

약과 기호품의 상호작용

- 약과 흡연의 상호작용(2) -

저자 송보완

경희의료원 한방약무팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

흡연은 cytochrome P-450(CYP) 효소(1A1, 1A2, 2E1)를 유도하여 약물의 대사를 촉진하는 것으로 알려져 있으며, 약물들에서는 주로 CYP1A2에 의한 대사를 받는 정신신경계약물 외에 호흡기계약물인 theophylline이 이러한 경향을 잘 반영하고 있다.

특히 35세 이상 여성이 경구피임제를 복용하면서 흡연을 하면 혈전 생성의 위험을 증가시키고, 혈소판 응집 및 점착성을 증가시키는 약력학적 영향에 의해 정맥혈전증, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 등의 부작용이 나타나기 쉽다.

또한 흡연에 의해서 UGT(Uridine-diphospho glucuronosyltransferases isoenzymes)의 증가로 대사체가 증가되는 약물로서 항암제인 irinotecan, 진통제인 morphine 및 codeine 등이 있다. 이 외에 흡연은 체내 염증반응과 관련 있는 TNF-alpha를 억제시켜서 류마티스 관절염 또는 크론병의 치료에 사용되는 TNF-alpha 억제제의 경우 흡연에 의한 약물 반응의 감소가 나타날 수 있다.

키워드

흡연, cytochrome P-450, theophylline, 경구피임제, irinotecan, morphine, codeine, TNF-alpha 억제제

1. 흡연과 호흡기계 약물과의 상호작용

흡연에 의해 유도되는 약물대사효소인 CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 등은 theophylline의 혈중농도에 많은 영향을 미친다. 기관지 확장제인 theophylline은 약물대사효소 CYP1A2에 의하여 대사되는데, 흡연이 CYP1A2의 대사를 유도하여(enzyme inducer), theophylline의 청소율을 증가시키고 혈중농도를 감소시킨다.

(1) Theophylline

Theophylline은 기관지 천식이나 만성폐쇄성폐질환에 사용되는 기관지 확장제이다. 일차치료제로 질환이 조절되지 않을 경우 기존 치료제에 추가요법제로 사용되고 있다.

Theophylline은 대부분 CYP1A2에 의하여 대사되며, 약 15% 미만은 소변으로 배설된다. 지속적인 흡연자들은 CYP1A2의 대사를 유도함으로써, theophylline의 청소율을 증대시키기 때문에 임상적으로 많은 영향을 미친다.

흡연자에서의 theophylline 청소율은 비흡연자보다 무려 58-100% 증가하고, 반감기도 비흡연자보다 흡연자에게 2배 이상 감소하는 것으로 나타났다. 또 금연 1주일 후에는 theophylline의 청소율이 다시 35% 정도 감소하는 것으로 나타났다. 흡연자들에게서 나타나는 theophylline 청소율의 변화는 약물의 혈중농도를 변화시키고 약물유해반응 발현에도 영향을 줄 수 있다. 따라서 최적의 치료 혈중농도를 유지하기 위해서는 약물

용량 조절과 지속적인 모니터링(TDM)이 필요하다.

2. 흡연과 산부인과 약물의 상호작용

여성호르몬 제제에는 난포호르몬 제제와 황체호르몬 제제가 있다.

난포호르몬 제제는 가장 기본적인 여성호르몬으로 내외 성기의 발육과 기능이상, 중추신경계, 대사계 및 유방에 대한 성기의 작용에도 이용된다. 특히 폐경 후의 여성의 골량 감소의 예방 및 개선에 확립된 요법이다.

황체호르몬 제제의 작용은 자궁내막작용, 임신 유지, 배란억제작용 등이 있으며, 난포호르몬 제제와의 병용으로 효과가 증강된다. 황체호르몬과 난포호르몬 복합제는 주로 기능성출혈, 월경이상, 불임증 및 경구피임제로도 사용되고 있다.

경구피임제를 복용하면서 흡연을 하면 prostacyclin(prostaglandin I₂)을 억제하여 혈전 생성의 위험을 증가시키고, thromboxane 농도 증가로 혈소판 응집 및 점착성을 증가시키는 약력학적 영향에 의해 정맥혈전증, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 등의 부작용이 나타나기 쉽다. 부작용 증상이 심한 경우에는 생명이 위협할 수도 있다. 특히 35세 이상인 여성이 1일 15개비 이상의 담배를 피우는 경우는 부작용 위험이 더욱 증가하므로 경구피임제를 복용하는 경우는 반드시 금연하도록 하여야 한다.

한편, 약동학적 측면에서 호르몬대체요법제(HRT)의 경우 흡연자에서 경구용 에스트로겐 제제의 효과가 감소되는데, 흡입된 담배연기가 간세포내 2-hydroxylase pathway를 유도하고 이후 estradiol 대사에서 2-methoxyestrone로 바뀌어, 혈중 estradiol 농도를 감소시키기 때문으로 해석하고 있다.

3. 흡연과 항암제와의 상호작용

흡연으로 인해 유도되는 약물대사효소인 CYP1A1, CYP1A2, UGT와의 관련성으로 인하여 흡연자에서 혈중약물농도가 변화될 것으로 보이는 약물은 erlotinib과 irinotecan이다.

흡연은 주로 CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP1E1을 유도하고 CYP2D6를 저해한다. 따라서 이들 효소에 의해 대사되는 항암제의 경우에는, 흡연으로 인하여 약동학적 변화가 일어날 수 있다.

Erlotinib은 주로 CYP1A2와 CYP3A4로 대사되는데, 흡연이 CYP1A2를 유도하기 때문에 흡연환자에서는 약물의 전신노출량이 감소될 수 있다.

Irinotecan은 전구약물이고 carboxylesterases(CES)에 의해 대사되어 활성형 대사체인 SN-38로 전환된다. 활성형 대사체인 SN-38은 uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UGT1A)에 의하여 glucuronidation conjugation으로 대사되어 SN-38G를 형성한다. 흡연은 많은 UGT isoenzymes를 유도함으로써 SN-38 대사체의 exposure을 감소시키고, 따라서 irinotecan의 약동학에 영향을 미칠 수 있다.

(1) Erlotinib

Erlotinib은 상당량이 간에서 대사되는데 주로 CYP3A4 효소가 관여한다. CYP1A2, CYP1A1에 의해서도 대사되기 때문에 CYP1A2를 유도하는 흡연이 약물의 약동학을 변화시킬 수 있는 것이다.

Erlotinib을 투여 받은 비소세포폐암 환자 1,047명의 4,068개 검체를 분석한 결과 흡연이 erlotinib의 청소율에 영향을 주는 가장 중요한 요인인 것으로 나타났다. 흡연자에서의 약물 청소율은 과거흡연자나 비흡연자보다 24% 높았다.

(2) Irinotecan

Irinotecan은 topoisomerase I inhibitor로서 대장 직장암에 일차적으로 사용되는 항암제이다. Irinotecan은 전구약물이고, 활성형 대사체인 SN-38은 uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UGT1A)에 의하여 glucuronidation conjugation으로 대사되어 SN-38G를 형성한다. 흡연은 많은 UGT isoenzymes를 유도함으로써, SN-38 대사체의 exposure를 감소시키고, 따라서 irinotecan의 약동학에 영향을 줄 수 있는 것

로 나타났다.

전이성 대장 직장암 환자 190명(흡연자군 49명, 비흡연자군 141명)을 대상으로 irinotecan 350mg/m² 또는 600mg/m²을 투여한 약동학 연구에서 흡연자의 irinotecan의 청소율이 유의하게 증가되고 AUC가 유의하게 낮아지는 결과를 보였다. 결과적으로 흡연자에서는 irinotecan과 SN-38의 전신노출량이 유의하게 낮았다(15% vs. 40%).

4. 흡연과 기타 약물과의 상호작용

(1) 마약

Morphine의 경우, 흡연에 의해 uridine-diphosphoglucuronosyl transferases(UDPGT 또는 UGT)가 증가하여 morphine의 대사체를 증가시키기 때문에 흡연 환자에서는 적절한 진통효과를 얻기 위해서는 비흡연자보다 용량을 증량하는 것이 필요하다.

Codeine의 경우는 morphine으로 대사를 받아서 진통효과를 나타내는데, 흡연자에서의 빠른 대사는 morphine으로 변화 후, 흡연이 morphine 대사를 촉진시키는 영향 때문이라고 생각되나, 임상적으로 크게 영향을 받지 않는다는 보고가 있다.

Pentazocine은 흡연에 의한 CYP1A2 유도 때문에 용량 증량이 필요한 것으로 생각되며, fentanyl도 명확하지는 않으나 흡연에 의한 CYP3A4 유도로 용량 증량과 부작용 증가의 가능성이 있다.

(2) 근이완제

Vecuronium, rocuronium, ropivacaine와 같이 마취 시 빈번하게 사용되는 근이완제도 흡연에 의한 CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4의 유도가능성 때문에 용량 증량이 필요할 수 있다.

(3) Frovatriptan

흡연자가 frovatriptan을 복용하는 경우 비흡연자보다 AUC와 최대혈중농도가 약간 감소되지만 임상적으로 중요하지 않았는데, 이는 frovatriptan의 치료역이 넓기 때문이다(2.5-4.0mg). Frovatriptan의 신배설은 흡연자보다 비흡연자에서 약간 증가하는 경향이 있지만, 흡연이 반감기를 변화시키지는 않는다. 이러한 경향의 주요 기전은 CYP1A2에 의해 대사되는 frovatriptan의 대사를 흡연이 유도하기 때문이다. 또한 흡연에 의한 CYP1A2 유도의 영향이 적은 것은 frovatriptan이 신장으로 배설되고 체내 제거되는 비결합약물의 양을 조절할 수 있는 혈액세포결합을 하기 때문이다.

(4) TNF-alpha 억제제(Infliximab)

흡연은 anti-pro-inflammatory cytokine인 IL-10을 감소시킬 수 있으며, TNF-alpha를 포함한 pro-inflammatory cytokines의 생성을 증가시킬 수 있다. 따라서 TNF-alpha를 억제시켜서 류마티스 관절염 또는 크론병의 치료에 사용되는 TNF-alpha 억제제의 경우 흡연에 의한 약물 반응의 감소가 나타날 수 있다. 전체 약물군과 흡연에 대한 조사에서 크론병에서 infliximab의 약물반응이 저하될 수 있음을 보고하기도 하였다.

TNF-alpha 억제제는 비교적 최근에 개발된 약물이며, 가격이 고가이며 현재까지 환자들이 이 약물의 치료에 실패한 후에 적절한 대안약물이 없다. 따라서 TNF-alpha 억제제의 약물 반응을 높이는 것은 매우 중요하다.

실제 흡연에 의해서 크론병에 사용한 infliximab의 약물 반응이 저하될 수 있음을 보고한 경우도 있으며, 류마티스 관절염 환자에서도 유사한 결과를 보였다.

약사 Point	
	<ol style="list-style-type: none"> 1. 흡연자의 theophylline 청소율은 비흡연자보다 무려 58-100% 증가하고, 반감기도 2배 이상 감소하기 때문에 용량 조절을 위한 지속적인 모니터링(TDM)이 필요하다. 2. 35세 이상 여성이 경구피임제를 복용하면서 흡연을 하면 정맥혈전증, 폐색전증, 심근경색, 뇌졸중 등의 치명적 부작용이 나타나기 쉽다. 3. 흡연은 UGT isoenzymes를 유도하므로 항암제인 irinotecan, 진통제인 morphine 및 codeine의 대사를 증가시켜 혈중농도를 저하시킨다. 4. TNF-alpha 억제제(infliximab)는 흡연에 의한 약물 반응의 감소가 나타날 수 있다.

■ 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)

