

## 단미 한약과 합성 혈압약의 상호작용

오유나<sup>#</sup>, 이홍범, 김형우<sup>\*</sup>

부산대학교 한의학전문대학원 약물의학부

### Interactions between herbal medicines and synthetic antihypertensive drugs

Yoona Oh<sup>#</sup>, Hongbum Lee, Hyungwoo Kim<sup>\*</sup>

Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University,  
Yongsan-city, Gyeongnam, 50612, South Korea

#### ABSTRACT

**Objective** : Many patients take antihypertensive drugs as well as herbal medicines at the same time in order to treat other symptoms or to keep their well-being. In this study, interactions between herbal medicines and synthetic antihypertensive drugs were analyzed.

**Methods** : To investigate the interaction between herbal medicines and synthetic antihypertensive drugs, three electronic databases, including OASIS, Mediline and Sciencedirect were searched. Experimental and clinical studies on the interaction between herbal medicines and antihypertensive drugs were independently reviewed and included.

**Results** : Analyzing selected studies, twenty herbs were found to interact with antihypertensive drugs. Herbs found to increase the antihypertensive effect were *Panax ginseng*, *Carthamus tinctorius*, *Magnolia officinalis*, *Silybum marianum*, *Scutellaria baicalensis*, *Schisandra chinensis*, *Sophora flavescens*, *Piper nigrum*, *Curcuma longa*, *Ginkgo biloba*, *Juncus effuses* and *Hydrastis canadensis*. In contrast, *Commiphora myrrha*, *Rhodiola rosea*, *Hypericum perforatum*, *Eurycoma longifolia*, and *Daturae metel* were found to inhibit the antihypertensive effect. *Stephania tetrandra* could increase or decrease the effect depending on the type of antihypertensive drug. *Epedria sinica* was suspected of pharmacodynamic interaction with antihypertensive drug. *Glycyrrhiza uralensis* has been reported to have serious side effects in combination with antihypertensive drugs.

**Conclusion** : These results imply that when used in combination with herbal medicines and synthetic antihypertensive drugs, proper doses and herbs which are to avoid need to be informed to the patients. Despite concerns about interactions between herbal medicines and synthetic drugs, related research is very limited. More systematic researches are needed to give information on patient safety as well as to guide clinical practice.

**Key words** : Herbal medicine, Antihypertensive drug, Herb-drug interaction, Safety

## I. 서 론

### 1. Background

고혈압은 대표적인 만성질환의 하나로 심혈관질환, 뇌혈관질

환 그리고 신장질환의 발생과 사망위험을 높이며 현대사회에서 가장 중요하게 조절되어야 하는 질환 중 하나이다. 세계보건기구(WHO)의 세계질병부담연구에서 전 세계 사망에 대한 모든 위험요인의 기여도를 평가한 결과 흡연, 비만을 제치고 고혈압이 1위를 차지했을 정도로 고혈압이 사망에 이르는 다른 질환

\*Corresponding author : Hyungwoo Kim KMD PhD Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yongsan, Gyeongnam, South Korea 50612.

· Tel : +82-51-510-8458 · Fax : +82-51-510-8420 · E-mail : kronos7@pusan.ac.kr

#First author : Yoona Oh Division of Pharmacology, School of Korean Medicine, Pusan National University, Yongsan, Gyeongnam, South Korea 50612.

· Tel : +82-51-510-8425 · Fax : +82-51-510-8420 · E-mail : yudongii@naver.com

· Received : 27 September 2018 · Revised : 23 October 2018 · Accepted : 25 November 2018

에 미치는 영향이 상당하다<sup>1)</sup>.

고혈압의 유병률은 2016년 보건복지부에서 시행한 국민건강영양조사에 따르면 만 30세 이상에서 전체 29.1%인 1,100만 명에 육박할 정도로 매우 높은 것이 현실이고 매년 증가하고 있는 추세이며 고혈압 환자 중 90% 이상이 본태성고혈압에 해당한다. 또한 고혈압 인지율과 치료율이 각각 65%와 61%에 달하여 고혈압을 인식하고 있는 환자들이 대부분 혈압약을 복용하고 있다고 판단할 수 있다<sup>2)</sup>. 일차적인 고혈압 치료약물은 크게 안지오텐신 전환효소 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제, 칼슘채널 차단제, thiazide 이뇨제, 베타 차단제이며 이중 가장 많이 사용하는 단일약제는 안지오텐신 차단제(43%)와 칼슘채널 차단제(43%)인 것으로 나타났다. 또한 고혈압 치료를 받고 있는 환자들 중 60%는 2가지 이상의 고혈압치료제를 사용하고 있었다<sup>3)</sup>. 또한 심뇌혈관질환의 위험도를 감소시키기 위해 항혈소판제나 지질 강하제 등을 복용하도록 고혈압 임상진료지침에 명시되어 있다<sup>4)</sup>.

한의학에서도 고혈압에 효과가 탁월한 처방과 한약재들이 많이 연구되어 왔다. 대표적으로 甘菊<sup>5)</sup>이나 半夏白朮天麻湯<sup>6)</sup>, 血府逐瘀湯<sup>7)</sup> 등이 있으며 많은 연구들을 통해 효과 또한 검증되었다. 이러한 연구들의 설계 방향은 대부분 단일 한약재나 처방을 양약과 병용 투여했을 경우 혹은 단독치료의 경우 대조군에 비해 효과가 우수함을 입증하는 방향으로 진행되어왔다. 고혈압에 효과가 있다고 검증된 한약재나 한약들은 병용투여로 인해 상승효과가 나는 경우도 많지만 반대로 약물과 한약의 상호작용으로 예상하지 못한 증상이 나타나거나 복용 약물의 효과가 경감되는 경우도 충분히 발생할 수 있다. 혹은 혈압약을 복용하는 환자에게 다른 증상으로 한약을 복용할 경우 해당 혈압약과 처방되는 한약 간의 상호작용도 발생할 수 있다.

## 2. Herb-drug interaction and its mechanisms of action

두 개 이상의 약물을 복용할 경우 잠재적인 약물 간의 상호작용을 고려해야 하지만, 약물 간의 상호작용은 다양한 화학적인 그리고 약물학적인 요인들이 연관되어 있기 때문에 규명하기는 쉽지 않다. 결국 이러한 상호작용은 동일한 수용체에 함께 작용하거나 혹은 서로 다른 수용체에 작용하여 약물의 효과를 증가 또는 감소시킬 수도 있고 다른 예상하지 못한 결과를 발생시키기도 한다. 약물 간의 상호작용을 크게 두 가지 영역으로 구분할 수 있는데 약물의 흡수, 분포, 대사, 배설과 연관된 약동학적 상호작용과 약물의 효과를 상승시키거나 저해시키는 약력학적 상호작용으로<sup>8)</sup> 이는 한약재-합성약물 간 상호작용에서도 동일하게 적용해볼 수 있다.

약동학적인 상호작용 메커니즘은 신장의 청소율(renal clearance)에 있어서 양적인 변화, 생체 이용률(bioavailability), 흡수, 분해과정을 모두 포함하며 특히 간에서의 대사효소시스템으로 대표되는 사이토크롬450(CYP450) 동종효소들의 작용도 일반적인 약동학적 경로라고 볼 수 있다. 합성혈압약 중에서 CYP450 동종효소에 의해 대사되는 약물은 베타 차단제인 acebutolol, metoprolol, evtaxolol 등이 CYP2D6에 의해, 칼슘

채널 차단제인 diltiazem, felodipine, nifedipine, thiazide계 이뇨제인 indapamide 등이 CYP3A4에 의해 대사된다고 알려져 있다. ACE저해제는 간에서 주로 PhaseII의 경로를 통해 carboxylesterase나 UDP-glucuronosyltransferase에 의해 대사되는 경우가 대부분이라 CYP450동종효소의 영향을 크게 받지 않는다<sup>9)</sup>. CYP450경로에 영향을 미치는 천연물들이 많이 있는데 대표적으로 St. John's wort가 CYP2C와 CYP3A를 저해하며 은행엽추출물이 CYP3A4, CYP2C9를 저해한다고 알려져 있다<sup>10)</sup>.

약력학적인 관점에서 한약재와 약물의 상호작용을 살펴보면 다양한 기관과 수용체, 효소들이 복합적으로 작용한다고 볼 수 있다. 이러한 상호작용은 길항적 또는 작용적, 유도적인 효과로 나타나는데 예를 들어 혈압 약 중에 thiazide계 이뇨제는  $Na^+$ 의 재흡수를 억제하여 이뇨를 유도하는데, 利水藥으로 잘 알려진 茯苓의 성분 중 poriatin이 알도스테론 수용체 길항제로 작용하여  $Na^+$ 재흡수를 억제하여 같은 이뇨효과를 나타낸다<sup>11)</sup>. 또한 麻黃의 경우 혈압상승작용이 있는데 이는 심근의 베타 수용체를 자극시켜 심박수와 심박출량 증가로 인한 것으로 베타 차단제와 반대작용을 통한 것이다<sup>12)</sup>.

이처럼 어떤 수용체나 조직에 작용하는가에 따라서 약동학적으로 혹은 약력학적으로 한약재와 합성 혈압약은 상호작용을 일으킬 가능성이 있다. 본 논문에서는 병용투여로 인해 발생할 수 있는 상호작용에 대해 미리 숙지하고 치료 효과를 증가시키며 임상적인 안전성을 확보하기 위해 한약재와 합성 혈압약의 상호작용에 관한 연구들을 살펴보았다.

## II. 방 법

### 1. Criteria

혈압약과 한약재 간 상호작용을 조사하기 위해 국내의 데이터베이스를 이용해 문헌을 검색하였다. 검색기간은 각 데이터베이스별 최초 등록일 부터 2018년 8월 20일까지였으며 한국 전통지식포털(OASIS), MEDLINE(pubmed)과 Sciencedirect를 이용하였고 "herb drug interaction"으로 검색하였다. 문헌종류는 학술지 논문으로 무작위대조군연구(randomized controlled trial), 환자대조군연구(case control study), 임상연구, *in vivo*, *in vitro* 실험연구를 대상으로 하였다. 종설논문은 대상인 원저논문을 확인하여 포함시켰고 국외 논문의 경우 언어는 영어로 한정하였다.

### 2. Selecting Process

검색된 문헌을 2인의 연구자가 독립적으로 검토하여 포함시켰고 각자 선정과정을 교차 검토하였다. 시스템, 실태조사, 고혈압 아닌 다른 질환, 혈압 약물이 아닌 다른 약물의 상호작용, 두 개 이상 한약재가 첨가된 복합제의 상호작용은 배제하였다. 최종 선정된 문헌을 대상으로 한약재와 혈압약의 상호작용 메커니즘과 저자의 결론을 추출하여 병용투여 시 혈압약과 상호작용이 일어날 수 있는 한약재와 해당 상호작용을 나타내는 혈압약을 정리하였다.

최초 검색 결과 총 608편의 문헌 중 중복되는 40건의 문헌을 우선 배제하였고 나머지 568개 문헌을 대상으로 제목과 초록을 검토한 결과 상호작용이 아닌 경우(103건), 고혈압을 대상으로 한 연구가 아닌 경우(264건), 두개 이상의 한약재가 첨가된 복합 제제인 경우(34건), 시스템 및 실태조사 관련인 경우(35건), 합성 약물 간 상호작용 및 한약재간 상호작용인 경우(15건), 연구설계와 관련 연구인 경우(15건)를 배제하여 102개 논문을 선정하였다. 마지막으로 102개 논문 중 혈압약이 포함되지 않은 경우(56건), 상호작용이 아닌 한약재의 독성과 관련된 경우(16건)를 배제하니 결과적으로 30개 문헌이 연구 대상이 되었다.

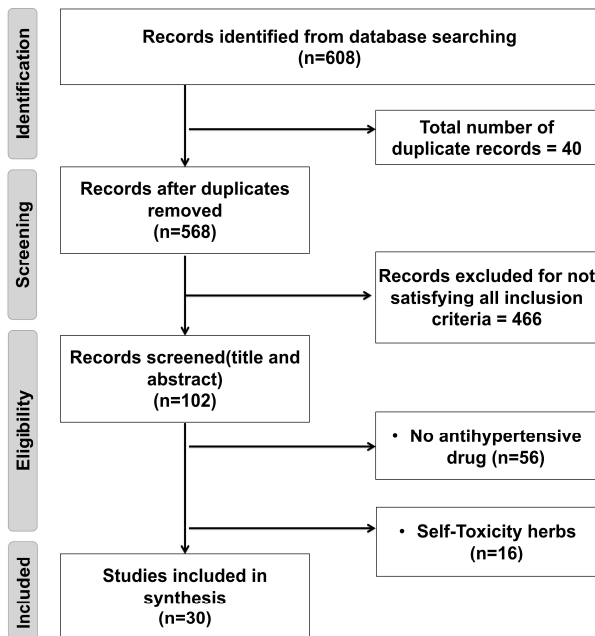


Fig. 1 Flow diagram of study selection and identification

### III. 결 과

#### 1. List of herbs interacted with antihypertensive drugs

##### 1) 人蔘

人蔘은 두릅나무과 다년생 초목인 인삼(*Panax ginseng* C.A Mey)의 근으로 大補元氣, 固脫生津, 安神의 효능이 있어 예로부터 가장 대표적인 補氣藥類로 사용되어 왔다. 소량의 人蔘은 혈관을 수축하여 혈압을 상승시키고 고혈압 환자에게 뇌출혈의 위험성을 증가시키기 때문에 신중하게 사용해야 한다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 임상연구에서 人蔘은 debrisoquine의 청소율이 감소하는 효과를 통해 CYP2D6을 저해함이 밝혀졌고<sup>14)</sup>, 혈압약인 verapamil이 P-glycoprotein을 저해하여 人蔘의 구성 성분인 ginsenoside Rb2, Rc, Rg2, Rg3, Rd, Rb1의 배출을 막는다는 것이 알려져 있다<sup>15)</sup>.

##### 2) 麻黃

麻黃은 마황과에 속한 다년생 본초인 초마황(*Ephedra sinica* Stapf), 중마황 (*E. intermedia* Schrenket C. A. Mey.), 목적마황(*E. equisetina* Bge.)의 초질경을 약용부위로 하며 解表藥類의 하나로 發汗散寒, 宣肺平喘, 利水消腫하는 효능이 있다<sup>13)</sup>. 최근에는 비만치료제로 많이 사용하지만 심근의 베타 수용체를 자극시켜 심박수와 심박출량 증가시키는 작용이 있다고 알려져 있으며<sup>12)</sup>, 주요 부작용이 고혈압일 정도로<sup>16)</sup> 혈압약 복용 시 병용투여에 주의할 것을 경고하고 있다<sup>17)</sup>. 실제 麻黃의 주요성분인 ephedrine과 베타 차단제인 propranolol은 베타 아드레날린성 수용체의 thioredoxin-1이라는 동일 물질에 대해 반대작용을 하는 것으로 밝혀졌다<sup>18)</sup>.

##### 3) 甘草

甘草는 콩과의 다년생본초인 감초(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.), 광과감초(*Glycyrrhiza glabra* Linné) 또는 창과감초(*Glycyrrhiza inflata* Batal.)의 근과 근경으로 和中緩急, 潤肺, 解毒, 調和諸藥의 효능이 있다<sup>13)</sup>. 주요 약리기전으로 부신 피질호르몬 유사작용, 면역기능 향상 작용, 항염작용 등이 밝혀져 있는데 혈압약과의 직접적인 상호작용은 아니지만 *in vitro*, *in vivo* 모델에서 CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19의 활성을 강하게 억제하는 경향을 보였다는 연구가 있었다<sup>19)</sup>. 또한 甘草와 이노제인 chlorothiazide의 병용투여로 인해 70세 여성이 저칼륨혈증으로 전신마비증상을 보이는 임상사례도 보고된 바 있다<sup>20)</sup>.

##### 4) 防己

防己는 방기과 분방기(*Stephania tetrandra* S. Moore)의 근을, 국내에서는 청풍등(*Sinomenium acutum* Rehder et Wilson)의 덩굴성 줄기 및 뿌리줄기를 약용으로 하는데 祛風止痛, 利水消腫하는 효능이 있어 風濕痺痛, 水腫脚氣, 小便不利, 고혈압에 사용해왔다<sup>13)</sup>. 防己의 주요 성분 중 하나인 tetrandrine이 *in vitro* 모델에서 직접적으로 benzothiazepine 계의 베타 차단제인 diltiazem과 같은 수용체에 작용하기 때문에 diltiazem의 결합을 억제하는 효과가 있었고 또 다른 베타 차단제인 nitrendipine과 수용체의 결합은 증가한다는 것이 밝혀졌다<sup>21)</sup>.

##### 5) 紅花

국화과 일년생 초본인 잇꽃(*Carthamus tinctorius* L.)의 꽃으로 活血去瘀藥類에 속하여 뇌혈관질환 및 관상동맥질환의 치료를 위해 중국에서는 혈압약과 같이 복용하는 경우가 많다<sup>22)</sup> 알려져 있다. 紅花는 活血通經, 散瘀止痛효능이 있어서 예로부터 각종 瘀血阻滯로 인한 병증에 다용해왔다<sup>13)</sup>. 중국에서 紅花와 베타 차단제인 metoprolol과의 상호작용에 대한 연구를 *in vivo* 모델에서 수행했는데 대조군에 비해  $t_{1/2}$ 는 연장되고  $C_{max}$ 와 약물평균분포면적(AUC: area under the concentration time curve)은 증가시켰다는 것이 알려져 있다<sup>22)</sup>.

##### 6) 沒藥

沒藥은 감람과에 속한 고목인 몰약(*Commiphora myrrha*

Engl.)의 수지로 活血止痛, 消腫生肌작용이 있어서 活血祛瘀藥類에 속한다<sup>13)</sup>. 沒藥의 주요성분인 guggulipid는 특히 혈중 총 콜레스테롤 수치를 낮추고 LDL과 triglycerides는 낮추며 HDL은 높이는 효과가 있다고 알려져 있다<sup>23)</sup>. 건강한 성인 대상으로 沒藥의 주요 성분인 guggulipid를 propranolol과 병용투여 시 propranolol의  $C_{max}$ 와 AUC가 현저히 낮아지는 연구결과가 있었다<sup>24)</sup>.

### 7) 厚朴

厚朴은 목련과 낙엽교목인 후박(*Magnolia officinalis* Prhder et Wilson)의 수피를 약용하며, 芳香化濕藥類에 속하여 燥濕消痰하고 下氣除滿하는 효능이 있다<sup>13)</sup>. 합성혈압약과의 상호작용으로는 *in vitro* 모델에서 厚朴의 주요 성분 중 하나인 honokiol이 CYP2D6이 매개하는 bufuralol의 대사를 경쟁적으로 저해하는 효과가 있음이 밝혀져 있다<sup>25)</sup>.

### 8) 大薊

미국과 유럽 등지에 자생하는 엉겅퀴(*Silybum marianum* (L.) Gaertn.)는 milk thistle이라 불리며 항염증작용 및 간 재생작용이 있어 많이 활용해왔다. 국내에 자생하는 엉겅퀴(*Cirsium japonicum* De Candolle)는 大薊라 불리며 국화과의 다년생 초본으로 涼血止血藥類에 속하는데 그 용도가 milk thistle과 다르지만 간 보호작용이 있는 silymarin이라는 성분은 동일하게 함유하고 있다<sup>13)</sup>. 합성혈압약과의 상호작용에 대한 연구는 milk thistle 대상으로 많이 진행되어 왔는데, 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 고혈압 약인 losartan의 대사에 관여하는 CYP2C9와 talinolol의 수송에 관여하는 P-glycoprotein의 저해제로 작용함이 밝혀졌다<sup>26,27)</sup>. 또한 *in vitro* 모델에서는 bufuralol과의 병용처리 시 고용량에서 CYP2D6을 저해함이 밝혀졌다<sup>28)</sup>. nifedipine과의 상호작용은 *in vitro* 모델과 건강한 사람을 대상으로 한 경우 모두 통계적으로 유의미하지 않거나 생물학적으로 의미 없는 범위의 상호작용을 보였다고 알려져 있다<sup>29,30)</sup>.

### 9) 黃芩

黃芩은 꿀풀과에 속하는 다년생본초인 황금(*Scutellaria baicalensis* Georgi)의 주피를 벗긴 근을 약용부위로 하며 清熱燥濕, 瀉火解毒, 止血的 효능이 있다<sup>13)</sup>. 약리학적으로 항균, 항바이러스, 항염, 항알러지 작용을 한다고 알려져 있으며<sup>11)</sup>, 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 黃芩과 losartan과의 병용투여 시 CYP2C9의 활성억제로 losartan의 대사율이 baseline의 71% 수준으로 낮아지는 연구결과가 있었다<sup>31)</sup>.

### 10) 五味子

五味子は 오미자과에 속하는 오미자(*Schisandra chinensis* Baill)의 성숙한 과실을 건조한 것을 약용부위로 한다. 收澀藥에 속하며 그 효능은 收斂固澀, 益氣生津, 補腎寧心으로 알려져 있다<sup>13)</sup>. 고혈압약과의 상호작용에 관한 연구로는 중국에서 수행한 건강한 성인 대상으로 한 실험에서 talinolol과 병용투여 시 talinolol의 24시간 AUC를 47% 증가시켰고,  $C_{max}$ 도 51%

증가시켰다고 보고되었다<sup>32)</sup>.

### 11) 苦參

清熱燥濕藥 중 하나인 苦參은 콩과에 속하는 고삼(*Sophora flavescens* Aiton)의 주피를 벗긴 근을 약용부위로 하며 清熱燥濕, 去風殺蟲 利尿작용이 있다고 알려져 있다<sup>13)</sup>. 합성혈압약과 상호작용에 관한 연구로 *in vivo* 모델에서 苦參의 주요성분 중 하나인 matrine은 CYP3A1의 RNA와 단백질의 발현을 저해하여 nifedipine의 분해를 약간 억제하는 경향이 있다는 것이 밝혀져 있다<sup>33)</sup>.

### 12) 胡椒

胡椒는 후추과 호초(*Piper nigrum* L.)의 성숙에 가까운 과실을 약용으로 하는데 溫理藥類에 속하며 溫中散寒, 下氣消痰, 解毒하는 효능이 있으며 향신료로도 다용한다<sup>13)</sup>. 주요성분 중 하나인 piperine은 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서 propranolol과 병용투여 했을 때 propranolol의  $C_{max}$ 와 AUC가 증가를 통해 생체 이용률을 높이는 것이 알려져 있다<sup>34)</sup>.

### 13) 薑黃

薑黃은 생강과에 속한 다년생 본초인 강황(*Curcuma longa* L.)의 근경을 건조한 것으로 活血去瘀藥類에 속하여 破血行氣, 通絡止痛의 효능이 있다<sup>13)</sup>. 薑黃과 합성 혈압약과의 상호작용에 대한 연구로 *in vivo* 모델에서 薑黃의 성분 중 하나인 curcumin과 안지오텐신 수용체 차단제인 losartan과의 병용투여 시 losartan 단독 투여와 비교하여 혈중 losartan 농도가 더 높게 유지되었고, 직접적으로 강압효과에 관여하는 losartan의 대사산물인 EXP3174와 curcumin의 병행투여 시에도 EXP3174의 혈중농도가 높게 유지시킨다는 것이 밝혀졌다<sup>35)</sup>.

### 14) 은행엽

은행나무과 은행나무(*Ginkgo biloba* L.)의 잎 추출물로 기억력강화, 인지기력 상승 그리고 혈관질환에 효과가 있다고 알려져 있다. 중국에서 수행한 건강한 성인 대상으로 한 실험에서 talinolol과 병용투여 시 talinolol의 24시간 AUC를 21% 증가시켰고,  $C_{max}$ 도 33% 증가시켰다는 것이 보고되었다<sup>32)</sup>. 또한 *in vivo* 모델에서 diltiazem과 병용투여 시 CYP3A의 저해제로 작용하여 위장관과 간에서의 약물대사를 저해시키는 연구결과도 있었다<sup>36)</sup>. 하지만 건강한 성인을 대상으로 Ginkgo추출물인 EGb 761®과 여러 약물을 혼합하여 CYP450 효소들의 활성변화를 살펴본 결과 대조군과 뚜렷한 차이가 없었다는 연구도 있었다<sup>37)</sup>.

### 15) 紅景天

紅景天은 *Rhodiola rosea* L.를 기원으로 하며 중국에서 강장제로 다용하는데, *In vivo* 모델에서 紅景天은 CYP2C9의 활성을 유도하여 함께 투여한 losartan의 대사를 촉진해서 생체 이용률을 떨어트린다는 연구가 있었다<sup>38)</sup>.

16) 燈心草

燈心草는 골풀과에 속하는 다년생 초본인 골풀(*Juncus effusus* Subsp)의 줄기를 사용하며, 대표적인 利水滲濕藥類에 속한다. 중국에서는 진정제, 불안완화제, 해열제, 불면치료제로도 사용되는데 *in vivo* 모델에서 이뇨제인 furosemide와의 병용투여 시 구강투여의 경우 AUC가 80%, 정맥투여의 경우 55% 증가하였다. 이를 통해 furosemide가 유기음이온수송체 1(organic anion transporter1: OAT1)과 유기음이온수송체 3(OAT3)에 의해 배출되는데 燈心草가 이를 저해한다는 것이 해당 연구를 통해 밝혀졌다<sup>39)</sup>.

17) St. John's wort

St. John's wort (SJW, *Hypericum perforatum* L.)는 허브-약물 상호작용에 있어서 가장 유명하고 많이 연구된 약재이며<sup>40)</sup>, 예로부터 항우울제로 활용되어왔다. 약물 대사에 있어서 60%를 차지하는 CYP3A4의 유도제로 해당 대사를 거치는 모든 약물들의 체내 이용률을 감소시키는데 항암제, 항바이러스제, 항염제, 항생제, 심혈관 약물, 중추 신경제, 혈당 조절제, 면역 조절제, 제산제, 호흡기 약물, 강심제 등이 포함되어 있으며 고혈압 약인 베타 차단제, 칼슘채널 차단제도 병용투여 시 약물의 혈중농도 저하가 보고된 바 있다<sup>41)</sup>. 합성 혈압약과 연관된 상호작용을 살펴보면 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 ambrisentan을 병용투여 시 CYP3A4의 유도제로 작용하여 ambrisentan의 대사를 촉진시켜 생체 이용률을 떨어트리는 연구결과가 있었다<sup>42)</sup>. 또 다른 건강한 성인 대상연구에서 verapamil과 병용투여 시 AUC, C<sub>max</sub> 모두 감소하였고<sup>43)</sup>, nifedipine 역시 SJW와 병용투여 시 nifedipine의 CYP3A4대사 후 산물인 dihydronifedipine의 AUC와 C<sub>max</sub>가 증가함으로 nifedipine의 생체 이용률이 감소하였으며<sup>44)</sup>, *in vivo* 모델에서 talinolol과 병용투여 시 생체 이용률이 현저히 감소했다는 연구가 있었다<sup>45)</sup>. debrisoquine은 CYP2D6에 의해 대사되는데 건강한 성인을 대상으로 한 연구에서 debrisoquine 청소율

(urinary recovery ratio)이 23% 증가하는 것으로 보아 SJW가 CYP2D6의 유도제로도 작용한다는 것이 밝혀졌다<sup>46)</sup>.

18) Goldenseal

Goldenseal(*Hydrastis canadensis* L.)은 캐나다 남동부와 미국 북동부 지역에 서식하는 작물로 일반적인 감기, 상부 호흡기 및 위장병 감염과 월경 장애에 쓰인다. 국내에도 건강식품으로 알려져 있는데 Goldenseal이 사람을 대상으로 한 *in vivo* 모델에서 debrisoquine의 청소율이 40%로 감소하는 효과를 통해 CYP2D6의 저해제로 작용함이 밝혀졌다<sup>47)</sup>. 또한 건강한 사람을 대상으로 한 연구에서도 debrisoquine 청소율이 50% 감소하여 같은 결과를 보임을 확인하였다<sup>48)</sup>.

19) Tongkat ali

Tongkat ali (Ta)는 *Eurycoma longifolia* Jack.을 기원으로 하며 malaysian ginseng이라고 불리기도 하는데 동남아시아에서 강장제로 알려져 있다. 말레이시아에서 건강한 남성 14명을 대상으로 한 무작위 위약-대조 단일맹검연구(placebo-controlled randomized single-blinded crossover study)에서 propranolol과 Ta 추출물의 병용투여 시 propranolol의 AUC가 29%나 감소하였고 C<sub>max</sub>는 42% 감소, T<sub>max</sub>도 86% 감소하는 결과를 보였으나 최종 제거시간에는 차이가 없어서 Ta가 propranolol의 대사에 관여하는 것이 아니라 흡수를 저해하는 것으로 추측할 수 있다는 연구가 있었다<sup>49)</sup>.

20) 양금화

양금화(*Daturae metel* L.)는 중국에서 천식, 경련, 통증, 류마티스 질환에 사용하는 약재로 독성이 있다고 알려져 있다. *in vivo* 모델에서 양금화와 propranolol의 병용투여 시 propranolol의 AUC와 C<sub>max</sub>가 모두 낮아졌고, 청소율이 증가하는 것으로 보아 CYP2D6의 활성을 유도한다는 것이 밝혀졌다<sup>50)</sup>.

Table 1. Herbs-Antihypertensive drugs interactions

Scientific name	Antihypertensive Drugs	In vitro	In vivo	Clinical data	Ref.
<i>Panax ginseng</i>	debrisoquine verapamil			7% ↓ n urinary recovery ratio	[14]
				↓ efflux ratios ginsenoside	[15]
<i>Epedria sinica</i>	propranolol	Opposite operation to Thioredoxin-1			[18]
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	chlorothiazide			Severe hypokalemia with paralysis (70, female)	[20]
<i>Stephania tetrandra</i>	diltiazem		completely blocks binding to receptor		[21]
	nitrendipine		stimulates nitrendipine binding		
<i>Carthamus tinctorius</i>	metoprolol		67% ↑ in t1/2, ↑ 74% in Cmax, ↑ 76% in AUC0-∞		[22]
<i>Commiphora myrrha</i>	propranolol			↓ in AUC, Cmax	[24]
<i>Magnolia officinalis</i>	bufuralol	Ki 12.0 μ M			[25]

Scientific name	Antihypertensive Drugs	In vitro	In vivo	Clinical data	Ref.
<i>Silybum marianum</i>	losartan			↓ in AUC, Cmax (CYP2C9*1/*1 type)	[26]
	talinalol			36% ↑ in AUC, 23% ↓ in CL/F	[27]
	bufuralol	↓ CYP2D6			[28]
	nifedipine	No effect			[29]
	nifedipine			No effect	[30]
<i>Scutellaria baicalensis</i>	losartan			↓ Metabolic ratio(71% of baseline)	[31]
<i>Schisandra chinensis</i>	talinalol			47% ↑ in AUC, 51% ↑ in Cmax	[32]
<i>Sophora flavescens</i>	nifedipine		20% ↓ mRNA and protein expression of CYP3A1		[33]
<i>Piper nigrum</i>	propranolol			2-fold ↑ in AUC, Cmax	[34]
<i>Curcuma longa</i>	losartan		70% ↑ in AUC, 3.5-fold ↑ in Cmax		[35]
<i>Ginkgo biloba</i>	talinalol			21% ↑ in AUC, 33% ↑ in Cmax	[32]
	diltiazem		↑ in AUC		[36]
<i>Rhodiola rosea</i>	losartan		~50% ↓ in AUC, Cmax, 55.5% ↑ CL/F		[42]
<i>Juncus effusus</i>	furosemide		80% ↑ in AUC(oral dose)		[43]
<i>Hypericum perforatum</i>	ambrisentan			17~26% ↓ in AUC, Cmax	[43]
	verapamil			78% ↓ in AUC, 76% in Cmax	[44]
	nifedipine			↑ in AUC, Cmax (major metabolite)	[44]
	talinalol		31% ↓ in AUC		[45]
	debrisoquine			23% ↑ in urinary recovery ratio	[46]
<i>Hydrastis canadensis.</i>	debrisoquine			40% ↓ in urinary recovery ratio	[47]
				~50% ↓ in urinary recovery ratio	[48]
<i>Eurycoma longifolia</i>	propranolol			29% ↓ in AUC, 42% ↓ Cmax,	[49]
<i>Daturae metel</i>	propranolol		↓ in AUC, Cmax,		[50]

**2. List of antihypertensive drugs interacted with herbs**

한약제들과 상호작용이 있다고 밝혀진 합성 혈압약은 베타

차단제가 4종, 안지오텐신 수용체 길항제 1종, 칼슘채널 차단제 4종, 카타콜아민 배포 저하제 1종, 엔도텔린 수용체 길항제 1종, 이뇨제 2종이었다(Table 2).

Table 2. List of hypertensive drugs interacted with herbs

Types	Antihypertensives drugs
beta blockers	bufuralol, metoprolol, propranolol, talinalol
angiotensin receptor antagonists	losartan
calcium channel blockers	verapamil, nifedipine, nitrendipine, diltiazem
reducing the release of catecholamines	debrisoquine
endothelin receptor antagonists	ambrisentan
diuretics	furosemide, chlorothiazide

### IV. 고찰

국내 고혈압 환자의 60% 이상이 1개 이상의 혈압약을 복용하고 있고 고혈압 환자 수도 계속해서 증가하는 추세여서 한의원에 내원하는 환자를 대상으로 처방을 내릴 때 한약과 합성 고혈압약의 상호작용에 대해 고려하지 않을 수 없게 되었다. 한국 한의학연구원에서 고혈압약과 한약 간의 상호작용에 대한 데이터베이스 축적이 필요하다고 발표할 만큼<sup>51)</sup> 국외는 물론 국내에서도 합성 약물과 한약의 병용투여로 발생할 수 있는 문제점들에 대해 우려하고 있다.

본 연구의 결과를 살펴보면, 총 20종의 한약재들이 혈압약과 상호작용을 일으킬 수 있다고 보고되었는데 (Table 1), 그 중 15종(人蔘, 紅花, 厚朴, 大薊, 黃芩, 五味子, 苦參, 胡椒, 薑黃, 은행잎, 防己, 麻黃, 甘草, 沒藥, 燈心草)은 대한약전 및 대한약전 외 한약(생약)규격집에 수록되어 있는 한약재였다. 혈압약의 생체 이용률을 높이는 한약재로는 人蔘, 紅花, 厚朴, 大薊, 黃芩, 五味子, 苦參, 胡椒, 薑黃, 은행잎, 燈心草, Goldenseal이 있었고 상호작용하는 혈압약의 종류는 매우 다양했다. 이 약재들은 혈압약과 병용투여 시 혈압약의 생체 이용률을 증가시켜 강압작용이 오래 지속되도록 하는 효과가 있다. 반대로 혈압약의 생체 이용률을 낮추는 약재로는 沒藥, 紅景天, SJW, Ta, 양금화가 있었고 혈압약의 대사 혹은 배출을 촉진하여 약물의 강압효과를 지속하지 못하도록 하는 작용을 한다. 防己의 경우 특이하게 diltiazem은 저해하고 nitrendipine은 활성을 높여주어 약물에 따라 상호작용이 반대로 나타났다. 麻黃은 혈압약과 같은 수용체에 대해 반대작용을 하는 것이 밝혀졌으며, 甘草의 경우 직접적인 상호작용 연구가 있었던 것은 아니나 병용투여로 인한 부작용이 보고된 바 있다(Table 3). 상호작용이 아닌 자체로 고혈압을 유발시킬 수 있는 약재로는 人蔘, 麻黃, 甘草가 있었고 반대로 고혈압을 치료하는데 사용하는 약재로는 防己가 있었다.

혈압약의 생체 이용률을 증가시키는 약재와의 병용투여는 임상적으로 볼 때 혈압약의 작용을 강화하므로 약제 농도에 맞게 복용용량을 조절하거나 혹은 강한 강압효과로 저혈압을 유발할 수 있다는 가능성을 숙지해야 한다. 반대로 혈압약의 생체 이용률을 감소시키는 약재와 병용 투여했을 경우 혈압이 조절되지

않아 발생하는 다양한 증상들이 나타날 수 있다는 점을 환자에게 전달해야 한다. 사실상 약물 간의 상호작용은 의사나 약사의 복약지도를 통해서 어느 정도 관리되고 있지만, 한약재와 약물의 상호작용에 대해서는 많은 사람들이 건강보조식품이나 한약재를 직접 구매하여 섭취하기 때문에 잠재적으로 보면 더 큰 문제가 될 수 있는 가능성이 있다. 한약재와 합성 약물의 상호작용에 대한 우려를 의학과 한의학계 모두 인식해야 하며, 복약지도와 관련하여 의학과 한의학계 간 긴밀한 협조를 통해 병용투여 시 나타날 수 있는 다양한 문제들에 대한 대응 체계를 만들어야 할 것으로 생각한다.

한 가지 생각해봐야 할 것은 임상적으로 한의원에서 많이 사용하는 한약재 중 하나인 麻黃과 혈압약의 상호작용에 관한 연구가 생각보다 많지 않았다는 점이다. 체중조절의 용도로 麻黃을 사용할 때 고용량을 처방하는 경우가 많은데 고용량을 병용투여 시 일반적으로 더 큰 상호작용을 유발시킨다. 용량에 기반한 麻黃과 다른 약물의 상호작용에 관한 연구가 국내에 시급하며 처방하는 한의사들이 이런 연구결과들을 지속적으로 숙지할 필요성이 있다.

저자들은 단일 약재와 단일 약물의 상호작용만 수집 대상으로 하여 실제 임상에서 사용하는 복합제제 또는 처방단위의 상호작용은 고려하지 않았다는 점과 현재까지 대부분의 합성 약물과 한약재의 상호작용 관련 논문들이 약동학적인 관점에서 연구되어 약력학적 관점에서 상호작용을 다루지 못했다는 점, 그리고 직접적으로 혈압약을 사용하여 실험하지 않아도 해당 혈압약이 대사되는 경로에 상호작용을 할 경우는 임상적으로 혈압약의 생체 이용률에 영향을 미칠 수 있다는 점을 본 연구의 한계점으로 보았다.

앞으로 약동학적인 관점의 연구도 지속적으로 진행되어야 하지만 약력학적인 관점에서의 상호작용 연구가 절실히 필요하며, 더불어 약재의 용량에 기반하여 혈압약과의 상호작용이 어떻게 달라지는지에 대한 연구도 필요해 보인다. 또한 고혈압뿐만 아니라 지속적인 복약이 필요한 다른 만성질환의 경우에도 한약 혹은 한약재와의 병용투여 시 상호작용 여부에 관한 연구들도 임상에서 활용할 수 있도록 지속적인 연구 및 체계화가 필요하다.

Table 3. List of herbs which increase or decrease the bioavailability of antihypertensive drugs

Types		Herbs
Pharmacokinetic interaction	Increasing the bioavailability of antihypertensive drugs	<i>Panax ginseng, Carthamus tinctorius, Magnolia officinalis, Silybum marianum, Scutellaria baicalensis, Schisandra chinensis, Sophora flavescens, Piper nigrum, Curcuma longa, Ginkgo biloba, Juncus effusus, Hydrastis canadensis,</i>
	Decreasing the bioavailability of antihypertensive drugs	<i>Commiphora myrrha, Rhodiola rosea, Hypericum perforatum, Eurycoma longifolia, Daturae metel</i>
	Increasing or Decreasing the bioavailability of antihypertensive drugs	<i>Stephania tetrandra</i>
Pharmacodynamic interaction		<i>Epedria sinica</i>
Severe adverse effects		<i>Glycyrrhiza uralensis</i>

## V. 결 론

한약재와 합성 혈압약 간의 상호작용 여부를 국내외 문헌들을 수집하여 확인한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 혈압약과 상호작용을 통해 약물의 생체 이용률을 높이는 약재로는 人蔘, 紅花, 厚朴, 大薊, 黃芩, 五味子, 苦蔘, 胡椒, 薑黃, 은행엽, 燈心草, Goldenseal이 있었다.
2. 혈압약과 상호작용을 통해 약물의 생체 이용률을 떨어트리는 약재로는 沒藥, 紅景天, St. John's wort, Tongkat ali, 양금화가 있었다.
3. 防己는 혈압약의 종류에 따라서 생체 이용률을 떨어트리기도 하고 높이기도 하였다.
4. 麻黃은 혈압약과 약력학적인 상호작용을 일으킬 수 있는 가능성이 높다.
5. 甘草는 혈압약과 병용투여 시 부작용이 보고되었으므로 주의가 필요하다.

이상의 결론을 통하여 임상에서 합성 혈압약과 한약의 병용투여 시 발생 가능한 상호작용을 숙지하여 임상안전성을 확보하고 환자 별 적정 수준의 혈압조절을 위해 양한방 의료진의 긴밀한 협조가 필요함을 알 수 있다.

## 감사의 글

본 연구는 한국연구재단의 연구비 지원에 의하여 진행되었으며 이에 감사드린다 (MSIP; grant no. 2018R1A2B6006031).

## References

1. World Health Organization, Global health risks – mortality and burden of disease attributable to selected major risks. 2009 : 11–12.
2. The ministry of health and welfare. Korean statistical information service. Available from URL: <http://kosis.kr/>
3. The korean society of hypertension, Korea hypertension fact sheet. 2018 : 6–18.
4. Korean academy of medical sciences. Evidence-based recommendations for hypertension in primary care. 2018 : 71–72.
5. Kim DS, Goo YM, Cho J, Lee J, Lee DY, Sin SM, Kil YS, Jeong WM, Ko KH, Yang KJ, Kim YG, Kim SG, Kim K, Kim YJ, Kim JK, Shin EC. Effect of volatile organic chemicals in chrysanthemum indicum linne on blood pressure and electroencephalogram. *Molecules*. 2018 ; 23(8).
6. Xinke Z, Yingdong L, Mingxia F, Kai L, Kaibing C, Yuqing L, Shaobo S, Peng S, Bin L. Chinese herbal medicine for the treatment of primary hypertension: a methodology overview of systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 ; 5(1) : 180.
7. Wang P, Xiong X, Li S. Efficacy and safety of a traditional chinese herbal formula xuefu zhuyu decoction for hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine(Baltimore)*. 2015 ; 94(42) : e1850.
8. Gupta RC, Chang D, Nammi S, Bensoussan A, Bilinski K, Roufogalis BD. Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2017 ; 9 : 59–71
9. Zisaki A, Miskovic L, Hatzimanikatis V. Antihypertensive drugs metabolism: an update to pharmacokinetic profiles and computational approaches. *Curr Pharm Des*. 2015 ; 21(6) : 806–822.
10. Mills E, Montori VM, Wu P, Gallicano K, Clarke M, Guyatt G. Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ*. 2004 ; 329(7456): 27–30.
11. Guozhen H. *Chinese medicine pharmacology*. 2008.
12. Persky AM, Berry NS, Pollack GM, Brouwer KL. Modelling the cardiovascular effects of ephedrine. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 ; 57(5) : 552–562.
13. Kim CM, Shin GM, An DG, Lee KS. *The encyclopedia of oriental herbal medicine*. Seoul, South Korea : Jeongdam, 1997.
14. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*. 2005 ; 22(6) : 525–539.
15. Liang Y, Zhou Y, Zhang J, Rao T, Zhou R, Wang Q, Fu H, Hao K, Xie L, Wang G. Pharmacokinetic compatibility of ginsenosides and Schisandra Lignans in Shengmai-san: from the perspective of p-glycoprotein. *PLoS One*. 2014 ; 9(6) : e98717.
16. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med*. 2000 ; 343(25) : 1833–1838.
17. Kuhn MA. Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse*. 2002 ; 22(2):22–28,30,32.
18. Jia JJ, Zeng XS, Li Y, Ma S, Bai J. Ephedrine



- induced thioredoxin-1 expression through beta-adrenergic receptor/cyclic AMP/protein kinase A/dopamine and cyclic AMP-regulated phosphoprotein signaling pathway. *Cell Signal*. 2013 ; 25(5) : 1194-1201.
19. Lv QL, Wang GH, Chen SH, Hu L, Zhang X, Ying G, Qin CZ, Zhou HH. In vitro and in vivo inhibitory effects of glycyrrhetic acid in mice and human cytochrome P450 3A4. *Int J Environ Res Public Health*. 2015 ; 13(1) :84.
  20. Cumming AM, Boddy K, Brown JJ, Fraser R, Lever AF, Padfield PL, Robertson JJ. Severe hypokalaemia with paralysis induced by small doses of liquorice. *Postgrad Med J*. 1980 ; 56(657) : 526-529.
  21. King VF, Garcia ML, Himmel D, Reuben JP, Lam YK, Pan JX, Han GQ, Kaczorowski GJ. Interaction of tetrandrine with slowly inactivating calcium channels. Characterization of calcium channel modulation by an alkaloid of Chinese medicinal herb origin. *J Biol Chem*. 1988 ; 263(5) : 2238-2244.
  22. Liu G, Liu Y, Liu R, Dong F, Zhang Z. Effects of flos carthami on CYP2D6 and on the pharmacokinetics of metoprolol in rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011 ; 2011: 207076.
  23. Ulbricht C, Basch E, Szapary P, Hammerness P, Axentsev S, Boon H, Kroll D, Garraway L, Vora M, Woods J. Guggul for hyperlipidemia: a review by the natural standard research collaboration. *Complement Ther Med*. 2005 ; 13(4) : 279-290.
  24. Dalvi SS, Nayak VK, Pohujani SM, Desai NK, Kshirsagar NA, Gupta KC. Effect of gugulipid on bioavailability of diltiazem and propranolol. *J Assoc Physicians India*. 1994 ; 42(6) : 454-455.
  25. Jeong HU, Kong TY, Kwon SS, Hong SW, Yeon SH, Choi JH, Lee JY, Cho YY, Lee HS. Effect of honokiol on cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase enzyme activities in human liver microsomes. *Molecules*. 2013 ; 18(9) : 10681-10693.
  26. Han Y, Guo D, Chen Y, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of silymarin on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E-3174 in healthy Chinese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 ; 65(6) : 585-591.
  27. Han Y, Guo D, Chen Y, Tan ZR, Zhou HH. Effect of continuous silymarin administration on oral talinolol pharmacokinetics in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009 ; 39(9) : 694-699.
  28. Doehmer J, Weiss G, McGregor GP, Appel K. Assessment of a dry extract from milk thistle (*Silybum marianum*) for interference with human liver cytochrome-P450 activities. *Toxicol In Vitro*. 2011 ; 25(1) : 21-27.
  29. Fuhr U, Beckmann-Knopp S, Jetter A, Luck H, Mengs U. The effect of silymarin on oral nifedipine pharmacokinetics. *Planta Med*. 2007 ; 73(14) : 1429-1435.
  30. Zuber R, Modriansky M, Dvorak Z, Rohovsky P, Ulrichova J, Simanek V, Anzenbacher P. Effect of silybin and its congeners on human liver microsomal cytochrome P450 activities. *Phytother Res*. 2002 ; 16(7) : 632-638.
  31. Yi S, Cho JY, Lim KS, Kim KP, Kim J, Kim BH, Hong JH, Jang IJ, Shin SG, Yu KS. Effects of *Angelicae tenuissima radix*, *Angelicae dahuricae radix* and *Scutellariae radix* extracts on cytochrome P450 activities in healthy volunteers. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2009 ; 105(4) : 249-256.
  32. Fan L, Mao XQ, Tao GY, Wang G, Jiang F, Chen Y, Li Q, Zhang W, Lei HP, Hu DL, Huang YF, Wang D, Zhou HH. Effect of *Schisandra chinensis* extract and *Ginkgo biloba* extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009 ; 39(3) : 249-254.
  33. Yuan F, Chen J, Wu WJ, Chen SZ, Wnag XD, Su Z, Huang M. Effects of matrine and oxymatrine on catalytic activity of cytochrome p450s in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010 ; 107(5) : 906-913.
  34. Bano G, Raina RK, Zutshi U, Bedi KL, Johri RK, Sharma SC. Effect of piperine on bioavailability and pharmacokinetics of propranolol and theophylline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991 ; 41(6) : 615-617.
  35. Liu AC, Zhao LX, Xing J, Liu T, Du FY, Lou HX. Pre-treatment with curcumin enhances plasma concentrations of losartan and its metabolite EXP3174 in rats. *Biol Pharm Bull*. 2012 ; 35(2) : 145-150.
  36. Noriaki O, Mayako K, Mutsunobu Y, Kazuo K, Akihiro S, Fumi N, Tomokazu K, Masato N, Satoshi H, Tsuyoshi M, Masayuki Y, Shunsaku O, Koji T, Teruyoshi Y. Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements and Medicines. I. Effects of *Ginkgo biloba* Leaf Extract on the Pharmacokinetics of Diltiazem in Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 2003 ; 26(9) : 1315-1321.
  37. G. Zadoyan, D. Rokitta, S. Klement, A. Diemel, R. Hoerr, T. Gramatté U. Fuhr. Effect of *Ginkgo biloba* special extract EGb 761® on human cytochrome

- P450 activity: a cocktail interaction study in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 ; 68: 553–560.
38. Wei YL, Du HJ, Lin YP, Wu ML, Xu RA. Effects of salidroside on rat CYP enzymes by a cocktail of probe drugs. *Iran J Basic Med Sci*. 2018 ; 21(4) : 422–426.
39. Lu H, Lu Z, Li X, Li G, Qiao Y, Borris RP, Zhang Y. Interactions of 172 plant extracts with human organic anion transporter 1 (SLC22A6) and 3 (SLC22A8): a study on herb–drug interactions. *PeerJ*. 2017 ; 5 : e3333.
40. Gurley BJ, Fifer EK, Gardner Z. Pharmacokinetic herb–drug interactions (part 2): drug interactions involving popular botanical dietary supplements and their clinical relevance. *Planta Med*. 2012 ; 78(13) : 1490–1514.
41. Di YM, Li CG, Xue CC, Zhou SF. Clinical Drugs that Interact with St. John's Wort and mplication in Drug Development. *Current Pharmaceutical Design*. 2008 ; 14(17) : 1723–1742.
42. Markert C, Kastner IM, Hellwig R, Kalafut P, Schweizer Y, Hoffmann MM, Burhenne J, Weiss J, Mikus G, Haefeli WE. The effect of induction of CYP3A4 by St John's wort on ambrisentan plasma pharmacokinetics in volunteers of known CYP2C19 genotype. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015 ; 116(5) : 423–428.
43. Tannergren C, Engman H, Knutson L, Hedeland M, Bondesson U, Lennernäs H. St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism. *clinical pharmacology and therapeutics*. 2000 ; 75(4) : 298–309.
44. Wang XD, Li JL, Lu Y, Chen X, Huang M, Chowbay B, Zhou SF. Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromatography–tandem mass spectrometry: Application to a clinical herb–drug interaction study. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2007 ; 852(1–2) : 534–544.
45. Schwarz UI, Hanso H, Oertel R, Miehlike S, Kuhlisch E, Glaeser H, Hitzl M, Dresser GK, Kim RB, Kirch W. Induction of intestinal P-glycoprotein by St John's wort reduces the oral bioavailability of talinolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 ; 81(5) : 669–678.
46. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb–drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 ; 72(3) : 276–287.
47. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Khan IA, Shah A. In vivo effects of goldenseal, kava kava, black cohosh, and valerian on human cytochrome P450 1A2, 2D6, 2E1, and 3A4/5 phenotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2005 ; 77(5) : 415–426.
48. Gurley BJ, Swain A, Hubbard MA, Williams DK, Barone G, Hartsfield F, Tong Y, Carrier DJ, Cheboyina S, Battu SK. Clinical assessment of CYP2D6-mediated herb–drug interactions in humans: effects of milk thistle, black cohosh, goldenseal, kava kava, St. John's wort, and Echinacea. *Mol Nutr Food Res*. 2008 ; 52(7) : 755–763.
49. SAB Salman, S Amrah, MSA Wahab, Z Ismail, R Ismail, KH Yuen, SH Gan. Modification of propranolol's bioavailability by *Eurycoma longifolia* water-based extract. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2010 ; 35 : 691–696.
50. Geng P, Wang S, Wang C, Chen J, Zhang L, Yang S, Wen C, Zhou Y, Zhang M. Evaluation of the impact of *Flos Daturae* on rat hepatic cytochrome P450 enzymes by cocktail probe drugs. *Int J Clin Exp Med*. 2015 ; 8(12) : 22310–22318.
51. Yang CS, Kim YE, Kim IT, Kim C, Yea SJ, Song MY. Developing a Database of Herb–Drug Interaction on Hypertension. *Integrative medicine research*. 2015 ; 4(1) : 142.