고압산소치료에서 약물상호작용

Drug Interactions with Hyperbaric Oxygenation environment

순천향대학교 부천병원

한상수

서론

고압산소치료와 다른 약물간의 상호 작용은 부작용 예방과 치료효과 향상을 위해 반드시 고려해야 할 사항이다. 이 챕터에서는 약물로서의 산소와 흔히 사용되는 약물과의 상호 작용을 살펴보고자 한다. 고압산소치료 중 약물 투여의 실질적인 요점을 중심으로, 산소독성을 향상시키는 약물과 산소독성으로부터 보호하는 약물에 대한 설명도 기술되어 있다. 특히, 중추신경계(CNS)에 영향을 미치는 약물은 더 주의를 기울여야 한다.

1. 약물로서의 산소

대기 중 산소농도보다 높은 농도의 산소를 환자에게 투여할 경우 산소는 약물로 간주된다. 그러므로 고압산소치료에서의 산소도 약물로 판단해야 하며, 약물로서의 산소는 다른 약물간의 상호작용을 일으킬 수 있다.

1.1. 약물간 상호작용

약물간 상호작용은 투여했던 약물의 약리 작용이 함께 투여된 두 번째 약물에 의해 변했을 때 발생한다. 두 약물의 알려진 효과가 증가하거나 감소할 수 있으며, 알려지지 않은 새로운 효과가 나타날 수도 있다. 약물간 상호작용은 다음과 같은 메커니즘에 따라 분류될 수 있다.

- 약동학적(Pharmacokinetic) 상호작용은 약물이 작용부위를 이동하는 동안 발생하며, 그 결과 약물의 혈장수준 또는 조직분포의 변화로 나타난다.

- 약력학적(Pharmacodynamic) 상호작용은 생물학적 활성부위(수용체)에서 발생하며, 약물의 혈장수준에서 약리학적 효과의 변화를 초래합니다.

- 특이질(Idiosyncratic) 상호작용은 예측할 수 없을 정도의 소수의 환자에서 발생하며, 각각의 약물의 약리 작용에서 예상치 못한 것이다. 메커니즘은 일반적으로 불분명하지만 유전적 영향으로 생각된다.

1.2. 고압산소와 다른 약물의 상호작용

고압산소는 다른 약물의 효과를 강화하거나 감소시킬 수 있기 때문에 다른 약물을 투여받는 환자에서 이러한 상호 작용을 인지하는 것은 매우 중요하다. 반대로 고압산소의 효과를 감소시키거나 촉진시키는 약물도 있다. 이들은 각각 산소 독성에 대한 보호제(protector) 및 증진제(enhancer)에 해당한다.

비처방 약물을 포함한 많은 약물들은 고압 환경에서 원치 않는 부작용이 있을 수 있다. 어떤 약물은 효과가 증진되고 어떤 약물은 길항제로 작용할 수 있다. 일부 약제는 대기압 환경에서와 완전히 다른 효과를 낸다.

2. 고압산소와 항생제의 상호작용

고압산소는 자체적으로 항균 효과가 있으므로 항생제의 효과를 향상시킨다. 고압산소에 의해 발생한 자유라디칼(free radical)은 미생물에 독성이 있을 수 있다. 그러므로 고압산소는 항생제와 시너지 효과가 있는 것으로 여겨진다.

2.1. 카바페넴(Carbapenem)

이미페넴(Imipenem, primaxin)은 정맥용 베타-락탐(β-lactam) 항생제로써 카바페넴 계열의 항생제이다. 화상에 의한 상처에서 고압산소에 의해 치료가 되며, 이러한 상처에 주로 감염되는 녹농균(Pseudomonas aeruginosa)은 이미페넴에 민감하다. 그러므로 고압산소와 이미페넴과의 상호 작용에 대해서 여러 연구가 진행 되었다. 고압산소(100% 산소, 3기압, 5시간)과 이미페넴의 상호작용에 대한 한 실험실 연구에서 감염된 대식세포(macropharge)를 고압산소에 노출시키고 활성산소종(reactive oxygen species, ROS)의 생성을 감시했다. 결과는 고압산소가 이미페넴의 효과를 향상시킬 뿐 아니라 대식세포에 의한 슈퍼옥사이드 음이온 생성을 증가시킴으로써 산화 메커니즘에 의해 살균의 가능성을 보여주었다. 따라서, 이미페넴과 고압산소의 동시 사용은 녹농균을 체외에서 죽이기 위해 사용될 수 있으며, 이러한 치료는 녹농균이 잘 발생할 수 있는 상처를 입은 환자에게 유익 할 수 있다.

2.2. 아미노글리코시드(Aminoglycoside)

동물실험(토끼)실험에서 고압산소하 토브라마이신(tobramycin)은 뇌척수액 (cerebrospinal fluid, CSF) 농도를 변화시키지 않았다. 반면, 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 손상시킬 수 있는 이산화탄소는 토브라마이신의 CSF/혈액 비율을 두배이상 증가켰다. 또한, 겐타마이신의 약동학에서는 고압산소에 노출된 건강한 성인에게서 약물의 농도는 변화가 없었다.

2.3. 설파메톡사졸 (Sulfonamides)

산소분압의 증가는 일반적 제균작용(bacteriostatic)보다는 설파메톡사졸 함께 사용시 상승적인 살

균효과를 나타낸다. 화상 환자에게 사용되는 아세테이트 마페니드 아세테이트(상품명: Sulfamylon)는 탄산 탈수 효소 억제제(carbonic anhydrase inhibitor)이며, 이산화탄소를 정체되게 하고 및 혈관 확장을 촉진하는 경향이 있다. 그러므로 이 약물은 환자가 고압산소치료를 위해 고압챔버에 들어가기 전에 중단해야만 한다.

3. 고압산소와 항암제의 상호작용

저산소증은 화학 요법 및 방사선 요법 내성, 재발 및 전이와 관련되어 고형 종양의 일반적인 현상 중 하나이다. 고압산소 치료는 조직 산소 함량을 증가시켜 저산소증을 막고 항암 치료의 효과를 높일 수 있다.

암세포를 3 ATA에서 2 시간 동안 고압산소에 노출시키면 DNA 합성 또는 유사분열(mitosis)을 억제하는 것으로 나타났다. 고압산소와 아드리아마이신(Adriamycin)에 동시에 노출되면 세포독성이 감소한다. 그러나 고압산소 전후 2-8 시간 동안 아드리아마이신에 노출되면 약물 효과가 증가합니다. 또한, 질소머스타드(nitrogen mustard) 투여 전, 도중 또는 후에 고압산소에 노출되었을 때 세포독성이 증가한다.

고압산소는 세포 배양과 동물 모델 모두에서 독소루비신(doxorubicin)의 화학 요법 효과를 향상시켰다. 또한, 고압산소는 미소니다졸(misonidazole)의 대사율를 감소시킴으로써 종양에서의 미소니다졸 농도를 증가시켜 방사선 감수성을 향상시킨다. 그러나 독소루비신(doxorubicin)은 심독성 위험이 증가하기 때문에 고압산소 치료와 함께 사용하는 것은 금기이다. 단, 실험실 연구에서는 고압산소에 노출된 쥐에서 독소루비신에 의한 심장독성을 촉진하지는 않고 오히려 독소루비신에 대한 심장보호 효과를 제공한다는 결과가 있기 때문에 추가적인 연구가 더 필요하다.

소라페닙(sorafenib)은 간세포암(HCC)에 대한 1차 치료제이지만 환자들 중 일부에서만 효과가 있으며 종양의 저산소증을 유발할 수 있다. 한 연구에서 소라페닙과 함께 고압산소치료가 간세포암에 미치는 영향을 조사했다. 2 ATA에서 80 분간의 고압산소 치료와 함께 소라페닙 혹은 시스플라틴(cisplatin)을 사용하였다. 그 결과 소라페닙과 고압산소 치료를 동시에 시행한 경우에 간암세포에서 시너지 효과가 나타났는데, 간암세포의 성장억제 및 세포 자멸사를 초래하여 간세포암 환자에서 잠재적인 적용을 시사하였다. 또한 고압산소가 간암세포에서 microRNA 발현을 크게 변화시킨 것으로 나타났다.

4. 고압산소와 심혈관약물의 상호작용

4.1. 아드레날린, 항아드레날린, 신경절 차단 작용제 (Adrenomimetic, Adrenolytic, and GanglionBlocking Agents)

고압산소에서는 α- 및 β- 차단제, 신경절 차단제 및 β- 아드레날린 작용제의 저혈압 효과가 상당히 감소하고, 중추 아드레날린 작용제의 효과가 제거된다. 또한 고압산소에 의해 α- 아드레날린 효과와 β- 아드레날린 차단제의 카디오트로픽(cardiotropic) 효과가 강화된다. 따라서 이러한 약물은 고압산소치료 세션 이후에 투여해야 한다 (이전에 투여해선 안된다).

4.2. 디기탈리스/디곡신(Digitalis/Digoxin)

고압산소는 심장 글리코사이드(glycoside)의 효과를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 또한 고압산소가 디지탈리스의 독성 효과를 줄일 수 있다는 연구도 있다.

4.3. 협심증 치료제(Antianginal Drugs)

협심증 치료제를 사용하는 NYHA (New York Heart Association) 등급 II–III 인 허혈성 심장 질환 및 협심증 환자에서 단일 고압산소치료 세션 (1.5 ATA, 40 분간)의 효과가 연구되었다. 그 결과 고압산소는 니페디핀(nifedipine)에서 간접적으로 혈역학적 효과의 정도를 감소시키고, 프로프라놀롤에서는 반변시성 및 반변력성(negative chronotropic and inotropic effect)를 강화하지만, 니트로글리세린(nitroglycerin)의 혈역학적 효과에는 영향을 미치지 않습니다.

4.4. 헤파린(Heparin)

헤파린을 사용한 동물들에게서 고압산소치료를 시행했을 때 헤파린과 산소에 의한 항응고효과로 인해 폐출혈이 발생하였다. 실험에서 압력과 노출시간이 임상에서보다 훨씬 높고, 동물연구이기 때문에 사람에게 적용될수는 없으나, 헤파린을 사용하면서 고압산소치료를 받는 사람에게서는 반드시 잠재적 합병증이 발생할 수 있음을 염두 해 두어야 한다. (아직까지 보고된 바는 없다)

5. 고압산소와 중추신경계(CNS)에 작용하는 약물의 상호작용

5.1. 마취제(Anesthetics)

고압산소 환경에서 마취제를 사용하는 것은 이례적이다. 만약에 꼭 사용해야 한다면 IV 마취제(ketamine, benzodiazepine)이 고압산소시 유용한 것으로 증명되었다. 또한 중이의 압력손상을 예방하기 위해서 예방적 고막절개술(myringotomy)를 시행해 주어야 한다.

5.2. CNS 자극제(CNS Stimulants)

암페타민(amphetamines)과 같은 CNS 자극제는 고압산소와 함께 사용시 좋지 않은 상호작용을 한다. 또한, 카페인에 취약한 사람이 커피를 과도하게 마시면 고압산소 치료시 산소독성이 발생할 수 있다.

5.3. 에탄올(Ethanol)

동물실험(생쥐)에서 고압의 공기는 에탄올과 시너지 효과가 있어 수면 시간을 증가시켰다. 이는 알코올을 섭취한 사람들에게서 가압 및 감압 효과에 대한 민감성이 증가하는 것으로 설명 할 수 있다. 술에 취한 상태에서 일산화탄소 중독으로 내원한 환자에게 고압산소가 미치는 특별한 부작용은 없다. 고압산소가 술 취한 사람들에게 "술 깨는" 신진 대사를 촉진한다는 증거는 없다.

5.4. 마약성 진통제(Narcotic Analgesics)

마약성 약물은 일반적으로 연수(medulla) 중추의 일산화탄소에 대한 반응성을 감소시켜 호흡을 억제한다. 이는 호흡에 대한 고압산소의 억제효과와 결합하여 PaCO2를 증가시켜 혈관 확장을 유발하고 산소 독성을 향상시킬 수 있다.

동물실험(개)에서 메페리딘(meperidine, 데메롤)의 약동학은 1 ATA에서 공기에서와 2.8 ATA에서 또는 6 ATA에서 모두 바뀌지 않았다. 물론 동물실험이기 때문에 사람에게 적용될 수는 없다. 또한, 모르핀(morphine)의 작용도 고압산소에 의해 변하지 않았다.

5.5. 펜토바르비탈(Pentobarbital)

동물실험(쥐)에서 펜토바르비탈의 마취가 고압산소하에서 더 잘 회복됨을 확인했다. 회복의 기전을 파악하기 위하여 동물실험(개)에서 고압산소하 펜토바르비탈의 약동학을 연구하였으나, 고압산소가 총 혈장 청소율, 약물 분포, 펜토바르비탈의 반감기에 영향을 미치지 않았다. 따라서 중추신경계 억제의 회복에 대한 원인이 약물분포의 재배치는 아닌 것으로 밝혀졌다.

5.6. 스코폴라민(Scopolamine)

스코폴라민은 멀미 치료에 널리 사용되는 항콜린성 화합물이며, 특히 다이버들에게 고압산소와 함께 사용될 수 있다. 5 ATA에서 스코폴라민과 고압산소의 상호 작용을 쥐에서 시험하였으며, 과산소성 경련이 시작되기 전 잠복기는 변하지 않았습니다. 하지만, 스코폴라민을 고압산소와 함께 사용하는 경우 약물의 안과적(visual) 및 심혈관 부작용을 고려해야 한다. 또한, 스코폴라민은 경피 패치로도 사용되며 2 ATA 이상의 압력에 노출된 다이버에서 그 작용의 변화가 관찰되지 않았다.

6. 고압산소와 기타 약물의 상호작용

- **인슐린(Insulin):** 당뇨병에 필요한 인슐린 용량은 고압산소 치료 중 감소하므로 재조정해야 한다.
- **로사르탄(Losartan):** 안지오텐신 수용체 차단제인 로사르탄은 고압산소 치료시 약물효과가 증가하고 단백뇨 관리에 상당한 이점이 있다.
- **레세르핀 및 구아네티딘(Reserpine and guanethidine):** 고압산소치료와 불리한 상호작용을 보인다.
- **살리실산염(Salicylates):** 동물연구(개)에서 2.8 ATA의 고압산소하 청소율이 크게 증가하였다. 사

람연구에 대한 결과는 없다.

• **테오필린(Theophylline):** 동물연구(개)에서 2.8 ATA의 고압산소하 약동학에 변화가 없었다. 사람 연구에 대한 결과는 없다.

7. 고압산소 치료 중 약물 관리의 실제 고려 사항

약물 용기에 대한 압력의 기계적 영향을 고려해야 한다. 멀티챔버에 저장되고 반복적인 가압 및 감압을 받는 약물은 내압용기에 넣어야 한다.

압력이 3 ATA 미만일 때 작은 바이알에서는 폭발의 문제가 없다. 상단이 고무로 되어있는 여러 번 사용이 가능한 바이알의 경우에는 약물을 꺼내는 도중 오염 가능성이 있기 때문에 고압 챔버에서는 한 번만 사용해야 한다.

엘라스토머 약물전달장치(Elastomeric drug delivery devices)는 일반적으로 외래 환자 환경에서 장기 IV 치료에 사용된다. 고압산소 치료를 받는 환자는 때때로 이러한 장치를 사용한다. 한 연구에 따르면 243kPa의 압력에서 반복적 인 조건에서 엘라스토머 장치(Baxter infusor LV10)의 성능을 비교한 결과 대기압에서와 장치의 전달 속도에 큰 차이가 관찰되지 않았습니다.

8. 산소독성을 향상시키는 약물

• **아세타졸아마이드(Acetazolamide):** 아세타졸아마이드는 탄산탈수효소저해제(carbonic anhydrase inhibitor)로서, 고압산소하에서 산소에 의한 혈관수축을 방지하고 혈류를 증가시킨다. 이는 뇌가 산소독성에 취약하게 한다. 그러므로 아세타졸아마이드는 2 ATA 이상의 압력에서 사용해서는 안된다.

• **중추신경계 자극제(CNS stimulants):** 위의 "CNS 자극제" 부분 참조.

• **다이설피람(Disulfiram):** 알코올 기피 요법으로 사용되는 약물이다. 디에틸디티시오카르바메이트(diethyldithiocarbamate)의 감소와 후속적인 과산화 디스뮤타아제(superoxide dismutase) 억제를 통해 산소독성을 촉진할 수 있다

• **퍼플루오로카본(Perfluorocarbon, PFC):** 감압병의 치료에는 PFC가 사용될 수 있으며 감암병 환자는 고압산소치료를 받을 수도 있다. 하지만, PFC가 고압산소 조건에서 중추신경계 산소독성의 위험을 잠재적으로 증가시킬 수 있다는 가설이 제기되었다. 동물실험(쥐)에서 6 ATA의 고압산소하 PFC의 투여하여 뇌 피질과 해마에서 말론디알데히드(malondialdehyde, MDA), 산화질소(NO) 및 과산화수소(H_2O_2)의 농도를 정량화했다. 또한, 뇌 피질과 해마에서 superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) 및 NO synthase (NOS)의 활성 변화도 확인하였다. 뿐만 아니라, 강력한 항산화 제인 에다라본(Edaravone)을 사용하여 PFC로 인한 중추신경계 산소독

성을 예방했다. 결과는 PFC 투여 후 뇌파에서 첫 번째 방전까지의 대기 시간이 크게 단축되었고, MDA, H_2O_2 및 NO 레벨과 NOS 활동이 증가했다. 그리고 SOD, GPx 및 CAT 활동이 감소했습니다. 에다라본은 중추신경계 산소독성 및 PFC의 부작용으로부터 효과적으로 보호했다. 결론적으로 고압산소치료 이전에 투여 된 PFC는 중추신경계 산소 독성을 촉진하며, 에다라본이 이를 예방할 수 있는 역할을 할 수 있음을 보여주었다.

• **갑상선 추출물(Thyroid extract):** 동물실험에서 고압산소하 갑상선 또는 갑상선 추출물을 투여하였을 때 산소의 독성효과가 향상되었다. 대사율의 증가로 인해 산소유발경련을 일으키는 경향이 있는 것으로 생각되며, 이것은 사람에게도 발생할 수도 있을 것이다.

9. 산소독성으로부터 보호하는 약물

• **항경련제(Anticonvulsants):** 페니토인(Phenytoin)과 디아제팜(diazepam)은 발작을 예방하는 데 사용되며, 산소독성에 대한 보호효과는 없다. 바르비튜레이트(Barbiturates)는 항간질제로도 사용되며 산소독성에 대한 보호 효과가 있을 수 있다. 그러나 바르비튜레이트를 사용할 때의 단점은 호흡 억제를 시킬 수 있다는 것이다. 디아제팜은 고압산소치료와 무관한 발작을 예방하고 조절하는 데 사용된다. 용량은 정맥 주사로 천천히 투여하며 5-50mg이며, 호흡억제를 초래할 수 있다. 로라 제팜(Lorazepam)은 디아제팜과 비슷하게 작용하지만 1/5의 용량만 사용하면 된다. 페니토인(phenytoin)을 사용하는 경우 장기간 고압 산소시에는 사용하지 않도록 주의해야 하는데, 경련의 징후가 없이 중추신경계 독성이 발생할 수 있기 때문이다. 카르바마제핀(Carbamazepine)은 간질 환자의 고압산소 치료 중 중추신경계 독성을 예방하는 데 유용한 것으로 밝혀졌다.

• **맥각 유도체(Ergot derivatives):** 동물실험(쥐)에서 리수라이드(lisuride)와 퀴인피롤(quinpirole)은 5 ATA의 고압산소에서 항경련효과가 있는 것으로 나타났다. 이 효과는 디아제팜(diazepam)의 약 50% 정도로 밝혀졌다. 하지만, 이 목적을 위해 환자에게 맥각 유도체를 사용한 보고는 없다.

• **리도카인(Lidocaine):** 저용량의 리도카인은 고압산소에 노출되는 동안 중추신경계 독성에 대한 신경보호효과를 나타낸다. 메커니즘은 알려지지 않았지만, 뇌 모노아민 시스템의 변화 또는 신경세포막의 흥분성 변화를 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

• **마그네슘(Magnesium):** 마그네슘 이온 화합물은 항산화 효과 및 혈관확장 효과가 있는 물질이므로 산소 독성을 감소시킨다. 고압산소 세션 3시간 전에 10mmol의 황산마그네슘을 1회 투여 할 수 있다.

• **페르페나진(Phenothiazines):** 클로르프로마진(Chlorpromazine)은 산소독성에 대한 보호작용이 있다.

• **프로프라놀롤(Propranolol):** 동물실험(쥐)에서 고압산소에 의한 경련을 줄이는 효과가 있었다. 하지만, 임상적 적용에 대한 보고는 없다.

• **비타민 E(Vitamin E):** 비타민 E는 활성산소에 대항하여 산소독성으로부터 보호하는 것으로 알려져 있다. 그러므로 고압산소 치료가 예정된 환자에게 치료 2일 전부터 매일 400mg의 용량을 투여해야 한다.

결론

고압산소와 약물상호작용은 중요한 주제이지만, 흔히 사용되는 많은 약물에 대한 연구가 부족한 실정이다. 동물실험이 사람에게서의 안전성을 보장할 수 없기 때문에 사람에게 적용될 수는 없다. 따라서 앞으로 고압산소를 투여 받는 환자에서 흔히 사용되는 약물의 약동학 연구를 수행하여 신뢰할 수 있는 약물 부적합 목록을 작성해야 한다. 이러한 목록은 다양한 약전에 통합되어야 하며 고압 치료 시설에 표시되어야 한다. 고압산소 치료시 산소와 상호 작용하는 것으로 알려진 약물을 사용할 때 항상 주의를 기울여야 한다.

참고문헌

Karagoz B, Suleymanoglu S, Uzun G, Bilgi O, Aydinoz S, Haholu A, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not potentiate doxorubicininduced cardiotoxicity in rats. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2008;102:287–92.

Lewis I, Smart D, Brown B, Baines C. Performance of the Baxter Infusor LV10 under hyperbaric conditions. Diving Hyperb Med. 2015;45:37–41.

Lima FL, Joazeiro PP, Lancellotti M, de Hollanda LM, de Araújo LB, Linares E, et al. Effects of hyperbaric oxygen on Pseudomonas aeruginosa susceptibility to imipenem and macrophages. Future Microbiol. 2015;10:179–89.

Liu S, Li R, Ni X, Cai Z, Zhang R, Sun X, et al. Perfluorocarbonfacilitated CNS oxygen toxicity in rats: reversal by edaravone. Brain Res. 2012;1471:56–65.

Peng HS, Liao MB, Zhang MY, Xie Y, Xu L, Zhang YJ, et al. Synergistic inhibitory effect of hyperbaric oxygen combined with sorafenib on hepatoma cells. PLoS One. 2014;9, e100814.

Smith RG. An appraisal of potential drug interactions regarding hyperbaric oxygen therapy and frequently prescribed medications. Wounds. 2011;23:147–59.

Yilmaz MI, Korkmaz A, Kaya A, Sonmez A, Caglar K, Topal T, et al. Hyperbaric oxygen treatment augments the efficacy of a losartan regime in an experimental nephrotic syndrome model. Nephron Exp Nephrol. 2006;104:e15–22.