

약과 자몽주스의 상호작용

저자 송보완
경희의료원 한방약무팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

자몽주스는 풍부한 영양소에 비하여 칼로리가 낮고 체내지방 연소를 도와 체지방축적을 억제하는 효능 때문에 다이어트식품으로 큰 인기가 있다. 그러나 칼슘길항제, HMG-CoA 환원효소저해제, HIV protease저해제, 면역억제제, 최면진정제 및 스테로이드 호르몬제 등을 복용하고 있는 사람이 자몽주스를 함께 복용하면 약물의 혈중농도가 상승하여 부작용을 초래할 수 있다. 이들 약물은 주로 CYP3A4¹⁾에 의해 대사되는데 자몽에 들어있는 furanocoumarin 성분이 소화관 점막세포에서의 CYP3A4를 억제함으로써 결과적으로 이들 약물의 대사를 방해하여 혈중농도를 상승시키는 결과를 초래한다. 자몽주스의 약물대사 억제효과는 약물에 따라서는 수일간 지속되기도 하고, 혈중농도가 3배 이상 상승하기도 하기 때문에 복용지도 시 주의를 기울여야 할 사항이다.

키워드

자몽주스, 칼슘길항제, HMG-CoA 환원효소저해제, HIV protease저해제, 면역억제제, 최면진정제, 스테로이드 호르몬제, furanocoumarin

1. 칼슘길항제

Nifedipine, felodipine, nisoldipine 등의 칼슘길항제를 복용하는 사람이 자몽주스를 병용하는 경우 AUC 및 Cmax 상승률이 200~400%에 달하기 때문에 2~4배의 용량을 복용한 것과 같은 결과를 초래할 수 있다. 이 외에도 자몽주스와의 상호작용에 의해 nimodipine(AUC²⁾ 51%, Cmax³⁾ 24%, Tmax⁴⁾ 67%), nitrendipine(AUC 40~106%, Cmax 40~99%, Tmax 27~77%), verapamil(AUC 42%, Cmax 61%, Tmax 64%), manidipine(AUC 131~144%, Cmax 135~207%, Tmax -17%), nifedipine(AUC 34~97%, Cmax 24~53%), pranidipine(AUC 68%, Cmax 53%, Tmax 14%), benidipine(AUC 59%, Cmax 73%, Tmax 15%)의 혈중농도가 상승하는 것으로 보고되었다.

칼슘길항제와 자몽주스의 상호작용은 동시에 복용하였을 때 가장 강하게 나타나지만 자몽주스를 복용하고 24시간 후에 약을 복용해도 혈중농도의 상승이 나타난다. 그러나 칼슘길항제 중에서도 amlodipine, diltiazem의 경우는 자몽주스와 병용하여도 혈중농도에 큰 변화가 나타나지 않는다.

이와 같이 칼슘길항제에 있어서도 약물에 따라 자몽주스와의 상호작용에 큰 차이를 나타내므로 복용지도 시 세심한 주의가 필요하다.

1) CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4(약물대사효소의 일종)
2) AUC(Area Under Curve) : 곡선하 면적(체내 흡수량을 의미)
3) Cmax : 최고혈중농도
4) Tmax : 최고혈중농도 도달시간

2. Cyclosporine, Tacrolimus

Cyclosporine과 자몽주스의 상호작용에 대해서는 특별한 주의가 요구된다. 칼슘길항제와는 달리 AUC 및 Cmax 상승률이 10~50%에 불과하지만 cyclosporine은 치료역(therapeutic range)이 좁기 때문에 진전, 구토, 비특이적인 복부통증, BUN, creatinine, uric acid의 상승 등 부작용을 야기할 수 있다.

Tacrolimus의 경우도 자몽주스에 의해 혈중농도가 상승한다는 보고가 있으므로 주의를 요한다.

3. HMG-CoA 환원효소저해제

Simvastatin, lovastatin, atorvastatin, pravastatin과 자몽주스의 상호작용에 대한 임상시험에서 simvastatin 및 lovastatin의 AUC 및 Cmax 상승률은 9~15배까지 상승하였으나 atorvastatin은 약간 증가하였고, 반면에 pravastatin은 거의 영향을 받지 않은 것으로 나타났다.

4. HIV protease 저해제

HIV protease 저해제인 saquinavir의 약물동태에 미치는 자몽주스의 영향을 검토한 보고에 의하면 자몽주스에 의해 saquinavir의 생체이용률이 2배로 증가하는 것으로 나타났다.

5. 최면진정제

midazolam은 자몽주스와의 병용에 의해 Cmax는 56% 상승, AUC는 52% 증가, Tmax는 79% 연장되는 것으로 나타났고, triazolam의 Cmax는 1.3배, AUC는 1.5배 증가되었으며, diazepam의 Cmax는 1.5배, AUC는 3.2배, Tmax는 1.7배 증가하였다. Buspirone의 경우는 자몽주스와의 병용에 의해 Cmax는 4.3배, AUC는 9.2배 증가하였고, Tmax는 0.75시간에서 3시간으로 연장되는 것으로 나타났다.

6. 스테로이드 호르몬 유도체

스테로이드 호르몬 유도체인 17 α -ethynyl estradiol, 17 β -estradiol, prednisone, cortisol 등과 자몽주스와의 상호작용 임상시험에서 17 α -ethynyl estradiol의 혈중농도가 유의하게 상승하였으며, 17 β -estradiol의 경우도 유리형 및 대사산물의 Cmax 및 AUC가 모두 증가하는 것으로 나타났다.

이들 스테로이드 호르몬 유도체의 대사가 flavonoid에 의해 저해된다는 사실은 *in vitro*시험에서도 확인되었다. 반면, prednisone을 투여한 후 prednisone 및 prednisolone의 체내동태(Cmax, AUC, Tmax)는 자몽주스에 의해 별다른 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

또한 cortisol을 cortisone으로 불활성화하는 효소인 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase에 의한 산화 대사에 미치는 자몽주스의 영향을 검토한 결과 뇨중 cortisone/cortisol 비율은 저하되는 것으로 나타났다.

7. Coumarin류

(1) Coumarin

Coumarin을 경구투여한 후 노중 7-hydroxy coumarin의 배설에 미치는 자몽주스의 영향에 대한 검토에서 7-hydroxy coumarin의 배설률은 자몽주스의 동시응용에 의해 유의하게 저하였다. 이것은 CYP2A6의 특이적 기질로 알려진 coumarin의 간장에서의 대사를 자몽주스가 저해한 것으로 관찰하였다.

(2) Warfarin

Warfarin을 복용 중인 환자에게 자몽주스를 1일 3회 7일간 복용 시 prothrombin time(PT) 및 international normalized ratio(INR)에 대한 검토에서 이들 혈액응고지표는 자몽주스의 영향을 거의 받지 않은 것으로 나타났다.

8. 항말라리아제

Quinine의 체내동태에 미치는 자몽주스의 영향으로 일부 신장에서의 kidney clearance 및 그의 대사산물인 3-hydroxy quinine의 Cmax에는 변화를 미치지만 quinine의 AUC, Cmax, 반감기에는 직접적으로 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다. Quinine은 CYP3A4에 의해 대사되지만 자몽주스의 영향을 덜 받는 이유로 quinine은 소화관에서의 대사가 적고 간장이 주된 소실기관으로 작용하기 때문으로 해석하고 있다.

한편, 내성항말라리아제로 사용되는 artemether는 자몽주스와의 병용에 의해 AUC 및 Cmax는 2배 이상 증가하고 Tmax는 단축되는 것으로 나타났지만 artemether의 부작용인 심박수 변화 및 QTc⁵⁾ 간격에는 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다.

9. 기타

(1) Carbamazepine

Carbamazepine 복용중인 환자가 자몽주스를 병용한 경우 항정상태에서의 혈중농도, AUC는 증가하지만 Tmax에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

(2) Cisapride

자몽주스의 응용에 의해 cisapride 경구투여 후의 AUC 및 Cmax는 유의하게 증가하고 Tmax는 연장되지만 반감기에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

(3) Quinidine

자몽주스에 의한 quinidine의 약물동태 parameter로서 Tmax는 2배 정도 연장되지만 AUC 및 Cmax, 반감기에는 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 따라서 quinidine과 자몽주스의 상호작용이 임상에서

5) QTc : 심실의 탈분극개시에서 재분극종료까지의 시간(심전도에서 QRS파의 처음부터 T파의 마지막까지의 시간)

직접적인 문제를 일으키는지는 명확하지 않다.

(4) Omeprazole

자몽주스를 마신 후 omeprazole을 경구투여 하는 경우 omeprazole의 대사물인 sulphone체의 AUC는 20% 저하하지만 5-hydroxy omeprazole과 omeprazole 미변화체의 AUC는 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

CYP3A4활성의 지표인 sulphone체/omeprazole미변화체 혈중농도비는 33% 저하한 반면, CYP2C19활성의 지표인 5-hydroxy omeprazole/omeprazole미변화체 혈중농도비는 변화하지 않은 점에서 자몽주스가 CYP3A4를 특이적으로 저해한다는 것을 입증하는 결과라 할 수 있다.

(5) Digoxin

Digoxin과 자몽주스와의 상호작용은 크게 우려할 정도는 아니지만 환자 개개인에 따라서 특히 digoxin 연속 투여 시에 영향을 미칠 가능성이 있다고 보고되어 있어 주의를 요한다.

(6) Amiodarone

Amiodarone은 자몽주스에 의해 AUC 및 Cmax는 유의하게 상승하지만 반감기에는 영향을 미치지 않는다. 한편 amiodarone의 대사산물인 N-desethyl amiodarone의 농도는 크게 저하한다. 그로 인하여 amiodarone 투여 후의 심전도 상의 작용(PR 및 QTc 간격의 연장 작용)이 약해지는 것으로 보고 있다.

(7) Sertraline

항우울제인 sertraline의 혈중농도는 자몽주스의 병용에 의해 상승하지만 부작용 발현에는 크게 영향을 미치지 않는 것으로 보고되었다.

(8) Clarithromycin

Clarithromycin은 주로 CYP3A4에 의해 14-OH clarithromycin으로 대사되지만 자몽주스에 의해 크게 영향을 받지 않는 것으로 나타났다.

(9) Itraconazole

Itraconazole의 혈중농도는 자몽주스에 의해서는 별다른 영향을 받지 않지만, 오렌지주스에 의해서는 AUC의 저하가 관측되어 생체이용률의 저하의 원인이 된다.

(10) Haloperidol

Haloperidol은 부분적으로는 CYP3A4에 의해 대사되지만 glucuronosyl-transferase, carbonyl reductase, CYP2D6, CYP1A2 등에 의해서도 대사되기 때문에 자몽주스에 의한 상호작용의 가능성이 낮은 것으로 나타났다.

약사 Point

- ① 자몽주스와의 병용에 의해 nifedipine을 비롯한 대부분의 칼슘길항제는 혈중농도가 상승하지만 amlodipine, diltiazem의 경우는 예외이다.
- ② Cyclosporine은 치료역(therapeutic range)이 좁기 때문에 자몽주스와의 상호작용에 의해서 진전, 구토, 비특이적인 복부통증, BUN, creatinine, uric acid의 상승 등 부작용을 야기할 수 있으므로 특별한 주의가 요구된다.
- ③ HMG-CoA 환원효소저해제 중 simvastatin 및 lovastatin의 혈중농도는 9~15배까지 상승하여 특별한 주의가 요구되지만 atorvastatin은 약간 증가하고, pravastatin은 거의 영향을 받지 않는다.
- ④ 최면진정제 중 midazolam, triazolam, diazepam, buspirone은 모두 자몽주스와의 병용에 의해 혈중농도가 상승하므로 복약지도에 주의를 요한다.
- ⑤ 위와 같이 각 약물에 따라 자몽주스와의 병용에 의한 상호작용이 다양하게 나타나므로 그 특성을 숙지하여 복약지도에 활용하여야 한다.

■ 참고문헌 ■

藥と食の相互作用(上), 澤田 康文, 의학ジャーナル社(2006)

