

## 자몽과 고혈압 약물의 상호작용에 대한 고찰

양창섭, 김영은, 김익태, 예상준, 김철, 송미영\*

한국한의학연구원

## Interactions between Antihypertensive Agents and Grapefruit

Yang Changsup, Kim Youngeun, Kim Iktae, Yea Sangjun, Kim Chul, Song Miyoung\*

Korea Institution of Oriental Medicine

### Abstract

This study aimed to point out interactions between grapefruit and antihypertensive agents by reviewing published journal articles. Eight electronic databases were searched to identify literatures. Clinical and experimental studies on grapefruit interaction with antihypertensive drugs were selected by two independent researchers. Data were extracted by synergism/inhibition, relevant substances and mechanisms, and adverse events. Furanocoumarins, cytochrome P450 inhibition were analyzed to check out grapefruit-drug interactions. Fifty nine studies on interactions between grapefruit and 16 drugs were analyzed. Evident interactions were reported among grapefruit and most calcium channel blockers or beta blockers. Reversible inhibition of bergamottin and 6',7'-dihydroxybergamottin on cytochrome P450, P-glycoprotein, organic anion transporting polypeptide were mechanisms of interactions. Age-specific and genetic differences of clinical outcomes and adverse events were observed. Grapefruit interacts with antihypertensive agents and its results could induce negative clinical outcome. Furanocoumarins regulate drug absorption pathway that result citrus-drug interactions. Medical professionals should give information about food-drug interactions to their patients and caregivers.

**Keywords:** Grapefruit, Grapefruit juice-drug interaction, Antihypertensive agents, Hypertension, Safety

\* Correspondence: 송미영(Song Miyoung. Tel: +82-42-868-9454 Fax: +82-42-861-9421 E-mail: smyoung@kiom.re.kr)

· Received 2015-03-06, accepted 2015-03-19.

## 서론

자몽은 운향과 감귤속에 속한 그레이프푸르트나무의 과실이다. 주로 미국, 캐나다 및 이스라엘에서 재배된 자몽이 국내로 수입되는데, 관세청 수출입 통계에 따르면 2010년 7,861톤이 수입되던 자몽은 매년 수입물량이 10%씩 늘었고 특히 2014년도에는 전년도 대비 7,911톤이 더 늘어 큰 폭으로 증가하였다<sup>1)</sup>. 1991년 Bailey에 의해 자몽주스가 고혈압 약물의 약효를 왜곡시키는 것이 보고되었고, 이후 여러 의약품과의 상호작용이 발견되어 자몽주스 상호작용으로 주목받았다<sup>2)</sup>.

한국에서 만성질환 중 고혈압은 매우 흔하며 유병율이 성인기준 38.8%에 이른다<sup>3)</sup>. 고혈압 환자는 약물을 장기간 복용하므로 일상에서 의도치 않게 자몽이나 자몽성분을 함유한 식품을 섭취함으로써 약물상호작용이 발생할 위험성이 있다. 따라서 식약처 등에서 보도자료와 출간물 등을 이용해 의약품 복용시 자몽주스를 함께 섭취하지 말 것을 알리고 있다<sup>4)</sup>. 이에 본 연구에서는 그동안 발표된 문헌을 조사하여 자몽과 상호작용하는 고혈압 약물의 종류와 작용 결과 및 원인물질과 밝혀진 기전에 대해서 알고자 한다. 이를 통해 고혈압 환자와 보호자 및 의료전문가에게 고혈압 약물을 사용할 때 고려해야 할 구체적인 자몽과의 상호작용 정보를 제공하고자 한다.

## 연구방법

### 1. 병용투여 문헌 검색

자몽과 혈압강하제 병용투여의 결과를 조사하기 위해 국내외 데이터베이스를 이용해 문헌검색을 수행하였다. 검색기간은 각 데이터베이스별 최초 등록일로부터 2014년 12월 15일까지였다. 국내 문헌 검색을 위해 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(kmbase), 한국학술정보(KISS), 과학기술정보통신서비스(NDSL)와 전통의학정보포털(OASIS)를 이용하였다. 국외 문헌 검색을 위해 Medline(Pubmed)과 Scencedirect를 이용하였고, Google 학술검색을 보완적으로 이용하였다. 검색어는 자몽의 의학주제표목(Medical Subject Headings; MeSH)인 “citrus paradisi”을 기본으로 “hypertension”, “blood pressure”, “antihypertensive agents” 및 “interaction”을 조합하여 검색하였다.

문헌 종류는 학술지 논문으로 무작위대조군연구, 환자대조군연구, 증례보고를 포함한 임상연구, *in vivo*, *in vitro* 실험 연구를 대상으로 하였다. 리뷰문헌은 배제하였으나 리뷰 대상이 된 일차연구를 확인하여 수기검색을 수행하여 포함하였다. 언어제한(language limitation)은 하지 않았다.

### 2. 대상 문헌의 선정 및 자료 추출

위의 방법으로 검색된 논문의 제목과 초록을 2인의 연구자가 독립적으로 검토하여 포함, 배제문헌을 결정하였고, 각자의 선정 과정을 교차검토 하였다. 연구재료가 자몽이 아니거나, 과실부위가 아닌 것을 재료로 한 것, 병용투여한 약물이 혈압강하목적으로 사용하지 않는 약물이거나, 병용투여하지 않은 연구는 배제하였다.

최종 선정된 문헌으로부터 저자, 발행연도, 제목, 학술지, 혈압강하제, 대상정보, 연구방법, 결과, 상호작용기전, 저자의 결론을 추출하여 혈압강하제와의 병용투여 효과, 임상적 반응, 기전을 분석하였다.

## 결과

### 1. 문헌 선정 결과

문헌검색 결과 최초 검색에서 수집한 356편의 문헌에서 중복문헌을 제거하고 302편의 문헌에 대하여 제목과 초록을 검토하였고, 병용투여가 아니거나 고혈압에 관련되지 않은 문헌 129편을 제거하였다. 나머지 173편은 본문 전체를 검토하여 최종적으로 혈압강하제 16종과 자몽의 병용투여 상호작용에 대한 연구결과 59건을 선택하였다(figure 1).

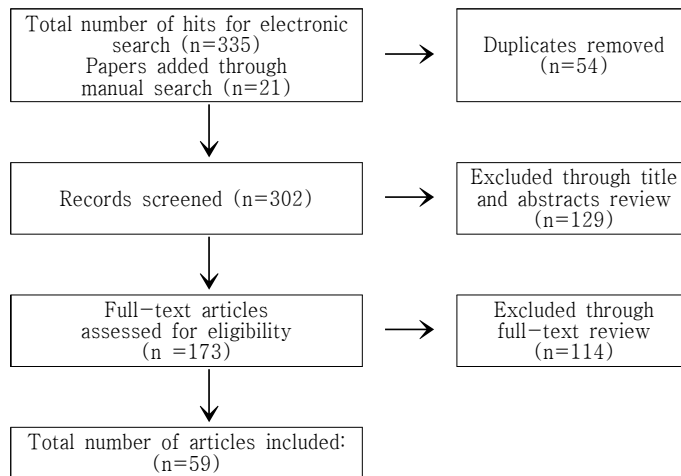


Figure 1. Flow Diagram

### 2. 병용투여 문헌의 발표연도와 저자, 학술지

1991년 자몽주스가 felodipine과 nifedipine의 생체이용율을 높이는 상호작용이 Lancet에 보고되었다<sup>2)</sup>. 이후 2012년 11월까지 총 62편의 감귤속과 혈압강하제의 상호작용에 대한 연구가 발표되었다. 연평균 3편 내외의 연구가 보고되었으며 2000년 이후로 꾸준히 발표가 이어지고 있다. 이 분야에서 가장 많은 논문을 발표한 저자는 David G. Bailey로 1991년부터 2010년까지 총 10편의 논문에 주저자로 참여하였고<sup>2,5-13)</sup>, Yoshihiro Uesawa<sup>14-17)</sup>가 4편, Jonas U. Lundahl<sup>18-20)</sup>이 3편의 연구를 발표하였다. 학술지별로는 Clinical pharmacological therapy에 가장 많은 15편의 연구가 실렸다. 그밖에 European journal of clinical pharmacology에 11편, British journal of clinical pharmacology에 6편, Pharmacological research에 3편의 연구가 발표되었다.

### 3. 병용투여 연구디자인

59편의 문헌에서 임상연구가 41편이었고, 실험연구는 18편이었다. 임상연구 가운데 1편의 증례보고를 제외한 나머지 40편이 crossover 임상연구였다. 실험연구 가운데 *in vivo* 연구는 6편, *in vitro* 연구가 8편, *in vivo*와 *in vitro* 연구를 함께 수행한 경우가 4편이었다.

### 4. 병용투여 연구방법

연구재료로 자몽주스를 사용한 경우 시판주스를 구입하여 사용한 경우가 대부분이었고, 3편에서는

<sup>12,21,22)</sup> 자몽과육을 직접 착즙하여 이용하였다. 실험연구에서는 자몽 과육과 과피에 다량 함유된 성분인 naringin, naringenin, bergamottin, bergaptol, 6',7'-dihydroxybergamottin(DHB), epoxybergamottin과 글과 유자 등의 과피에서도 발견되는 hesperidin, hesperetin, tangeretin, nobiletin, nootkatone 및 sinensetin, limonin, limettin, 7-OH-coumarin, 7-geranyloxy coumarin, eriodictyol 등을 대상으로 하였다.

상대되는 혈압강하제는 칼슘채널차단제 11종이 47편, 베타차단제 3종이 10편, 안지오텐신수용체길항제 losartan이 1편, 레닌억제제 aliskiren이 1편의 연구에 사용되었다. 칼슘채널차단제인 felodipine이 19편, nifedipine이 12편의 연구에 사용되어 다빈도로 연구가 진행되었다. Talinolol과 verapamil은 각각 7편과 6편의 연구에서 사용되었다. 2편의 nifedipine연구는 nisoldipine 및 felodipine과의 상호작용 차이를 시험하였고, 4편의 임상연구는 manidipine, nitrendipine, verapamil의 R-/S-이성체에 따른 상호작용 차이를 규명하였다.

단/장기간 투여의 상호작용 양상을 비교한 연구도 있었는데, 사람의 경우 12일간 병용투여한 경우 felodipine의 생체이용율이 단기병용투여에 비해 더욱 높아지는 결과가 나타났다<sup>23)</sup>. 2편의 nifedipine 연구에서 자몽주스에 열처리와 자외선처리를 하면 상호작용이 사라지는 현상을 보고하였다<sup>15,17)</sup>.

결과 평가변수는 연구디자인에 따라 다양했다. Crossover 임상연구와 *in vivo* 연구에서는 투여한 혈압강하제 성분과 1차 대사산물에 대해 약동학적 평가지표인 생체이용율(bioavailability,  $F$ )을 주 평가변수로 사용했다. 그리고 연관지표로 혈중농도-시간곡선하 면적(area under concentration-time curve; AUC)과 최고혈중농도(maximum concentration;  $C_{max}$ ), 최고농도 검출시간(maximum concentration time;  $t_{max}$ ), 반감기(half-life,  $t_{1/2}$ ), 배출율(clearance)을 사용했다. 생체이용율은 AUC의 경구투여와 정맥투여의 비( $F=(AUC)_{P.O.}/(AUC)_{I.V.}$ )로 구한다<sup>24)</sup>. 그리고 혈압과 맥박수를 약력학적 지표로 사용하였고, 9편의 연구에서 두통, 상열감, 어지럼증, 피로감 등 임상증상을 변수로 사용하였다<sup>18-20,22,25-29)</sup>.

*In vitro* 실험에서는 5할 저해농도(half maximal inhibitory concentration, IC50)를 사용하여 CYP를 비롯한 약물대사효소의 활성억제 정도를 측정하였다<sup>30-34)</sup>. 또는 사람대장암세포(heterogeneous human epithelial colorectal adenocarcinoma cells, Caco-2)를 이용하여 약물투과율을 측정하였다<sup>32,33,35-37)</sup>.

## 5. 자몽과 혈압강하제의 상호작용 결과

칼슘채널차단제 중 felodipine은 자몽과 경구 병용투여시  $C_{max}$ 가 높아졌다. 건강한 성인 12명을 대상으로 crossover 형식으로 시판 자몽주스와 물을 각각 felodipine 10mg과 병용투여 했을 때 자몽주스와 병용했을 경우에만 felodipine의 AUC와  $C_{max}$ 가 상승하였다<sup>6)</sup>. 자몽 과일을 분쇄하여 생과일주스로 만든 것과 시판주스를 사용한 연구에서는 12명의 건강한 성인에게 14일간 felodipine 서방정 10mg과 병용투여했을 때 두 가지 형태의 주스 모두에서 felodipine의 생체이용율을 높이는 효과를 거두었다<sup>12)</sup>. Felodipine을 정맥주사하고 자몽주스나 물을 경구로 섭취한 경우에는 두 군에서 혈압변화의 차이가 없어서 자몽주스 자체로는 혈압강하 효과가 없으며, 경구병용투여시에만 생체이용율을 높이는 효과가 규명되었다<sup>18)</sup>. 경구 병용투여시 임상적으로는 수축기, 이완기혈압이 더 낮아지고, 심박수는 높아지는 결과를 보였다<sup>2,19,20,29)</sup>. 수축기 혈압이 최대 13mmHg, 이완기혈압이 최대 7mmHg 더 떨어지고 심박수가 분당 3회 가량 증가하기도 했다. 그러나 연구에 따라 혈압이 추가로 낮아지는 정도와 심박수 증가회수는 차이를 보였으며 단일 연구 내에서도 개체간에 혈압과 심박수의 변화 정도는 차이가 있었다. 연령별로 상호작용의 크기를 비교한 연구에서는 노년층에게서 단회 병용투여시 더 뚜렷한 혈압하강효

과와 심박수 상승효과를 일으키는 것으로 나타났다<sup>29)</sup>.

Amlodipine을 제외한 나머지 칼슘채널차단제 nifedipine, diltiazem, manidipine, nifedipine, nifedipine, nisoldipine, nitrendipine, pranidipine, verapamil도 병용투여시 약물의 생체이용율이 높아졌다. 다만 felodipine과 자몽의 병용투여 임상연구 결과와는 달리 임상적으로 유의한 혈압과 심박수의 차이를 보고한 연구는 없었다. 칼슘채널차단제 중 약물 이성질체와의 상호작용 효과 비교에서 verapamil은 이성체간 상호작용의 차이가 없었지만<sup>27,28)</sup> manidipine과 nifedipine은 R-형이 생체이용율 증가폭이 S-형에 비해 더 높았다<sup>38,39)</sup>. 자몽과 nifedipine의 병용투여는 특이적으로 인종간 효과차이가 있어서 남아시아인과 아프리카계에서 nifedipine의  $t_{1/2}$ 과 신장청소율이 백인에 비해 낮음으로 인해 생체이용율이 동일군 내의 백인에 비해 높아졌다<sup>22,40)</sup>.

베타차단제 가운데 acebutolol, celiprolol, talinolol은 자몽과 경구 병용투여시 AUC와  $C_{max}$ 가 감소되며 생체이용율이 낮아졌다<sup>41-43)</sup>. 이 경우 단독투여에 비해서 혈압을 낮추는 효과도 더 낮게 나타났다.

안지오텐신용체길항제인 losartan은 경구 병용투여시 생체이용율이 높아졌다. 그러나 혈압에 미치는 효과는 없었다. 이는 losartan의 경우 원물질보다 강압효과가 더 크고 반감기가 긴 1차 대사물로 전환이 되어 강압효과가 나타내는데, 자몽으로 인해 혈중에서 활성물질로의 전환율이 감소하였기 때문이다<sup>44)</sup>. 레닌억제제인 aliskiren은 자몽과 경구 병용투여시 생체이용율이 낮아졌다<sup>45)</sup>. (Table 1)

Table 1. Mechanisms and interactions of combined therapy with grapefruit and antihypertensive agents.

Antihypertensives	Citrus	Study design	Mechanism	Interaction
Acebutolol <sup>14,42)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit absorption at SI* Inhibit urinal excretion	Inhibition
Celiprolol <sup>41)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit absorption at SI Inhibit urinal excretion	Inhibition
Talinolol <sup>30-33,36,43)</sup>	Grapefruit	in vivo, in vitro	Inhibit OATP1A5/2/2B1	Inhibition
Amlodipine <sup>54)</sup>	Grapefruit	Crossover		no interaction
Diltiazem <sup>34,59)</sup>	Grapefruit	Crossover, in vitro	Accelerate absorption at SI, inhibit P-gp <sup>‡</sup> , inhibit hepatic CYP3A4	Synergism
Felodipine <sup>2,5-13,18-20,23,29,35,37,60-64)</sup>	Grapefruit	Crossover, in vitro	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Manidipine <sup>38)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Nicardipine <sup>39)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Nifedipine <sup>14-17,21,22,33,54,59,61-63,65)</sup>	Grapefruit	Crossover, case report	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Nisoldipine <sup>7,65)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Nitrendipine <sup>66)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Verapamil <sup>26-28,67-69)</sup>	Grapefruit	Crossover, case report, in vivo, in vitro	Accelerate absorption at SI Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Pranidipine <sup>25)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Nimodipine <sup>70)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, P-gp at SI	Synergism
Losartan <sup>44)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit CYP3A4, activate P-gp at SI, inhibit E3174 conversion	Inhibition
Aliskiren <sup>45)</sup>	Grapefruit	Crossover	Inhibit absorption at SI(OATP 2B1), accelerate urinal excretion	Inhibition

\*SI(small intestine); †OATP(organic anion transporting polypeptide); ‡P-gp(P-glycoprotein); CYP(cytochrome P450); Seville orange(*C. aurantium*); E3174(Active metabolite of losartan with longer half-life and hyperactivity)

## 6. 자몽-혈압강하제 상호작용의 기전

상호작용 기전을 조사한 연구에서 밝혀진 기전은 자몽의 furanocoumarin 성분이 소장상피세포 표면에 발현된 CYP3A4를 길항하여 칼슘채널차단제가 체내로 흡수되기 전에 분해(first-pass metabolism)되는 것을 억제하고 결과적으로 생체이용률이 높아지는 것이다<sup>64</sup>. Furanocoumarin 중에서 bergamottin, naringin, DHB를 분리하여 동물모델에서 실험한 결과 이 성분들이 세포 표면에서 CYP3A4를 억제하고 칼슘채널차단제가 사전분해되지 않고 체내로 흡수되는 현상이 발견되었다<sup>63</sup>. 자몽의 섭취형태에 따라서 시판주스는 bergamottin이, 생과일은 DHB와 naringin이 상호작용에 주로 관여한다고 보고되었다<sup>19</sup>. 자외선처리를 하면 노출시간에 비례하여 bergamottin, bergaptol, DHB 함량이 감소하고, 열처리를 하면 bergamottin, DHB는 감소하고 bergaptol은 온도와 시간에 비례하여 함량이 증가한다. 따라서 bergamottin, DHB가 자몽-칼슘채널차단제 상호작용에 주로 작용함이 확인되었다<sup>26,28</sup>.

Bergamottin은 CYP3A4 외에도 세포내로 흡수된 물질을 세포 밖으로 방출하는 P-당단백(P-glycoprotein, P-gp)을 억제하여 소장상피세포로 들어온 약물이 소장내강으로 다시 배출되는 것을 방해하는 것이 밝혀졌다<sup>48,51,55</sup>.

Organic anion transporting polypeptide(OATP)는 물질을 능동적으로 세포내로 유입시키는 역할을 하는데 자몽에 함유된 naringin은 OATP 2B1을 억제하여 레닌억제제인 ailskiren의 소장내 흡수를 지연시킨다<sup>33,57</sup>. Naringin은 OATP 1A5도 억제하여 베타차단제인 talinlol의 소장내 흡수를 저해했다<sup>45,46</sup>.

오렌지와 귤의 과피에 함유된 성분인 hesperidin은 동물실험에서 소장내 celiprolol 흡수를 억제하였고, tangertin, nobiletin, heptamethoxy-flavone, sinensetin은 talinlol의 흡수를 억제하는 효과가 세포실험에서 밝혀졌다<sup>25,47</sup>. (Table 2)

Table 2. Adverse events reported from clinical studies

Antihypertensives /dose	Citrus/dose	Subject	N	clinical outcome
Felodipine <sup>19)</sup> 10mg ER qd	GFJ(proc.)* 200mL bid	23-33 yrs <sup>†</sup> , 69-86 kg, male	9	Headache(mild to moderate)
Felodipine <sup>20)</sup> 10mg ER qd	GFJ(proc.) 200mL qd	25-27 yrs, 70-82 kg, male	12	Additional heart rates(plus 4 beats /min), decreased DBP <sup>‡</sup> (-7mmHg), headache, flushing, ankle edema
Felodipine <sup>29)</sup> 5mg ER qd	GFJ(proc.) 250mL qd	70-83 yrs, 70-82 kg, m:f=5:7	12	Additional heart rates(plus 4 beats /min), decreased SBP/DBP(-13/-7mmHg max), a case of hypotension, lightness of head(in control group)
Felodipine <sup>18)</sup> 10mg ER qd	GFJ(proc.) 150mL qd	23-27 yrs, 69-81 kg, male	12	Headache, flushing
Verapamil <sup>27)</sup> 120mg bid	GFJ(proc.) 1L/d	23-31 yrs, 59-81 kg, white male	24	Fatigue, headache, constipation
Verapamil <sup>26)</sup> 360mg/d	GFJ(proc.) 3-4L/week	42 yr, white female	1	Drug abuse resulted hypotension, hypoglycemia, hypoxia.
Verapamil <sup>28)</sup> 120mg bid	GFJ(proc.) 200mL bid	19-40 yrs, 62-80 kg, male(4 asian, 5 white)	9	mild dizziness, headache
Nifedipine <sup>22)</sup> 60mg ER qd	GFJ(fresh) 400mL qd	59 yr, african male	1	Long term consumption(6 months) led extra weight gain, ankle and facial edema.
Pranidipine <sup>25)</sup> 2mg qd	GFJ(proc.) 250mL qd	20-29 yrs, 50-75 kg, japanese male	16	Flushing

\*GFJ(proc.): processed grapefruit juice; †yr(s): year(s); ‡DBP(diastolic blood pressure); SBP(systolic blood pressure)

## 7. 자몽과 혈압강하제 병용투여의 이상반응

생체이용율이 높아지는 결과를 보고한 9편의 연구에서 주로 경도에서 중등도의 두통<sup>18,19,27,28</sup>, 피로감<sup>27</sup>, 상열감<sup>18,20,22</sup>이 나타났다. 이상반응으로 인해 참여를 포기하거나 치료가 필요할 정도의 심각한 부작용이 나타난 경우는 없었다.

대상자 개인간에도 부작용 발생의 여부와 정도에 차이가 있었다. 이것은 연구대상자가 다인종 집단으로 구성된 경우 유전형에 따른 효소발현의 차이에 의한 것으로 나타났다<sup>46</sup>. 특히 CYP3A4의 발현율이 유전적으로 낮은 아프리카계와 남아시아계에서 nifedipine의 생체노출시간이 길어지게 되므로 자몽과 병용투여로 인한 임상적 부작용이 더 빈발하였다<sup>47</sup>. 장기간에 걸친 병용투여가 이뤄지면 상호작용으로 인한 혈압변화가 더 커지며 이에 따라 부작용도 더 많이 발생한 것으로 드러났다<sup>20</sup>. (Table 2)

### 고찰

1991년 자몽주스가 felodipine 성분 혈압약을 복용하는 환자에게 혈압저하 효과가 크게 나타나는 현상이 발견된 이후로 자몽과 다양한 칼슘채널차단제 및 베타차단제의 상호작용에 대한 보고가 이어졌다<sup>2,5-13,21-23</sup>. 일련의 연구 결과는 자몽주스 상호작용(grapefruit juice interaction)으로 주목받았다<sup>10,48</sup>. 이후 식품과 각종 약물의 상호작용에 대한 연구가 진행되었고(food-drug interaction), 점차 각국에서 사용하는 생약과의 상호작용으로 연구주제가 확장되면서 한약-양약 상호작용(herb-drug interaction)이 대두되었다<sup>49-53</sup>. 장기간 약물치료가 필요한 만성질환이 증가하고, 합성약과 한약 및 천연물의 동시사용이 늘어나면서 이 분야의 연구가 점차 주목받고 있다. 본 연구에서는 최근 국내 수입량이 크게 늘어남으로 인해 자몽(*Citrus paradisi*)과 그 가공제품을 접하는 국민이 늘어나게 된 상황에서 고혈압 약물과의 상호작용에 대한 구체적인 정보를 제공하고자 최종 선정된 문헌 59편을 분석하였다.

본 연구를 통해서 자몽이 혈압강하제 중 amlodipine을 제외한 대부분의 칼슘채널차단제의 약효를 증강시키고, 일부 베타차단제 그리고 레닌억제제의 효과를 감소시키는 것을 확인하였다<sup>54</sup>. Nifedipine, feloipine, verapamil 등 칼슘채널차단제는 주로 소장상피 표면에 발현된 CYP3A4에 의해 체내 흡수 이전단계에서부터 대사되어 불활성화되고, 또한 P-gp에 의해 이미 흡수된 물질도 체외로 재방출되는 데, bergamottin, DHB에 의해 CYP3A4와 P-gp가 억제되므로 체내흡수되어 잔존하는 양이 늘어 투여량이 늘어난 효과가 발생한다. 베타차단제인 acebutolol과 celiprolol, talinol은 흡수과정에서 소장 상피에 있는 OATP에 의해 능동적으로 체내로 이동하는데, 특히 talinol의 경우 자몽의 naringin 성분이 OATP 1A5의 활성을 저해함으로써 체내로 유입되는 약물의 양이 줄어 그 효과가 감약된다. 자몽-고혈압 약물 상호작용에 주로 작용하는 것이 cytochrome P450 효소이다. 이 효소는 인체 세포에서 약물 대사에 관여하는데 자몽에 의해 억제되는 것이 상호작용의 주된 기전이다. 특히 간세포와 소장상피에 존재하는 CYP3A4가 억제되어 생체흡수 전 약물분해능이 낮아져 경구투여 약물의 생체이용율이 높아지는 기전이 제시되었고, 여러 실험, 임상연구를 통해 입증되었다. 자몽의 furanocoumarin 성분이 상호작용에 관여하며, 구체적으로 DHB, bergamottin이 강한 작용을, bergaptol이 상대적으로 약한 작용을 하는 것이 밝혀졌다. 그밖에 P-glycoprotein과 organic anion transporting polypeptide에 의한 약물의 체내 유입이 조절되는 기전이 상호작용에 부분적으로 기여하는 것으로 조사되었다<sup>55</sup>.

Furanocoumarin과 인체 효소의 상호작용이 발생하면 felodipine의 경우 자몽과 병용투여시 수축기



혈압이 13mmHg, 이완기혈압이 7mmHg까지 추가로 떨어지는 것으로 드러났다<sup>56)</sup>. 이 정도로 추가적인 혈압강하가 발생하면 환자에 따라 저혈압 증상이 발생하여, 두통, 피곤감, 어지럼증 등 임상증상이 발생할 수 있다. 또한 과도한 혈압 저하에 대한 인체의 보상기전으로 심박수가 증가하여 심계항진, 면홍(面紅) 등 증상이 발생하게 된다<sup>25)</sup>. 임상연구 과정에서 보고된 이상반응 증상들은 저혈압과 심박수 증가로 인한 부작용이다. 상호작용으로 인한 효과는 유전형에 따라 다른 효소 발현정도에 의해 아시아 및 아프리카계 인구집단에서 더 크게 발현되기도 한다<sup>47)</sup>. 또 연령에 따라서도 차이를 보여서 노령층인 경우 한번만 자몽주스를 섭취해도 혈압약의 효과가 크게 왜곡 되는 결과를 가져오게 된다.

자몽과 상호작용을 일으키는 이상의 약물은 단독으로 또는 고혈압 약물간 또는 다른 질환 치료제와 복합제를 구성하여 고혈압 환자가 복용하는 약물의 주요 성분이다. 우리나라는 성인 인구의 약 1/3이 고혈압을 보유하고, 그 대부분의 환자가 고혈압 약물을 꾸준히 복용해서 혈압관리를 해야 하는 상황이다. 인구노령화, 생활습관의 변화로 인해 고혈압 환자는 지속적으로 증가추세이며 약물의 사용도 함께 늘어날 것이다. 이와 함께 국제 교역 증가와 식생활 다양화로 자몽을 비롯한 식재료를 접하게 될 기회가 늘어날 것이다. 자몽은 혈압강하제 이외에도 cyclosporin계 면역억제제, 항히스타민제 fexofenadine과 병용투여시 상호작용하는 것이 밝혀졌다<sup>5,57)</sup>. 그러므로 자몽-약물 상호작용과 다른 식품-약물 상호작용이 발생할 가능성은 앞으로 더 높아질 것으로 예상된다. 이에 대비하여 우리 국민의 건강과 안전을 위해 다양한 식품-약물 상호작용 연구가 수행될 필요가 있다. 더 나아가 의료현장에서 한약과 양약의 중복투여가 자주 이뤄지는 국내 의료 현실에서 아직까지 한약약 병용투여의 효과와 안전성을 보장하기 위한 적절한 임상연구는 부족한 상황이다. 국산 한약재가 CYP3A4에 대해 보이는 활성, 억제 효능을 정량적으로 측정하는 연구가 보고되고 있으며<sup>58)</sup>, 한약재의 대사과정과 CYP효소억제, 활성 효과 연구를 토대로 본 연구에서 확인한 고혈압 약물의 대사 경로와 비교하여 상호작용 가능성을 예측하는 연구가 가능할 것이다. 또한 한약-혈압강하제 상호작용이 인종간, 개체간 유전형에 따라 정도의 차이를 크게 보이므로 genomics 및 proteomics와 연계하여 유전적 특징과 개인간 대사과정 및 효소작용의 차이를 고려하여 한국인에게 발생할 가능성이 높은 약물상호작용 연구도 필요하다.

## 결론

이상의 조사 결과를 통해 확인한 자몽과 고혈압 약물간 상호작용은 다음과 같다.

1. 자몽은 amlodipine을 제외한 대부분 칼슘채널길항제의 강압효과를 증가시킨다. 그리고 베타차단제 acebutolol, celiprolol 및 talinolol과 상호작용하여 강압효과를 감소시킨다. 또한 안지오텐신수용체길항제인 losartan과 레닌억제제인 aliskiren의 강압효과를 감소시킨다.
2. 자몽의 furanocoumarin성분인 bergamottin과 6',7'-dihydroxybergamottin이 상호작용의 주 원인 물질이며, 인체 대사효소 cytochrome P450과 P-glycoprotein, organic anion transport protein이 활성 혹은 억제되는 것이 상호작용의 기전이다.
3. 상호작용에 의해서 두통, 어지럼증, 면홍 등 임상증상이 나타날 수 있다.
4. 상호작용은 시판가공주스와 생과일착즙주스 모두에서 나타나며, 자외선과 가열처리를 통해서 상호작용의 원인물질을 감소시킬 수 있다.
5. 고혈압 약물을 복용중인 환자와 보호자는 복용하는 약 성분에 따라 자몽 및 자몽을 재료로 한 식품류의 섭취에 주의해야 한다.



이상의 결과는 고혈압 약물을 복용중인 환자의 자가 식이조절과 의약 전문가의 복용지도에 필요한 근거로 활용이 가능하며, 향후 한약-양약 상호작용 연구를 기획하고 수행하는 데 도움이 되리라 생각한다.

## 감사의 글

본 연구는 2014년 한국한의학연구원 ‘고혈압 위험군 한의학 예방관리 정보 시스템 구축’(K14201) 과제의 지원으로 수행되었음.

## 참고문헌

1. 관세청. 수출입무역통계. 품목별 수출입실적. [website] 2015.03.04. <http://www.customs.go.kr/>
2. Bailey DG, Spence JD, Munoz C, Arnold JM. Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet*. 1991;337(8736):268-9.
3. Lee YC. Ministry of health and welfare yearbook 2013. Seoul:Ministry of health and welfare. 2013:72.
4. 식약처. 어르신 건강지킴이 복약수첩. [website] 2015.03.04. [http://drug.mfds.go.kr/eBook/access/catalog\\_sp.jsp?catimage=&callmode=&um=&Dir=189](http://drug.mfds.go.kr/eBook/access/catalog_sp.jsp?catimage=&callmode=&um=&Dir=189)
5. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;70(5):645-55.
6. Bailey DG, Arnold JM, Bend JR, Tran LT, Spence JD. Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 1995;40(2):135-40.
7. Bailey DG, Arnold JM, Munoz C, Spence JD. Grapefruit juice--felodipine interaction: mechanism, predictability, and effect of naringin. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;53(6):637-42.
8. Bailey DG, Arnold JM, Strong HA, Munoz C, Spence JD. Effect of grapefruit juice and naringin on nisoldipine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1993;54(6):589-94.
9. Bailey DG, Bend JR, Arnold JM, Tran LT, Spence JD. Erythromycin-felodipine interaction: magnitude, mechanism, and comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther*. 1996;60(1):25-33.
10. Bailey DG, Dresser GK. Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(5):281-97.
11. Bailey DG, Dresser GK, Bend JR. Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: comparison with grapefruit juice. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73(6):529-37.
12. Bailey DG, Dresser GK, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit-felodipine interaction: effect of unprocessed fruit and probable active ingredients. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;68(5):468-77.

13. Bailey DG, Kreeft JH, Munoz C, Freeman DJ, Bend JR. Grapefruit juice–felodipine interaction: effect of naringin and 6',7'-dihydroxybergamottin in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 1998;64(3):248–56.
14. Uesawa Y, Mohri K. Hesperidin in orange juice reduces the absorption of celiprolol in rats. *Biopharm Drug Dispos.* 2008;29(3):185–8.
15. Uesawa Y, Mohri K. The use of heat treatment to eliminate drug interactions due to grapefruit juice. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(11):2274–8.
16. Uesawa Y, Mohri K. Effects of sweetie juice on nifedipine pharmacokinetics in rats. *Yakugaku Zasshi.* 2005;125(11):889–93.
17. Uesawa Y, Mohri K. UV-irradiated grapefruit juice loses pharmacokinetic interaction with nifedipine in rats. *Biol Pharm Bull.* 2006;29(6):1286–9.
18. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G. Effects of grapefruit juice ingestion–pharmacokinetics and haemodynamics of intravenously and orally administered felodipine in healthy men. *Eur J Clin Pharmacol.* 1997;52(2):139–45.
19. Lundahl J, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G. Relationship between time of intake of grapefruit juice and its effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of felodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1995;49(1–2):61–7.
20. Lundahl JU, Regardh CG, Edgar B, Johnsson G. The interaction effect of grapefruit juice is maximal after the first glass. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(1):75–81.
21. Odou P, Ferrari N, Barthelemy C, Brique S, Lhermitte M, Vincent A, et al. Grapefruit juice–nifedipine interaction: possible involvement of several mechanisms. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(2):153–8.
22. Adigun AQ, Mudasiru Z. Clinical effects of grapefruit juice–nifedipine interaction in a 54-year-old Nigerian: a case report. *J Natl Med Assoc.* 2002;94(4):276–8.
23. Lown KS, Bailey DG, Fontana RJ, Janardan SK, Adair CH, Fortlage LA, et al. Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression. *J Clin Invest.* 1997;99(10):2545–53.
24. Jeong UC. *Clinical Pharmacology.* Seoul:Seoul national university press. 2006:33.
25. Hashimoto K, Shirafuji T, Sekino H, Matsuoka O, Sekino H, Onnagawa O, et al. Interaction of citrus juices with pranidipine, a new 1,4-dihydropyridine calcium antagonist, in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(9–10):753–60.
26. Pillai U, Muzaffar J, Sen S, Yancey A. Grapefruit juice and verapamil: a toxic cocktail. *South Med J.* 2009;102(3):308–9.
27. Fuhr U, Muller–Peltzer H, Kern R, Lopez–Rojas P, Junemann M, Harder S, et al. Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(1):45–53.
28. Ho PC, Ghose K, Saville D, Wanwimolruk S. Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(9–10):693–8.
29. Dresser GK, Bailey DG, Carruthers SG. Grapefruit juice–felodipine interaction in the elderly

- y. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(1):28-34.
30. Shirasaka Y, Li Y, Shibue Y, Kuraoka E, Spahn-Langguth H, Kato Y, et al. Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of beta(1)-adrenoceptor antagonist talinolol mediated by p-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp). *Pharm Res.* 2009;26(3):560-7.
  31. Shirasaka Y, Kuraoka E, Spahn-Langguth H, Nakanishi T, Langguth P, Tamai I. Species difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;332(1):181-9.
  32. Mertens-Talcott SU, De Castro WV, Manthey JA, Derendorf H, Butterweck V. Polymethoxylated flavones and other phenolic derivatives from citrus in their inhibitory effects on P-glycoprotein-mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *J Agric Food Chem.* 2007;55(7):2563-8.
  33. De Castro WV, Mertens-Talcott S, Derendorf H, Butterweck V. Grapefruit juice-drug interactions: Grapefruit juice and its components inhibit P-glycoprotein (ABCB1) mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *J Pharm Sci.* 2007;96(10):2808-17.
  34. Wangenstein H, Molden E, Christensen H, Malterud KE. Identification of epoxybergamottin as a CYP3A4 inhibitor in grapefruit peel. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(10):663-8.
  35. Kakar SM, Paine MF, Stewart PW, Watkins PB. 6'7'-Dihydroxybergamottin contributes to the grapefruit juice effect. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(6):569-79.
  36. Spahn-Langguth H, Langguth P. Grapefruit juice enhances intestinal absorption of the P-glycoprotein substrate talinolol. *Eur J Pharm Sci.* 2001;12(4):361-7.
  37. Soldner A, Christians U, Susanto M, Wachter VJ, Silverman JA, Benet LZ. Grapefruit juice activates P-glycoprotein-mediated drug transport. *Pharm Res.* 1999;16(4):478-85.
  38. Uno T, Ohkubo T, Sugawara K, Higashiyama A, Motomura S, Ishizaki T. Effects of grapefruit juice on the stereoselective disposition of nifedipine in humans: evidence for dominant presystemic elimination at the gut site. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(9-10):643-9.
  39. Uno T, Ohkubo T, Motomura S, Sugawara K. Effect of grapefruit juice on the disposition of nifedipine enantiomers in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(5):533-7.
  40. Rashid TJ, Martin U, Clarke H, Waller DG, Renwick AG, George CF. Factors affecting the absolute bioavailability of nifedipine. *Br J Clin Pharmacol.* 1995;40(1):51-8.
  41. Lilja JJ, Backman JT, Laitila J, Luurila H, Neuvonen PJ. Itraconazole increases but grapefruit juice greatly decreases plasma concentrations of celiprolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(3):192-8.
  42. Lilja JJ, Raaska K, Neuvonen PJ. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of acebutolol. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;60(6):659-63.
  43. Schwarz UI, Seemann D, Oertel R, Miehke S, Kuhlisch E, Fromm MF, et al. Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(4):291-301.
  44. Zaidenstein R, Soback S, Gips M, Avni B, Dishi V, Weissgarten Y, et al. Effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of losartan and its active metabolite E3174 in healthy volunteer

- s. *Ther Drug Monit.* 2001;23(4):369-73.
45. Tapaninen T, Neuvonen PJ, Niemi M. Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OATP2B1 and CYP3A4 substrate aliskiren. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(3):339-42.
  46. Wang XD, Li JL, Su QB, Guan S, Chen J, Du J, et al. Impact of the haplotypes of the human pregnane X receptor gene on the basal and St John's wort-induced activity of cytochrome P450 3A4 enzyme. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;67(2):255-61.
  47. Ho PC, Ghose K, Saville D, Wanwimolruk S. Effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of verapamil enantiomers in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2000;56(9-10):693-8.
  48. Fuhr U. Drug interactions with grapefruit juice. Extent, probable mechanism and clinical relevance. *Drug Saf.* 1998;18(4):251-72.
  49. Rodriguez-Fragoso L, Martinez-Arismendi JL, Orozco-Bustos D, Reyes-Esparza J, Torres E, Burchiel SW. Potential risks resulting from fruit/vegetable-drug interactions: effects on drug-metabolizing enzymes and drug transporters. *J Food Sci.* 2011;76(4):R112-24.
  50. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: a systematic review. *Drugs.* 2001;61(15):2163-75.
  51. Izzo AA, Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E. Cardiovascular pharmacotherapy and herbal medicine s: the risk of drug interaction. *Int J Cardiol.* 2005;98(1):1-14.
  52. Izzo AA, Ernst E. Interactions between herbal medicines and prescribed drugs: an updated systematic review. *Drugs.* 2009;69(13):1777-98.
  53. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb-drug interactions: an overview of systematic reviews. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):603-18.
  54. Vincent J, Harris SI, Foulds G, Dogolo LC, Willavize S, Friedman HL. Lack of effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(5):455-63.
  55. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7(3):267-86.
  56. Dresser GK, Bailey DG, Carruthers SG. Grapefruit juice--felodipine interaction in the elderly. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(1):28-34.
  57. Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics.* 2006;61(11):12-8.
  58. Cho HC, Shin YC, Ko SG. The Effect to Drug Metabolizing Enzyme Cytochrome P450 3A4 by Chungyulyak. *Korean J Orient Prevent Med Soc.* 2008;12(3):99-113.
  59. Christensen H, Asberg A, Holmboe AB, Berg KJ. Coadministration of grapefruit juice increases systemic exposure of diltiazem in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(8):515-20.
  60. Malhotra S, Bailey DG, Paine MF, Watkins PB. Seville orange juice-felodipine interaction: comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(1):14-23.

61. Edgar B, Bailey D, Bergstrand R, Johnsson G, Regardh CG. Acute effects of drinking grapefruit juice on the pharmacokinetics and dynamics of felodipine—and its potential clinical relevance. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;42(3):313-7.
62. Goosen TC, Cillie D, Bailey DG, Yu C, He K, Hollenberg PF, et al. Bergamottin contribution to the grapefruit juice–felodipine interaction and disposition in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76(6):607-17.
63. Guo LQ, Chen QY, Wang X, Liu YX, Chu XM, Cao XM, et al. Different roles of pummelo furanocoumarin and cytochrome P450 3A5\*3 polymorphism in the fate and action of felodipine. *Curr Drug Metab.* 2007;8(6):623-30.
64. Paine MF, Widmer WW, Hart HL, Pusek SN, Beavers KL, Criss AB, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice–felodipine interaction. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(5):1097-105.
65. Grundy JS, Eliot LA, Kulmatycki KM, Foster RT. Grapefruit juice and orange juice effects on the bioavailability of nifedipine in the rat. *Biopharm Drug Dispos.* 1998;19(3):175-83.
66. Takanaga H, Ohnishi A, Murakami H, Matsuo H, Higuchi S, Urae A, et al. Relationship between time after intake of grapefruit juice and the effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics of nisoldipine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67(3):201-14.
67. Zhang XY, Ke X, He L, Tian JL. Transport of limonin in rat intestine in situ and Caco-2 cells in vitro. *Yao Xue Xue Bao.* 2012;47(2):229-32.
68. Aqel SM, Irshaid YM, Gharaibeh MN, Arafat TA. The effect of ethyl acetate extract of pomelo mix on systemic exposure of verapamil in rabbits. *Drug Metab Lett.* 2011;5(2):92-8.
69. Zaidenstein R, Dishi V, Gips M, Soback S, Cohen N, Weissgarten J, et al. The effect of grapefruit juice on the pharmacokinetics of orally administered verapamil. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(4):337-40.
70. Fuhr U, Maier-Bruggemann A, Blume H, Muck W, Unger S, Kuhlmann J, et al. Grapefruit juice increases oral nimodipine bioavailability. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(3):126-32.

