고압산소치료기 에서의 약물 사용

2021.09.09~10

소 속 : 전남대학교병원 응급의학과
이 름 : 이 성 민 교수

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

Korean Academy of
Undersea and Hyperbaric Medicine

Contents

Ⅰ 서 론

Ⅱ 고압환경에서 사용하는 약물의 투여 방법의 차이와 이해

Ⅲ 고압환경에서 사용하는 약물의 종류별 주의 사항 설명과 이해

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

Ⅰ 서론

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

서론

1. 고압 환경에서의 약물로서의 산소

대기 중 산소농도보다 높은 농도의 산소를 환자에게 투여할 경우 산소는 약물로 간주됨. 그러므로 고압산소치료에서의 산소도 약물로 판단해야 하며, 약물로서의 산소는 다른 약물 간의 상호 작용을 일으킬 수 있음.

가) 약물 간 상호작용

- 약물 간 상호작용은 투여했던 약물의 약리 작용이 함께 투여된 두 번째 약물에 의해 변했을 때 발생함.
- 두 약물의 알려진 효과가 증가하거나 감소할 수 있으며, 알려지지 않은 새로운 효과가 나타날 수도 있음. 약물 간 상호작용은 다음과 같은 메커니즘에 따라 분류될 수 있음.
- 약동학적(Pharmacokinetic) 상호작용은 약물이 작용 부위를 이동하는 동안 발생하며, 그 결과 약물의 혈장 수준 또는 조직 분포의 변화로 나타남.
- 약력학적(Pharmacodynamic) 상호작용은 생물학적 활성 부위(수용체)에서 발생하며, 약물의 혈장 수준에서 약리학적 효과의 변화를 초래함.
- 특이질(Idiosyncratic) 상호작용은 예측할 수 없을 정도의 소수의 환자에서 발생하며, 각각의 약물의 약리 작용에서 예상치 못한 것이다. 메커니즘은 일반적으로 불분명하지만 유전적 영향으로 생각되어 짐.

나) 고압 산소와 다른 약물의 상호작용

- 고압 산소는 다른 약물의 효과를 강화하거나 감소시킬 수 있기 때문에 다른 약물을 투여 받는 환자에서 이러한 상호 작용을 인지하는 것은 매우 중요함.

- 반대로 고압 산소의 효과를 감소시키거나 촉진시키는 약물도 있음. 이들은 각각 산소 독성에 대한 보호제(protector) 및 증진제(enhancer)에 해당함.

- 비 처방 약물을 포함한 많은 약물들은 고압 환경에서 원치 않는 부작용이 있을 수 있음. 어떤 약물은 효과가 증진되고 어떤 약물은 길항제로 작용할 수 있음. 일부 약제는 대기압 환경에서와 완전히 다른 효과를 낼 수 있음.

Korean Academy of
Undersea and Hyperbaric Medicine

Ⅱ 고압환경에서 사용하는 약물의 투여 방법의 차이와 이해

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

1. Practical considerations-Vials

- 유리 vial은 최대 6기압 범위의 압력에 버틸 수 있음.
- 3기압 이상의 압력에서 10ml 이상의 유리 Vial을 열 때는 주의해야 함.
- Vial에 접근할 때 거즈로 싸야 함.
- 또는 고압산소치료기 외부에 주사기를 넣고 치료기 내부로 가져옵니다.
- 작은 vial (3ml 이하)은 3기압 이상의 압력에서 안정적으로 열림.
- 다중 용량 vial에 접근하는 경우 다시 가압하지 않아야 하며, 오염이 발생할 수 있음.

2.Practical considerations-intravenous infusions

- 치료기 내부에서는 Flexible plastic bags 을 선호.
- 유리 vial은 vial 바닥에 도달하거나 액체 상을 통과하고 병 내의 공기 구획으로 들어갈 만큼 충분히 vial에 도달하는 바늘이 있는 통기 튜브와 함께 사용할 수 있음.

3. Practical considerations-infusion pumps

- 복실 (다인용) 고압산소치료기에서 배터리 전원이 공급되는 경우 사용할 수 있음
- 배터리가 라인 전압에서 공급되는 경우 플러그는 방폭형(explosion-proof type) 이어야 함.
- NFPA가 수정되었음. 폭발성 -> 위험성.

4. Practical considerations-약물 투여 경로

- IV가 가장 신뢰할 수 있는 선택.
- 고압산소치료는 정상 조직의 혈관수축을 일으켜 혈류를 최대 20% 감소시킴.
- IM 및 Sub Q 경로는 약물 투여가 심하게 방해됨
- 모든 패치와 크림은 고압산소치료 전에 제거해야 함.

5. Pharmacokinetic considerations-IM and SubQ

- IM 및 SubQ 흡수는 조직 저장소에서 전신 순환으로의 약물 확산에 따라 다름.
- 고압산소치료는 심박출량을 10~20% 감소시킴.
- 과산소증은 혈관수축을 일으킴.
- Sub Q 또는 IM에서 피크 흡수가 지연되거나 감소될 것으로 예상됨.
- 2.8 ATA에서 65%에서 피크 레벨이 더 일찍 발생함. 15%는 나중에 발생함.
- 2.8 ATA에서 평균 33분, 1 ATA에서 평균 41분.

6. Pharmacokinetic considerations-Oral

- 약물 생체 이용률 및 내장 관류에 따라 다름.
- 내장 혈류 감소
- 이론적으로 최대 경구 흡수를 지연시키거나 감소시킴.

7. Pharmacokinetic considerations-Transmucosal

- 비강 및 buccal region에서 전달됨
- IM 또는 subQ보다 덜 안정적 임.

8. Pharmacokinetic considerations-Pulmonary

- Aerolized droplets: 흡수에 변화가 없음.
- 기체 상태
  - Increased partial pressure
  - Increased diffusion gradient across the alveoli
  - Increase in absorption

9. Distribution

- 화학적 성질에 따라 다름.

  - 분자량, 생리적 pH에서의 이온화 정도, 약물 수송 단백질에 대한 친화성,

    단백질 결합은 모두 전체 약물 분포에 영향을 미침

  - 과산소 상태(과도한 자유 라디칼)는 단백질 결합에 영향을 줄 수 있음.

  ## Phenytoin 또는 Valproic acid.

10. Metabolism

- Phase I
  - Cytochrome oxidase p-450
  - Oxidation or reduction

- Phase II
  - Conjugation (접합) reactions
  - 화학적 잔기에 많은 친 수성 그룹의 부착을 수반
  - 용해도를 높이고 신장 배설을 향상시킵니다.
  - Ex. Sulfation, methylation and glucuronidation.

- Hyperoxia만으로도 동물에서 Cytochrome oxidase p-450 전사 및 번역이 증가함.

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

11. Elimination

- 체순환에서 약물이 제거되는 과정

  - 혈청 농도 감퇴

- Total clearance = renal + hepatic

- 과산소와 고압은 심박출량과 혈관수축을 감소시킴.

  - 신장 관류 감소

- HBO로 간 추출율이 높은 약물의 클리어런스가 증가할 것으로 예상됨.

- 하지만, 이 이론적인 상호작용을 평가하기 위한 연구는 현재 존재하지 않음.

Ⅲ 고압환경에서 사용하는 약물의 종류별 주의사항 설명과 이해

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

1. 고압산소치료기에서 주요 약물 고려 사항

- **Anticonvulsants**
  - Limited to 3 ATA, no more than 90 min
  - In dogs exposed to 5 ATA of oxygen for 4 hours
    - = Convulsive seizures were suppressed by anesthetics
    - = Permanent paralysis and severe neurologic damage
- **Barbiturates**
  - Depress CNS function and may depress respiratory function leading to CO2 retention.
- **Phenytoin**
  - One case
    - = 27/M CAGE seizure after 11 min of 100% O2
    - = 15mg/kg phenytoin applied and completed the therapy.
- **Benzodiazepine**
  - Similar to barbiturate
  - Diazepam can be used for prophylactically for patients who are at high risk for oxygen convulsions.
  - Diazepam, midazolam, and lorazepam are recommended for terminating seizures in HBO.
- **Opioid analgesics**
  - Must be cautious with CO2 retention
- **Non-opioid**
  - No data

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

2. 고압 산소치료에서 강화된 약물 독성으로 인해 금기 되는 약물-항암제

- **Cisplatin**
  - Interferes with DNA synthesis, affecting fibroblast production, collagen synthesis.
  - Nephrotoxicity, ototoxicity, interfere with wound healing.
  - HBO should be only done in emergent indications.

- **Doxorubicin**
  - Cardiac toxicity in animal model
  - In long-term follow-up of humans pretreated with HBO, 5-year survival 73%

    No difference in mortality
  - Lack of evidence and possibility of harm.
  - Some recommend at least 3 days to elapse.

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

3. 고압 산소와 상호작용 -항생제

- 고압산소는 자체적으로 항균 효과가 있으므로 항생제의 효과를 향상시킴.
- 고압산소에 의해 발생한 자유라디칼(free radical)은 미생물에 독성이 있을 수 있으므로 고압 산소는 항생제와 시너지 효과가 있는 것으로 여겨짐.

가) 카바페넴(Carbapenem)

- 이미페넴(Imipenem, primaxin)은 정맥용 베타-락탐(β-lactam) 항생제로써 카바페넴 계열의 항생제임.
- 화상에 의한 상처에서 고압산소에 의해 치료가 되며, 이러한 상처에 주로 감염되는 녹농균(Pseudomonas aeruginosa)은 이미페넴에 민감함.
- 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 감시했음. 결과는 고압산소가 이미페넴의 효과를 향상시킬 뿐 아니라 대식세포에 의한 슈퍼옥사이드 음이온 생성을 증가시킴으로써 산화 메커니즘에 의해 살균의 가능성을 보여주었음.
- 따라서, 이미페넴과 고압 산소의 동시 사용은 녹농균을 체외에서 죽이기 위해 사용될 수 있으며, 이러한 치료는 녹농균이 잘 발생할 수 있는 상처를 입은 환자에게 유익 할 수 있음.

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

나) 아미노글리코시드(Aminoglycoside)

- 동물실험(토끼)실험에서 고압 산소하 토브라마이신(tobramycin)은 뇌척수액 (cerebrospinal fluid, CSF) 농도를 변화시키지 않음.
- 반면, 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 손상시킬 수 있는 이산화탄소는 토브라마이신의 CSF/혈액 비율을 두배 이상 증가시킴.
- 또한, 겐타마이신의 약동학에서는 고압 산소에 노출된 건강한 성인에게서 약물의 농도는 변화가 없었다.

다) 설파메톡사졸 (Sulfonamides)

- 산소 분압의 증가는 일반적 제균 작용(bacteriostatic)보다는 설파메톡사졸 함께 사용시 상승적인 살균효과를 나타냄.
- 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 있음. 그러므로 이 약물은 환자가 고압산소치료를 위해 고압 산소치료기에 들어가기 전에 중단해야만 함.

4. 고압 산소와 심혈관약물의 상호작용

가) 아드레날린, 항아드레날린, 신경 절 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 제거됨.
- 또한 고압산소에 의해 α- 아드레날린 효과와 β- 아드레날린 차단제의 카디오트로픽(cardiotropic) 효과가 강화됨. 따라서 이러한 약물은 고압산소치료 세션 이후에 투여해야 함 (이전에 투여해선 안됨).

나) 디기탈리스/디곡신 (Digitalis/Digoxin)

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

다) 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 연구됨.
- 그 결과 고압 산소는 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 않음.

라) 헤파린(Heparin)

- 헤파린을 사용한 동물들에게서 고압산소치료를 시행했을 때 헤파린과 산소에 의한 항응고효과로 인해 폐출혈이 발생함.
- 실험에서 압력과 노출시간이 임상에서보다 훨씬 높고, 동물연구이기 때문에 사람에게 적용될 수는 없으나, 헤파린을 사용하면서 고압산소치료를 받는 사람에게서는 반드시 잠재적 합병증이 발생할 수 있음을 염두해 두어야 함.

5. 고압 산소와 중추신경계(CNS)에 작용하는 약물의 상호작용

가) 마취제(Anesthetics)

- 고압산소 환경에서 마취제를 사용하는 것은 이례적이다. 만약에 꼭 사용해야 한다면 IV 마취제 (ketamine, benzodiazepine)가 고압산소 시 유용한 것으로 증명됨.
- 또한 중이의 압력 손상을 예방하기 위해서 예방적 고막 절개술(myringotomy)를 시행해 주어야 함.

나) CNS 자극제(CNS Stimulants)

- 암페타민(amphetamines)과 같은 CNS 자극제는 고압산소와 함께 사용시 좋지 않은 상호작용을 함.
- 또한, 카페인에 취약한 사람이 커피를 과도하게 마시면 고압산소 치료 시 산소 독성이 발생할 수 있음.

다) 에탄올(Ethanol)

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

라) 마약성 진통제(Narcotic Analgesics)

- 마약성 약물은 일반적으로 연수(medulla) 중추의 일산화탄소에 대한 반응성을 감소시켜 호흡을 억제함.
- 이는 호흡에 대한 고압산소의 억제효과와 결합하여 PaCO2를 증가시켜 혈관 확장을 유발하고 산소 독성을 향상시킬 수 있음.
- 동물실험(개)에서 메페리딘(meperidine, 데메롤)의 약동학은 1 ATA에서 공기에서와 2.8 ATA에서 또는 6 ATA에서 모두 바뀌지 않음. 물론 동물실험이기 때문에 사람에게 적용될 수는 없음.
- 또한, 모르핀(morphine)의 작용도 고압산소에 의해 변하지 않음.

바) 펜토바르비탈(Pentobarbital)

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

사) 스코폴라민(Scopolamine)

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

6. 고압 산소와 기타 약물의 상호작용

가) 인슐린(Insulin)

- 당뇨병에 필요한 인슐린 용량은 고압산소 치료 중 감소하므로 재조정해야 함.

나) 로사르탄(Losartan):

- 안지오텐신 수용체 차단제인 로사르탄은 고압산소 치료 시 약물 효과가 증가하고 단백뇨 관리에 상당한 이점이 있음.

다) 레세르핀 및 구아네티딘(Reserpine and guanethidine)

- 고압산소치료와 불리한 상호작용을 보임.

라) 살리실산염(Salicylates)

- 동물연구(개)에서 2.8 ATA의 고압산소 하 청소율이 크게 증가하였다. 사람 연구에대한 결과는 없음.

마) 테오필린(Theophylline)

- 동물연구(개)에서 2.8 ATA의 고압산소 하 약동학에 변화가 없음. 사람 연구에 대한 결과는 없음.

7. Drugs decreasing tolerance to oxygen toxicity

- **체온**과 **신진대사의 상승**은 산소 독성에 대한 감수성을 증가.
- **저 체온증**은 산소 독성에 대한 보호 효과가 있음.
- **갑상선 대체제**

  - 산소 독성 위험 증가 (대사율 증가로 인해)
- **뇌하수체 절제술**

  - 발작의 위험이 높다
- **활동성 Grave's disease** 은 발작을 일으키기 쉬움.
- 정상 갑상선 상태를 유지하기 위해 갑상선 보충제를 복용하는 환자에서 산소 독성의 위험이 없음.

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

7. Drugs decreasing tolerance to oxygen toxicity

- **Glucocorticoids**

  - Steroids and adrenaline have a sensitizing effect on oxygen toxicity.

  - Careful monitoring of the patient who is receiving large doses of steroids

    = 예방적 항경련제 필요 & 잦은 air break 필요

- **Sympathetic stimulation**

  -May increase the susceptibility to oxygen toxicity & 동물 실험 만

- **Central vasodilators**

  -Acetazolamide (use prophylactic antiepileptics) and Mafenide acetate (remove before tx.)

  -HBO decrease response to carbon dioxide in the respiratory centers of the brain

    =Further retention of CO_2

    =Promotes vasodilation, increase in cerebral blood flow, enhancing oxygen delivery,

    decrease the time to oxygen toxicity.

  - No human data.

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

8. Drugs increasing tolerance to oxygen toxicity

- **Vitamin E**
  - Antioxidant and scavenges free radicals formed by oxygen.
  - Protect against pulmonary oxygen toxicity
  - Some recommend 400units po per 90 min tx.
- **Propranolol**
  - Beta-adrenergic blocker
  - Increase time to oxygen-induced seizure
- **Tromethamine (THAM)**
  - A buffering agent that will generate bicarbonate from carbonic acid.
  - Protect against pulmonary oxygen toxicity and neurologic toxicity.
- **Chlorpromazine and Promethazine**
  - Shown to reduce pulmonary and neurologic oxygen toxicity in rats

요 약

- 고압 산소와 약물상호작용은 중요한 주제이지만, 흔히 사용되는 많은 약물에 대한 연구가 부족한 실정임.
- 동물실험이 사람에게서 안전성을 보장할 수 없기 때문에 사람에게 적용될 수는 없음.
- 앞으로 고압산소를 투여 받는 환자에서 흔히 사용되는 약물의 약동학 연구를 수행하여 신뢰할 수 있는 약물 부적합 목록을 작성해야 함.
- 이러한 목록은 다양한 약전에 통합되어야 하며 고압 치료 시설에 표시되어야 함.
- 고압 산소 치료 시 산소와 상호 작용하는 것으로 알려진 약물을 사용할 때 항상 주의를 기울여야 함.

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine

Korean Academy of
Undersea and Hyperbaric Medicine

Thank you

대한고압의학회
Korean Academy of Undersea and Hyperbaric Medicine