

약과 기호품의 상호작용

- 약과 흡연의 상호작용(1) -

저자 송보완

경희의료원 한방약무팀장

약학정보원 학술자문위원

개요

흡연 시 발생하는 다환방향족탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)에 의해 약물의 약동학적(pharmacokinetic) 및 약력학적(pharmacodynamic) 변화가 생긴다.

약동학적 영향으로서는 약물대사에 관여하는 간의 cytochrome P-450(CYP) 효소(1A1, 1A2, 2E1)를 유도하고, 이것이 약물대사를 촉진시켜 이들 효소의 기질, 저해제, 또는 유도제로 작용하는 약물을 복용할 경우 약물의 혈중농도를 감소시키는 등의 약동학적 변화를 유발한다고 알려져 있다. 따라서 흡연자의 경우 비흡연자보다 약물의 투여량을 높여야 동일한 효과를 얻을 수 있게 된다.

약력학적 영향으로서 니코틴은 교감신경의 흥분을 유도하기 때문에 흡연으로 인해 교감신경을 차단하는 고혈압치료제의 효과가 상쇄될 수 있고 심장혈관계 부작용을 나타내는 약물의 경우 부작용의 강도가 높아질 수 있다. 따라서 흡연자에서는 동일한 약물효과를 얻고 부작용을 줄이기 위하여 약물의 용량을 조정하거나 투약기간 동안 금연이 필요하다.

흡연에 의해 약동학적 또는 약력학적 영향을 받는 약물로는 순환기계 약물(aspirin, statins, nifedipine, clopidogrel, warfarin, mexiletine, flecainide)과 정신신경계 약물(clozapine, olanzapine, haloperidol, chlorpromazine, fluvoxamine, duloxetine) 외에도 다수 있다.

키워드

흡연, 다환방향족탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs), 약동학(pharmacokinetic), 약력학(pharmacodynamic), cytochrome P-450(CYP) 효소, 니코틴, aspirin, statins, nifedipine, clopidogrel, warfarin, mexiletine, flecainide, clozapine, olanzapine, haloperidol, chlorpromazine, fluvoxamine, duloxetine

1. 흡연과 순환기약물과의 상호작용

흡연 및 간접흡연은 관상동맥 경화성 심장병, 뇌졸중, 동맥성동맥류, 말초동맥질환의 중요한 원인이 된다. 흡연은 심근 산소의 요구와 심근 혈액공급에 대한 요구의 균형에 부정적 영향을 미쳐 급성 심근 허혈 상태를 유발한다. 심근에서의 산소요구량의 증가는 교감신경과 심장을 자극하는 니코틴의 작용에 의한 것이다.

또한 흡연은 norepinephrine과 ephinephrine을 증가시키고, 뇨에서 catecholamine을 증가시킴으로써 심박동수와 혈압의 증가, 심근 수축력의 증가를 일으킨다. 이러한 혈류역학의 변화는 주로 니코틴에 의해서 일어난다. 흡연은 또한 만성적인 염증상태를 생성한다. 따라서 흡연으로 인해 순환기계 질환의 강력한 예측자로 알려진 염증 생체지표가 증가되고, 관상 또는 말초 동맥에서 내피손상 및 기능저하를 일으킬 수 있고 혈전 생성을 증가시킨다.

흡연이 심혈관계에 미치는 부정적인 영향으로 인해 순환기질환에 사용하는 약물의 반응이 감소하는 사례가 많다. 대표적인 것이 aspirin과 statin계열약물 및 nifedipine과 같은 약물이다. 그 외에도 clopidogrel,

warfarin, mexiletine, flecainide도 흡연에 의해 약동학적인 영향을 받는다.

(1) Aspirin

Aspirin 저항성이 비흡연자에 비해서 흡연자에서 11.47배 높았다. 흡연이 aspirin의 저항성을 증가시키는 기전으로는 흡연에 의한 혈소판응집력 때문으로 보이는데, 명확한 기전은 밝혀지지 않았으나 몇 가지 가능성이 제기되었다. 흡연이 혈소판의 생존 반감기를 짧게 하여 혈소판 생존시간에 영향을 미치고, 흡연은 또 만성 염증의 원인이 되어 그 결과 흡연자에서 C-reactive protein(CRP)이 높게 나타난다. 흡연으로 생성된 cotinine(nicotine의 대사체)은 혈소판 응집을 증가시키며 흡연자에서 증가된 산화 스트레스가 혈소판 응집력을 촉진시킨다. 또한 혈소판 및 혈관벽의 상호작용과 관련 있는 thromboxane 의 혈장 농도가 흡연자에서 높게 나타난다. 또한 흡연은 isoprostanes류로 알려진 prostaglandin F₂의 생성을 증가시켜 혈소판 응집에 대한 aspirin의 효과를 방해하며, F₂-isoprostanes은 혈관을 수축시키고 혈소판 반응을 증폭시키고 혈전생성 촉진 효과(prothrombotic effects)를 유도하게 된다.

(2) Statins

Statin 계열의 약물인 pravastatin, lovastatin, simvastatin은 흡연자가 비흡연자보다 사망이나 심각한 심장순환기계 질환의 발생률이 높게 나타나는데, 흡연과 약물과의 상호작용이라기보다는 흡연에 의한 질환의 악화가 중요한 원인으로 보인다.

(3) Nifedipine

협심증 성인 흡연자 10명을 대상으로 비교한 임상시험에서 흡연을 중단했을 때는 nifedipine의 약물농도에 변화가 없었으나, 흡연 시에는 협심증 환자에서 nifedipine의 약물반응이 저하되는 것으로 나타났다. 이는 흡연이 nifedipine과 약력학적으로 상호작용을 할 가능성이 있다는 점을 시사한다.

(4) Clopidogrel

Clopidogrel과 흡연 간의 관련성에 관한 보고에서 비흡연자에 비해 흡연자의 심장혈관계질환에 의한 사망률이 높았지만 clopidogrel이 사망에 미치는 영향은 흡연자에게서 분명하게 나타났다. 이런 결과는 흡연이 clopidogrel의 활성대사체를 증가시키는 것이 원인인 것으로 파악되었다. Clopidogrel은 전구물질(Prodrug)로서 항혈전효과를 나타내기 위해서는 반드시 간에서 활성화되어야 하는 약물이다.

Clopidogrel은 체내 흡수 후 85% 이상은 esterase효소에 의해 불활성대사체로 전환되고 나머지 10-15% 정도만이 간에서 2단계의 대사를 거쳐서 약리효과를 가지는 활성대사체로 변한다. 1단계에서 clopidogrel은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19에 의해서 2-oxoclopidogrel로 변하고, 2단계에서는 CYP2C9, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A4에 의해 활성대사체가 된다. 이 과정에서 흡연으로 유도된 CYP1A2가 활성대사체를 증가시켜 흡연자에서 오히려 항혈소판 효과가 증가될 수 있다.

(5) Warfarin

흡연이 warfarin의 약물반응에 미치는 영향에 관하여 최근 체계적 문헌고찰과 더불어 메타분석이 수행된 바 있고 흡연 시 약물 투여량의 증가가 필요하다는 주장이 제기되었다.

흡연으로 인해 요구되는 warfarin 투여량의 증량분 변화는 12.13%(95% CI, 6.999-17.265 p<0.001)이고, 증량되어야 하는 warfarin 용량은 1주당 2.26mg(95% CI, 2.529-7.042 p=0.355)이다.

(6) Mexiletine

흡연은 mexiletine의 흡수, 분포에는 영향을 미치지 않지만 약물의 반감기는 흡연자군에서 통계학적으로

로 유의하게 짧았으며 ($7.2 \pm 1.8\text{h}$ vs $11.1 \pm 3.4\text{h}$), 흡연자군에서의 평균 청소율이 비흡연자군에 비하여 25% 증가되었다.

Mexiletine은 주로 CYP2D6에 의해 대사되며, 3가지의 대사체 형태로 뇨로 배설되는데, 그 중 흡연자군에서 hydroxymethyl-mexiletine과 mexiletine N-glucuronide conjugate의 생성률이 높고, 특히 N-glucuronide conjugate 대사체가 증가함으로써 흡연자에서 mexiletine 청소율이 증가하는 것으로 사료된다.

(7) Flecainide

항부정맥제인 flecainide와 흡연과의 관련성에 관한 보고에서 흡연자에서는 flecainide의 혈장 청소율이 증가하는데, 비흡연자와 비교할 때 평균비가 1.61이고, 이는 통계학적으로 유의성이 인정된다($p < 0.0001$). 흡연자에서는 분포용적 또한 증가하였고 비흡연자와 비교한 평균비는 1.52였다. 흡연자에서의 혈장청소율 증가는 흡연으로 인한 대사증가와 관련이 있는 것으로 사료된다.

따라서 흡연자의 경우 비흡연자에 비하여 높은 약물용량이 필요하다는 의미를 내포하고 있다.

2. 흡연과 정신신경계 약물과의 상호작용

흡연할 때 발생하는 다환방향족탄화수소(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)는 경구투여하는 약물의 대사에 관여하는 CYP1A1, 1A2 등을 유도하는 작용을 한다. 이들 효소는 약물대사를 촉진시키기 때문에 이들 효소의 기질, 유도제 또는 저해제로 작용하는 약물을 복용할 경우 약물의 혈중농도를 감소시키는 등의 약동학적 변화를 유발하고, 결과적으로 약물반응 감소와 부작용을 유발한다. 정신신경계 약물과 CYP효소와의 관련성을 보면 여러 가지 약물들이 CYP1A1, 1A2에 의해 대사되며, 그 외에도 명확한 기전이 밝혀지지 않는 흡연이 CYP2D6 및 CYP3A4의 활성화에도 영향을 미치는 것으로 보고되었다.

정신분열증 환자의 80% 정도가 흡연 중독 증상을 보이고 있고, 조울증 및 우울증 환자의 경우에도 정상인보다 흡연량이 많은 것으로 보고되었다. 그러므로 정신질환자의 흡연은 질병 치료를 목적으로 하는 약물의 효능에 있어서 예상치 못한 변수가 될 수 있다. 따라서 정신신경계 약물 복용 환자에서 흡연으로 인한 약물의 혈중농도와 약물반응의 변화에 대해서는 광범위한 연구 자료의 수집과 함께 그 내용에 대해 신중히 검토할 필요가 있다.

정신신경계 약물 중 clozapine과 olanzapine은 대표적인 CYP1A2의 기질이므로 흡연에 의한 혈중농도의 변화가 예상된다. Haloperidol의 대사과정에서는 CYP3A4, CYP2D6와 CYP1A1, CYP1A2가 관여하는 것으로 보고되었다. 특히, 주요 대사체인 pyridinium analog를 형성하는 과정에 CYP1A1과 CYP1A2가 관여하고 있으며, 이 단계에서의 대사속도는 CYP3A4에 비하여 CYP1A1은 220배 높고, CYP1A2는 4배 높게 나타났다. Chlorpromazine의 경우는 주요 대사체인 7-hydroxy chlorpromazine의 생성에 CYP2D6가 주로 관여하고, 일부 CYP1A2가 관여하는 것으로 보고되었다.

(1) Clozapine

Clozapine은 투여량에 대한 혈중 농도의 개인차가 매우 커서 동일 용량을 복용해도 개인별 혈중농도가 45배까지 차이가 나기도 한다. 이러한 차이의 원인으로는 성별, 나이, 인종, 흡연습관 등이 있다. 흡연자에서의 clozapine의 혈중농도는 비흡연자에 비하여 24-70% 낮은 것으로 보고되었다. 흡연이 clozapine에 미치는 영향은 갑작스런 흡연 중단 시 환자에서 나타날 수 있는 혈중농도 및 청소율의 변화, 그리고 부작용 발현의 가능성이다. 이는 clozapine의 치료 용량 범위(therapeutic range)가 동일한 atypical 계열의 약물인 olanzapine에 비해 훨씬 좁기 때문이다.

반면 quetiapine은 흡연의 영향을 받지 않는 대표적인 atypical antipsychotics이다.

(2) Olanzapine

Olanzapine도 혈중농도의 개인차가 큰 약물이며, 이러한 개인별 차이를 나타내는 대표적인 요인으로는 흡연, 성별, 인종 등이 보고되었다. 특히 흡연에 의한 대사효소의 유도는 개인 간 혈중농도는 26%, 성별은 12%, 인종은 7% 정도 차이가 나는 것으로 보고되었다. 특히 성별과 흡연습관은 olanzapine의 청소율과 분포용적에도 영향을 미치는 것으로 보고되었는데, 흡연자(45% 증가)와 남성(25% 증가)이 비흡연자와 여성보다 olanzapine의 청소율이 더 높게 나타났다.

약동학적 파라미터의 변화 뿐 아니라, 흡연에 의한 olanzapine의 약물반응의 변화 및 투여용량 조절의 필요성이 보고된 바 있다. 즉, 비흡연자에서는 olanzapine의 임상효과 측정지표인 Brief Psychiatric Rating Scale 감소율이 $30.4 \pm 10\%$ 인 반면, 흡연자에서는 $12.5 \pm 14\%$ 였으며($p < 0.01$), 흡연자에서는 PANSS(Positive and Negative Syndrome Scale) score로 평가한 임상반응도 감소하기 때문에 흡연자는 비흡연자보다 50-100%의 약물용량의 증가가 필요하다는 보고가 있다.

(3) Haloperidol

Haloperidol의 대사에는 CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2가 관여하며, 흡연은 이 효소들을 유도하여 haloperidol의 혈중농도를 낮추는 것으로 알려져 있다. 그러나 흡연으로 인한 haloperidol의 약동학적 변화는 몇 가지 요인들에 의해 다른 경향을 보일 수 있는데, 이들 요인에는 크게 투여용량과 투여기간 그리고 개인의 유전적 요인 등이 있다.

우선 haloperidol의 투여용량에 따른 경향을 보면, 흡연이 특히 haloperidol 저용량에서 haloperidol 대사 효소를 유도하여 haloperidol의 혈중농도를 낮춘다. 즉, 개인의 haloperidol 혈중농도는 투여량이 0.5mg/kg/day 이하일 때는 흡연상태에 따라 영향을 받지만, 0.5mg/kg/day 이상의 용량에서는 흡연이 혈중농도를 유의하게 변화시키지 않는다.

또한 흡연이 haloperidol의 약동학에 미치는 영향은 투여기간과 관련되는 것으로 보인다. 1회 투여한 경우에는 흡연자와 비흡연자 간에 haloperidol의 청소율에 차이가 없는 반면, 1주일 간 투여한 경우 흡연자군에서는 haloperidol의 혈중소실반감기가 짧아지고, 청소율이 증가한 것으로 보고되었다.

흡연량 증가에 따른 약물대사효소의 유도 현상도 최대로 나타나고 흡연에 의한 상호작용도 증가될 수 있으므로, 흡연에 따른 haloperidol의 약동학적 및 약력학적 변화에 대하여 주의 깊게 모니터링을 해야 한다.

(4) Chlorpromazine

Chlorpromazine의 경우, 주요 대사체인 7-hydroxy chlorpromazine의 생성에 CYP2D6가 주로 관여하고 CYP1A2도 일부 관여한다. 따라서 흡연 시 chlorpromazine의 대사가 증가되어 청소율이 증가되고 혈중농도가 감소하는 등의 약동학적변화가 나타나기 때문에 약물투여량을 증량하는 것이 필요하다.

Chlorpromazine의 투여량에 영향을 미치는 요인에 대한 다변량 공분산 분석 결과에 따르면, 연령과 흡연이 중요하였고, 성별은 유의한 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다.

(5) Fluvoxamine

Fluvoxamine은 SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor)이며, CYP1A2와 CYP2D6에 의하여 대사되고 동시에 CYP1A2의 강력한 저해제이다. 흡연에 의한 fluvoxamine의 약동학적 변화를 고찰한 결과, fluvoxamine 50mg을 투여했을 때 흡연군(10개비/day, 12명)은 비흡연군(12명)에 비하여 혈중농도(흡연군 $39.1 \pm 17.3 \text{ nmol/L}$, 비흡연군 $57.7 \pm 21.5 \text{ nmol/L}$)가 32% 감소하였으나, 청소율(흡연군 $4.1 \pm 1.9 \text{ L/min}$, 비흡연군 $3.3 \pm 2.7 \text{ L/min}$)은 두 군 간 차이가 없었다.

(6) Duloxetine

Duloxetine은 serotonin 및 noradrenaline reuptake inhibitor이고, 약물의 대사에는 CYP1A2가 관여하

는 것으로 알려져 있다. 흡연은 약물대사효소를 유도하기 때문에 duloxetine의 혈중농도가 30% 정도 낮아지는 것으로 알려져 있다. 또 남성 흡연자는 여성 비흡연자에 비해 duloxetine의 혈중농도가 57% 낮았다.

약사 Point

1. 흡연은 혈소판 응집을 증가시키고, aspirin의 효과를 방해하며, 혈전생성 촉진 효과를 유도하므로써 aspirin 저항성을 증가시킨다.
2. 흡연은 협심증 환자에서 nifedipine의 약물반응을 저하시킨다.
3. 흡연은 clopidogrel 항혈소판효과를 증가시킬 수 있다.
4. Warfarin, mexiletine, flecainide 등은 흡연에 의해 청소율이 증가하므로 흡연자에게는 투여용량을 증량하여야 한다.
5. 정신신경계약물로서 clozapine, olanzapine, haloperidol, chlorpromazine, fluvoxamine, duloxetine 등은 흡연에 의해 약물대사가 촉진되므로 약물혈중농도가 저하한다.

■ 참고문헌 ■

1. 薬と食の 相互作用(上), 澤田 康文, 醫藥ジャーナル社(2006)
2. 권진원 등, 흡연이 약물반응에 미치는 영향에 관한 메타분석연구(식품의약품안전평가원, 2013)

