 용량과 반응 사이의 관계는 와파린의 흡수와 약동학, 약력학에 영향을 미치는 유전적 및 환경적 요인에 의하여 조절된다^{1,40}.

이러한 와파린의 작용 기전 및 대사 기전에 영향을 미쳐 상호작용이 일어나게 된다. 와파린에 영향을 주는 인자로는 연령, 성별, 인종, 항응고 적응증, 비타민 K 섭취, 체중, 알부민 수치, 상호작용하는 약물 등이 있다. 최근에는 CYP2C9과 VKOR의 단일 뉴클레오티드 다형성이 영향을 미친다고 알려져 있다⁴.

경구 항응고제의 효과를 감소시키는 흔한 원인은 위장관 내에서 콜레스티라민(cholestyramine)과의 결합에 의한 약물의 흡수 저하, 신증후군 등에서 발생하는 저단백혈증에 의한 분포 용량 증가와 짧은 반감기, barbiturate·carbamazepine·rifampin 등 각종 약물에 의한 간 효소(특히 CYP2C9) 효현으로 약물 대사 증강, 비타민 K가 풍부한 음식이나 보충제를 대량으로 섭취, 임신 중 응고 인자의 증가 등이 있다. 효과가 증가하는 흔한 원인으로는 amiodarone, cimetidine, clopidogrel 등 각종 약물에 의한 CYP2C9 억제로 대사 저해, 루프 이뇨제나 valproate 등에 의한 단백질 결합 부위 변위(displacement), 부적절한 식사에 의한 비타민 K의 상대적인 감소, 항생제에 의한 장내 세균총 감소, 간기능 부전이나 울혈성 심부전 및 갑상선기능항진증 같은 대사 항진 상태로 인하여 응고 인자가 부족할 때 등이 있다. 또한 연령, 인종적 특성에 따른 유전자 돌연변이의 출현 빈도, 식이나 생활습관 등도 와파린 대사에 직간접적 영향을 미쳐 항응고능에 영향을 미친다. 위와 같이 변동성을 가져오는 원인이 다양하기 때문에, 한 저자는 항응고 요법을 받는 환자들 중 치료범위 내에 있는 사람은 70%도 되지 않을 것이라고 추산한다⁴⁰. 이러한 특성 때문에 와파린과 천연물의 상호작용은 예측하기 어렵고 실제로 발생한 상호작용의 원인 산정도 힘든 편이다.

항응고정도를 나타내는 지표인 INR은 1982년 WHO에서 prothrombin time에 의한 응고정도를 정량화하기 위하여 만들었다.

상호작용에 의하여 INR이 변동하게 되면 그로

인하여 혈관 관련 질환이 발생할 위험성이 커진다. INR이 증가할 경우 출혈, 반대로 INR이 지나치게 감소하면 혈전증의 발병이 증가한다. 보고된 출혈 발생의 유병율은 다양하지만, 일반적으로 INR을 2-3 사이로 맞춘 환자에서는 연간 5% 이하이다. INR이 4 이상이 되면 뇌내출혈의 위험이 극적으로 높아져서 100명당 40.5명에 달하는데 특히 노인들에서 그렇다⁴¹. 대규모의 외래환자 항응고 치료에서 INR의 일시적인 상승은 와파린의 효과를 증가시키는 약물을 새로 복용하거나, 악성질환의 진행, 최근 설사를 보이는 질환이 있었거나, 식이 섭취가 감소하거나, 처방량보다 와파린을 더 많이 복용했기 때문이 흔했다^{2,42}.

국내에서 수행된 와파린과 한약의 동시 투여에 관한 5편의 후향적 증례 연구가 있었는데⁴³⁻⁴⁷, 5편 모두 복합처방이 투여되었으며, 연구 결과 한약과 INR의 변화 사이에 통계적 유의성은 없었으나 한약 투여 후 INR 수치가 치료적 범위를 벗어나거나 1.0 이상의 수치변화를 보이는 경우가 있었다. 또한 인삼이 와파린의 작용을 저해하여 INR을 감소시키고, 당귀, 단삼, 구기자는 와파린의 작용을 증강하여 INR을 증가시켰다는 보고에 비교하면 처방 중 인삼만 포함된 환자에서 INR이 오히려 증가하고, 단삼과 당귀만 포함된 환자에서 INR이 오히려 감소한 경우가 있었다. 이는 다른 한약재의 추가적인 상호작용의 가능성을 시사하는 것으로 보인다.

해의 임상연구 논문을 살펴보면 단삼, 인삼, 은행엽 등에 대한 소규모 임상시험이 있었을 뿐 이상반응 및 증례보고 형식이 대부분을 차지하였다.

와파린과 한약재의 상호작용 기전에 대해 고찰해 보면, 단삼과 와파린의 상호작용은 혈소판 응집 억제 및 와파린 제거율(clearance rate) 저하를 통해 나타나는 결과로 보인다. 최근에는 단삼에 함유된 성분인 tanshinone들이 cytochrome P(이하 CYP) 1A1, 2C6, 2C11에 의해 매개되는 와파린 대사를 저해하는 것이 동물실험에서 관찰되었다⁴⁸.

당귀에는 쿠마린이 함유되어 있는데 이 때문에 쿠마린 유도체인 와파린의 작용을 증강시키는 것으로 생각된다⁴⁹.

인삼에 관하여서는 소수의 증례 보고가 존재하며, 상호작용이 존재하는지에 대하여 서로 이견이 있다. 그러나 최신의 연구이며 무작위 임상 시험으로 설계된 연구일수록 상호작용을 증명하지 못하여 와파린과 인삼의 상호작용은 상대적으로 근거가 부족하다고 할 수 있다. 증례 보고가 부족한 것도 이를 뒷받침한다. 다만 American ginseng을 사용하거나¹⁸ *Panax ginseng*을 홍삼으로 처리하여 사용했을 때^{19,22} 상호작용의 가능성이 달라지는지는 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

구기자는 *in vitro*에서 CYP2C9의 대사를 억제하여 와파린 대사를 저해시킨 것으로 생각된다. 그러나 억제 정도가 약하여 간호소 외의 다른 요인에 의한 것일 수도 있다⁵⁰.

은행엽의 ginkgolides가 인간 혈소판의 혈소판활성인자-매개 응집을 저해하기 위해서는 EGb 761과 같은 추출물 제제의 경구 섭취 후 나타나는 최고 혈장 농도에 비해 100배 정도의 농도가 필요하다. 따라서 은행엽으로 인한 이상반응성 출혈은 소수에서 나타나는 특이체질성 반응에 의한 출혈 경향 증가라는 견해가 있다⁵¹. 그렇다면 기존에 보고된 은행엽과 와파린의 상호작용들은 와파린과 관련이 적은, 은행엽의 이상반응으로 보는 것이 더 적절할 수 있다.

박하는 menthol에 의한 CYP 효소 억제 또는 유도가 의심되지만 menthol이 와파린 대사에 관계되는 CYP 2C9에 미치는 영향은 알려져 있지 않다.

호로파의 경우 재투여에 의하여 확인되었기 때문에 상호작용의 연관성이 크지만 boldo(담즙 생성을 촉진한다고 알려진 남미 자생 식물)와 호로파 중 상호작용의 주체가 확인되지 않았고 다른 성분이나 약물이 포함되었을 가능성도 배제할 수 없다.

복합제제의 경우 원인 물질을 명확히 밝힐 수 없기 때문에 단일물 제제에 비하여 상대적으로 상

호작용 연구에 불리하며, 이러한 어려움으로 상대적으로 증례 보고가 많은 편이었다.

국내와 해외에서 현재까지 이루어진 임상시험 및 연구결과를 보면 단일 한약재 혹은 복합물제제에 대한 증례보고, 후향적 차트리뷰, 소규모 무작위 임상시험 등이 주로 이루어져 왔다. 그런 이유로 기존의 보고와 일치하지 않거나 상반된 결과를 보여주는 경우가 있었고, 무작위 임상시험으로 설계된 연구들이 한약재와 와파린 간의 상호작용을 증명하지 못하거나 기존 연구와 상반된 결과를 제시하는 경우도 있었다.

앞으로 보다 신뢰성 있는 결과를 얻기 위하여 한약재가 일으키는 상호작용에 대한 추가적인 대규모, 무작위 대조군 연구가 필요할 것으로 생각되며, 동물실험을 통한 기전 연구 및 약리학, 약동학적 변화를 관찰하는 연구도 함께 시행되어야 할 것으로 생각된다.

앞선 한약재 및 한약 복합제제의 국내 및 해외 연구 논문을 통하여 와파린과 상호작용하는 수종 한약재와 복합제제에 대하여 살펴보았다. 와파린은 약물 특성상 적정 약물 농도를 유지하기 위한 치료범위(therapeutic window)가 좁고, 각종 약물 및 한약재와 상호작용을 일으켜 치료범위 내로 INR을 유지하기 어렵다. 기존 한약재와 와파린간의 상호작용에 관한 연구를 고찰한 결과, 상호작용이 어떤 방향으로 존재하는지에 대해 서로 이견이 있고, 상호작용의 주체가 확인되지 않은 경우도 있었으며, 최근의 무작위 임상연구에서는 상호작용을 증명하지 못하였다. 그러나 수종의 한약재가 INR을 증가 혹은 감소시키는 증례가 보고되고 있으며, 임상시험에서 통계적으로 유의한 상호작용을 보이지 않았던 경우에도 일부 정상범위에 비해 크게 벗어나는 경우를 확인할 수 있었다. 그러므로 와파린 복용자에게 한약재 및 한약제제를 사용할 경우, 진단에 신중을 기하고, 환자의 INR 수치가 적정 치료 범위를 유지할 수 있도록 정기적인 INR 값의 추적관찰이 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition). *Chest* 2008;133(6 Suppl):160S-98S.
2. Brunton LL, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. 1st edition. McGraw-Hill: 2008, p. 76.
3. Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr* 2008;152(3):416-21.
4. Nutescu EA, Shapiro NL, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herbs and other dietary supplements. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5(3):433-51.
5. Hines LE, Ceron-Cabrera D, Romero K, Anthony M, Woosley RL, Armstrong EP, et al. Evaluation of warfarin drug interaction listings in US product information for warfarin and interacting drugs. *Clin Ther* 2011;33(1):36-45.
6. Wittkowsky AK. Dietary supplements, herbs and oral anticoagulants: the nature of the evidence. *J Thromb Thrombolysis* 2008;25(1):72-7.
7. Leung VW, Shalansky SJ, Lo MK, Jadusingh EA. Prevalence of use and the risk of adverse effects associated with complementary and alternative medicine in a cohort of patients receiving warfarin. *Ann Pharmacother* 2009;43(5):875-81.
8. Lo AC, Chan K, Yeung JH, Woo KS. The effects of Danshen(Salvia miltiorrhiza) on pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1992;17(4):257-62.
9. Tam LS, Chan TYK, Leung WK, Critchley JAJH. Warfarin interactions with Chinese traditional medicines: Danshen and methyl salicylate medicated oil. *Austr N Z J Med* 1995;25(3):258.
10. Chan TYK. Drug interactions as a cause of overanticoagulation and bleedings in Chinese patients receiving warfarin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998;36(7):403-5.
11. Yu CM, Chan JCN, Sanderson JE. Chinese herbs and warfarin potentiation by 'Danshen'. *J Intern Med* 1997;241(4):337-9.
12. Izzat MB. A taste of Chinese medicine. *Ann Thorac Surg* 1998;66(3):941-2.
13. 顏青, 蔣錦琪. 丹參片對華法令抗凝作用影響. *Chinese Traditional Patent Medicine* 2008;30(1):19-21.
14. Page RL, Lawrence JD. Potentiation of warfarin by Dong Quai. *Pharmacotherapy* 1999;19(7):870-6.
15. Ellis GR, Stephens MR. Minerva. *Br Med J* 1999;319:650.
16. Lo ACT, Chan K, Yeung JHK, Woo KS. Danggui (Angelica sinensis) affects the pharmacodynamics but not the pharmacokinetics of warfarin in rabbits. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995;20(1):55-60.

17. Janetzky K, Morreale AP. Probable interaction between warfarin and ginseng. *Am J Health Syst Pharm* 1997;54(6):692-3.
18. Yuan CS, Wei G, Dey L, Karrison T, Nahlik L, Maleckar S, et al. Brief communication: American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial. *Ann Intern Med* 2004;141(1):23-7.
19. Jin YR, Yu JY, Lee JJ, You SH, Chung JH, Noh JY, et al. Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng extract. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100(3):170-5.
20. Zhu M, Chan KW, Ng LS, Chang Q, Chang S, Li RC. Possible influences of ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999;51(2):175-80.
21. Lee SH, Ahn YM, Ahn SY, Doo HK, Lee BC. Interaction between warfarin and Panax ginseng in ischemic stroke patients. *J Altern Complement Med* 2008;14(6):715-21.
22. Lee YH, Lee BK, Choi YJ, Yoon IK, Chang BC, Gwak HS. Interaction between warfarin and Korean red ginseng in patients with cardiac valve replacement. *Int J Cardiol* 2010;145(2):275-6.
23. Potterat O. Goji(Lycium barbarum and L. chinense): Phytochemistry, pharmacology and safety in the perspective of traditional uses and recent popularity. *Planta Med* 2010;76(1):7-19.
24. Leung H, Hung A, Hui ACF, Chan TYK. Warfarin overdose due to the possible effects of Lycium barbarum L. *Food Chem Toxicol* 2008;46(5):1860-2.
25. Rowin J, Lewis SL. Spontaneous bilateral subdural hematomas associated with chronic Ginkgo biloba ingestion. *Neurol* 1996;46(6):1775-6.
26. Mathews MK. Association of ginkgo biloba with intracerebral haemorrhage. *Neurol* 1998;50(6):1933-4.
27. Engelsen J, Nielsen JD, Winther K. Effect of coenzyme Q10 and Ginkgo biloba on warfarin dosage in stable, longterm warfarin treated outpatients. A randomised, double blind, placebo-crossover trial. *Thromb Haemost* 2002;87(6):1075-6.
28. Jiang X, Williams KM, Liauw WS, Ammit AJ, et al. Effect of ginkgo and ginger on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(4):425-32.
29. Kassebaum PJ, Shaw DL, Tomich DJ. Possible warfarin interaction with menthol cough drops. *Ann Pharmacother* 2005;39(2):365-7.
30. Coderre K, Faria C, Dyer E. Probable warfarin interaction with menthol cough drops. *Pharmacotherapy* 2010;30(1):110.
31. Lambert JP, Cormier J. Potential interaction between warfarin and boldo-fenugreek. *Pharmacotherapy* 2001;21(4):509-12.
32. 竹田茂文, 疋田典子, 富樫裕二, 八田明, 竹田茂文, 遠藤徹, et al. 數種漢方藥のワルファリンの抗凝固作用に及ぼす影響. 和漢医薬學會大會要旨集 1996;13:87.
33. 間瀬 明人, 新井 一郎, 山本 雅浩, 石毛 敦, 前村 俊一, 佐々木 博. ワルファリンと數種漢方藥の併用による血液凝固系に及ぼす影響. 和漢医薬學會大會要旨集 1999;16:147.
34. Makino T, Wakushima H, Okamoto T, Okukubo Y, Deguchi Y, Kano Y. Pharmacokinetic interactions between warfarin and kangen-karyu, a Chinese traditional herbal medicine, and their synergistic action. *J Ethnopharmacol* 2002;82(1):35-40.

35. Su Q, Li Y. Interaction between warfarin and the herbal product Shengmai-yin: a case report of intracerebral hematoma. *Yonsei Med J* 2010; 51(5):793-6.
36. Mu Y, Zhang J, Zhang S, Zhou HH, Toma D, Ren S, et al.. Traditional Chinese Medicines Wu Wei Zi(*Schisandra chinensis* Baill) and Gan Cao (*Glycyrrhiza uralensis* Fisch) Activate Pregnane X Receptor and Increase Warfarin Clearance in Rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316(3):1369-77.
37. Su Q, Li Y. Interaction between warfarin and the herbal product Shengmai-yin: a case report of intracerebral hematoma. *Yonsei Med J* 2010;51(5):793-6.
38. Endo M, Hayasaki T, Oikawa T, Akahoshi T, Hanawa T. A case in which Kampo medicine affected warfarin control. *J Trad Med* 2008; 25(4):122-4.
39. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. 11th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2006, p. 457-68.
40. Greenblatt DJ, von Moltke LL. Interaction of warfarin with drugs, natural substances, and foods. *J Clin Pharmacol* 2005;45(2):127-32.
41. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al.. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study(ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348(9025):423-8.
42. Hylek EM, Heiman H, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. *JAMA* 1998;279(9):657-62.
43. 김은주, 이상호, 김이동, 윤상필, 이준우, 홍진우, 등. 뇌경색 환자의 Warfarin(Coumadin, Warfar) 복용 시 한약물이 INR에 미치는 영향. 대한한의학회지 2004;25(2):165-72.
44. 이상현, 김영석, 강철호, 송문구, 두호경, 안세영, 등. 뇌경색 입원환자대상으로 한약과 Warfarin의 복합 투여시 미치는 Prothrombin Time(INR)의 변화에 대한 후향적 단면연구. 대한한방내과학회지 2007;28(3):464-72.
45. 권승원, 박주영, 변형식, 윤승규, 서유리, 정우상, 등. Warfarin 복용시 인삼이 포함된 한약처방이 PT INR에 미치는 영향. 대한한방내과학회지 2010;31(3):675-87.
46. 권동현, 김호준, 이명중, 송미영. 한약과 와파린 병용의 상호작용과 안전성에 대한 연구.한방재활의학과학회지 2010;20(2):175-81.
47. 조우근, 권영주, 양나래, 김미경, 한창호. 와파린과 상호작용한 형방사백산 투약 2례. 한방내과학회 학술대회 논문집 2011;32(spr):277-82.
48. Wu WW, Yeung JH. Inhibition of warfarin hydroxylation by major tanshinones of Danshen(*Salvia miltiorrhiza*) in the rat *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine* 2010;17(3-4):219-26.
49. Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(5):587-95.
50. Lam AY, Elmer GW, Mohutsky MA. Possible interaction between warfarin and *Lycium barbarum* L. *Ann Pharmacother* 2001;35(10):1199-201.
51. Bone KM. Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence?. *Mol Nutr Food Res* 2008;52(7):764-71.