

Drug Interaction in Oncology Practice

가톨릭대학교 의과대학

이 명 아

서 론

고식적인 항암화학요법을 받고 있는 진행성 암 환자나 더 이상의 적극적인 항암치료를 받고 있지 않는 호스피스 대상 환자의 경우 병이 진행함에 따라 암과 관련된 여러 가지 증상을 호소하기 때문에 이에 대한 조절을 위해 다양한 약제를 동시에 사용하게 된다. 그러나 한 가지 증상이 나타날 때마다 이에 대한 처방을 하게 되면 이미 처방된 약물간의 상호 작용이 간과될 수 있다. 또한 말기 암 환자들은 병원에서 처방되는 약 이외 개인적으로 복용하고 있는 약물이나 건강 보조 식품이 있을 수 있으므로 약물 상호작용에 의한 증상은 드물지 않게 발생할 수 있다. 약물로 인한 부작용이 나타난 경우, 이러한 증상은 말기 암 환자에게서 흔히 볼 수 있는 증상과 유사하기 때문에 발생한 증상이 약물의 부작용 때문인지 혹은 병이 진행되면서 나타난 것인지를 구별하기는 쉽지 않다. 약물 상호 작용은 반드시 부작용만을 의미하지 않는다. 약제에 따라 병용 투여하였을 때 효과를 상승시킬 수도 있으며 약물 대사와 배설에만 영향을 미칠 수도 있다. 여기에서는 일부 항암제와 대체 요법에서 사용되는 약물을 포함하여 진행된 암 환자에서 흔히 사용되는 약물들의 상호작용에 관해 알아보려고 한다.

진통제

말기 암 환자들은 약 60~100% 이상의 빈도로

통증을 호소하기 때문에[1] 대부분의 환자들은 한 가지 이상의 진통제를 사용하고 있으며 이 중 가장 많이 사용되는 약은 마약성 진통제이다. Morphine sulfate는 대표적인 마약성 진통제로 Ziduvudine이나 MAO 억제제와 사용할 경우 감량이 필요하다고 알려져 있다[2]. 암 환자들은 통증 조절을 위해 마약성 진통제를 복용하고 있으면서 동시에 암과 관련된 정신적, 신체적 증상을 조절하기 위해 항우울제를 투약 받을 수 있으며 구토 방지 목적으로 사용하는 항정신성 약물을 동시에 복용하고 있을 수 있다. Potter 등은 고용량의 Morphine으로 통증을 조절하고 있는 암 환자를 대상으로 연구한 결과 이와 같은 약물을 Morphine과 동시에 투약하고 있을 때 간대성근경련증(myoclonus)의 빈도가 높다고 보고하였다[3]. Antianxiety 계열의 약물인 Benzodiazepine의 경우 작용 시간이 짧은 Alprazolam은 Morphine을 정주할 때 부작용으로 나타날 수 있는 오심 증상을 경감시키지만[4], 작용 시간이 긴 Diazepam은 GABA 수용체를 활성화시켜 마약성 진통제에 대한 대항효과(antagonist effect)를 보일 수 있다고 하였다[5].

서로 다른 기전으로 사용되는 진통제를 동시에 사용하였을 때에도 상호 작용을 관찰할 수 있다. 비마약성 진통제로 흔히 사용하는 Acetaminophen은 수술 후 통증 조절 목적으로 사용하는 PCA(patient-controlled analgesia) morphine과 동시에 투여하였을 때 Morphine의 부작용은 별로 없으면서 진통효과를 상승시킬 수 있으므로 요구되는 Morphine의 용량을 감소시킬 수 있다는 연구가 있

었다[6]. 신경병증 통증이 있을 때에는 마약성 진통제의 효과가 떨어지기 때문에 보조 진통제인 anticonvulsant를 사용하게 된다. 이러한 목적으로 투약하는 Gabapentin은 Morphine과 같이 병용하였을 때 Morphine의 급성 진통 효과를 상승시키고 Morphine 또한 혈중 Gabapentin의 농도를 상승시킨다고 알려져 있다[7]. 한편 항경련제의 일종인 Agtamine은 저농도의 Morphine과 같이 투약하게 되면 항경련 효과가 좋아진다는 연구가 있어[8], 항경련제와 Morphine 제제는 서로 상승 효과를 나타냄을 제시하였다.

Morphine을 정맥 주사하게 되면 뇌의 nucleus accumbens에서 DOPAC (3,4-dihydroxyphenylacetic acid)의 농도가 증가하게 되어 dopamine의 신경전달을 조절하여 작용을 나타나게 된다. Rajaei 등은 동물 실험모델에서 Ascorbate을 단독 주사하였을 때는 DOPAC의 농도에 변화가 없지만 Morphine 주입 전 주사하였을 때는 DOPAC의 농도가 약화될 수 있음을 보여 Ascorbate가 Morphine의 대사에 영향을 끼칠 수 있음을 시사하였다[9].

그 외에도 비마약성 진통제로 사용되는 약물 중 Tramadol과 같은 약제는 작용 기전은 잘 알려져 있지 않지만 중추 신경계에도 작용하며 Opioid 수용체에도 일부 선택적으로 작용할 수 있다. 따라서 다른 마약성 진통제나 마취제, 진정제와 같이 사용할 때는 용량을 줄이거나 부작용에 대해 주의 깊게 관찰해야 하며 특히 Carbamazepin과 사용할 때는 약물 대사가 현저히 증가하기 때문에 용량을 2배로 늘여야 할 수도 있음을 고려해야 한다.

중추 신경계에 작용하는 약물

암으로 진단 받은 환자들은 치료를 받으면서 자주 정신심리학적 증상을 호소하게 된다. 말기로 진행하여 더 이상의 적극적인 치료가 불가능한 시

점에서는 신체적인 증상과 함께 불안, 우울, 불안 등의 증상이 빈번하게 발생하게 된다. 이러한 증상을 조절하기 위해 사용하는 대표적인 약제로는 benzodiazepine 계열이 있다. 이에 속하는 약물로 Alprazolam, Lorazepam, Diazepam 등이 흔하다. Diazepam은 장시간형 benzodiazepine 계열 약물로 제산제와 사용할 경우 흡수를 지연시키기 때문에 가능한 병용을 피하는 것이 좋으며, Alprazolam은 Imipramine, Despramine과 같은 약물과 병용했을 때 이들 삼환계 항우울제의 steady state 농도를 증가시킨다[2]. 실험쥐를 대상으로 한 동물 실험 연구에서는 Diazepam과 Tamoxifen을 동시에 투여하면 혈중 지질 대사의 변화가 유발되면서 고지혈증이 발생하고 간 내 지방 축적이 증가되면서 간과 난소 무게의 변화, 체중 증가 등의 독성이 증강된다고 보고하였다[10].

Haloperidol은 심한 불안을 보이거나 안절부절 못하는 말기 암 환자의 증상 조절 목적으로도 사용되며 심한 구토를 호소하는 환자에서도 도움이 될 수 있다. 알코올이나 중추신경 억제 약물과 같이 복용하였을 때에는 중추 신경과 호흡억제 작용이 증가될 수 있으며 저혈압 효과가 증대될 수 있으므로 주의해야 한다. 과거 grapefruit juice를 자주 먹는 환자에서 grapefruit juice가 cytochrome P450의 억제제로 작용하기 때문에 Haloperidol을 같이 복용하게 되면 Haloperidol의 혈중 농도가 떨어질 수 있다는 가설이 있었으나 Yasni 등이 시행한 약물동태학적 실험 결과에서는 grapefruit juice와 Haloperidol 사이에는 의미 있는 약물 상호 작용은 없다고 보고하였다[11].

대부분의 진행성 암 환자들은 진단 당시부터 임종 때까지 여러 가지 다양한 형태의 정신 심리학적 증상이 나타날 수 있으므로 이에 대한 약물을 선택할 때 이미 사용하고 있는 다른 약물과의 상호 작용을 고려해야 하며 특히 약물 부작용이 의심되

는 정신적인 증상이 있을 때 질병과의 연관성뿐만 아니라 처방된 약물의 상호 작용에 의한 부작용은 아닌지 반드시 고려해야 한다.

항구토제

항암 화학요법을 할 때 사용되는 Ondansetron, Granisetron과 같은 5-HT₃ 수용체 길항제는 모두 간에서 cytochrome p450에 의해 대사되므로 이 효소를 유도하거나 저해하는 약물과 병행할 때는 약물의 배설 및 반감기가 저하될 수 있다. 그러나 항암제 중간으로 대사되는 Doxorubicin, Irinotecan, Etoposide와 같은 항암제는 병용 투여하였을 때에도 약물 상호작용으로 인한 항암제의 대사 변화가 일어나지 않기 때문에 이들 항암제와 병용하여 사용할 수 있다[12]. 항암화학요법을 받고 있는 환자들뿐 아니라 더 이상의 적극적인 치료를 받지 않는 환자들에게서도 여러 가지 원인으로 인해 약 60% 이상의 오심과 구토가 발생하게 된다[13]. 이러한 경우 5-HT₃ 수용체 길항제보다는 Metoclopramide와 같은 항구토제가 주로 사용된다. Metoclopramide는 추체외로 증상이 부작용으로 잘 관찰될 수 있으며 중추신경억제 약물과 병용하였을 때 진정작용이 심해질 수 있다. 또한 소화기 증상의 조절을 위해 처방되는 ranitidine의 경우 Metoclopramide와 같은 신경정신과적 증상이 발현될 수 있는데 이 2가지 약제를 같이 사용하게 되면 불안 증세, 의식의 저하, 가만히 앉아 있지 못하고 안절부절못하는 증상이 더 심해질 수 있다. 따라서 두 약제를 같이 복용해야 할 때는 다른 대체약물로 바꾸거나 환자의 전신 상태를 고려하여 약물 용량을 조절해야 한다[14].

항생제

암 환자는 암 질병 자체로도 면역이 저하되어 있기 때문에 항암화학요법을 받은 후 골수 억제 상태에 있는 환자뿐 아니라 호스피스 치료를 받고 있는 환자에서도 가역적인 감염이 흔히 발생할 수 있다. 경험적으로 사용되는 광범위 항생제로는 3세대 Cephalosporin과 Aminoglycoside 계열의 항생제가 있다. Cephalosporin 계열의 항생제는 대체로 유사한 약물 상호작용이 있지만 약제에 따라 Aminoglycoside 계열이나 NSAIDs와 병용했을 때 부작용의 빈도가 높아질 수 있다.

Amikacin은 대표적인 Aminoglycoside 계열의 항생제로 복합 감염이 있을 때 항바이러스제인 Acyclovir나 항진균제로 흔히 사용하는 Amphotericin B를 같이 사용하였을 때 신 독성, 이 독성(ototoxicity), 신경계 독성이 더 악화될 수 있으므로 주의해야 한다. Amphotericin B는 방사선 치료나 항암 화학요법을 받고 있는 환자에서 투약되었을 때 골수 억제의 독성을 증가시키기 때문에 치료 도중 혹은 치료 직후 진균 감염이 의심되어 항진균제를 투약하고 있다면 이에 대한 모니터를 해야 한다. 또한 이노제나 다른 신 독성이 있는 약물과 병용했을 때에는 신 독성이 증가되고 급성신부전이 발생할 수 있으므로 신장 기능에 대한 모니터링이 필요하며 신부전이 발생하면 약물을 감량하거나 투약을 중지해야 한다.

최근 대체요법으로 사용되고 있는 한약이나 생약 성분의 약물 중 단삼(Salviae multiorrhizae, 丹蔘)을 Aminoglycoside 계열의 항생제와 같이 복용하였을 때 free radical의 형성을 억제하여 이 독성(ototoxicity)을 약화시킨다는 보고가 있었으며[15], 녹차의 성분인 Epigallocatechin gallate는 Candida albicans에 대한 항진균제의 효과를 증강시켜준다는 연

구가 보고된 바 있다[16].

대체요법 약물과의 상호 작용

최근 암으로 진단 받은 환자들이 대체요법을 이용하는 사례가 점점 증가하고 있다. 대체요법을 이용하는 목적으로는 1) 병 자체의 호전을 기대하기 때문에 2) 현재 받고 있는 치료의 부작용을 최소화 하면서, 3) 기존 치료의 효과를 증진시키기 위해서 라고 한다.[17,18] 대체 요법에서 쓰이는 약물 중 일부는 성분이 분명하지 않은 식물을 원료로 사용했을 수 있으며 어떤 것은 성분이 입증되었다고 해도 각각 다른 공정에 의해 다양한 제조 방법을 거쳐 생산되었기 때문에 부원 성분이 오염되었거나 불법적인 방법으로 만들어졌을 수 있기 때문에 심각한 부작용이 있을 수 있다. 가장 잘 알려져 있는 부작용으로는 신장 기능 부전과 비뇨기계의 악성종양의 발생이며,[19] 이 외에도 설사, 구토, 과민 반응, 간 기능 부전 등의 부작용이 알려져 있다.[20] 대체요법에 사용되는 약물을 서양 의학에서 처방하는 약과 같이 투약하였을 때, 이들 대체요법 약물들은 간의 cytochrome p450을 활성화시켜 같이 투약된 약물의 대사를 증가시키기 때문에 약물의 혈중 농도가 낮아질 수 있다. 이와 관련된 연구로 St. Johns wart라는 대체 요법 약물과 CPT-11 (Irinotecan)을 같이 투약하면 CPT-11의 혈중 농도가 현저히 떨어진다는 보고가 있다.[21] 또 다른 약물인 Ginko의 경우 중추 신경계에 작용하는 약물과 상호 작용을 나타낼 수 있는데 Alprazolam과 같이 투약했을 때는 Alprazolam의 혈중 AUC가 감소하고, Trazodone의 부작용을 증가시키지만 haloperidol과 병용 투여했을 때에는 오히려 haloperidol의 효과가 상승한다고 알려져 있다.[22] 그러나 NSAIDs계열의 진통제와 병용 투여했을 때는 출혈의 위험성이 증가할 수 있으므로 주의해야 한다.

서양에서 자주 사용되는 대체 요법 약물 중 Kava는 Benzoiazepine계열 약물과 병용 투여하였을 때 Benzoiazepine의 부작용을 증가시켜 drowsiness를 유발할 수 있으며 Acetaminophen의 경우 간 독성과 신 독성이 증가된다고 알려져 있다.[23] 한편 암 환자들은 혈액 응고 기전의 변화가 오기 때문에 혈전증이 비교적 잘 나타나며 이에 대한 치료로 Warfarin을 투약하는 경우 또한 종종 있는데 한 연구에서는 대체요법에서 사용하고 있는 약물은 Warfarin과도 서로 상호작용을 갖는다고 보고하였다.[24]

전 세계적으로 적극적 치료를 받지 않는 말기 암 환자뿐 아니라 항암화학요법을 받는 환자들 또한 대체요법 약물의 사용이 점점 늘어나고 있어 약물 사용 빈도는 약 30%에서 70%까지 보고되고 있다.[25] 그러나 이들 약물에 대한 상승 효과나 부작용을 포함한 약물 상호작용에 대한 기전에 관한 연구가 매우 미미한 실정이다. 다양한 약물이 개발되면서 증상 조절을 위해 처방되는 약제는 점점 증가하고 있기 때문에 이들의 상호 작용에 대한 주의가 요구된다. 또한 실제 약물 간 상호 작용이 어떻게 나타나는지에 대한 체계적이고 과학적인 연구가 시급하다.

맺음말

항암제를 비롯하여 진단에서부터 임종까지 말기 암 환자들은 다양한 범위의 약물을 투약 받게 되며 실제 처방 받지 않은 다른 약까지 포함하게 되면 한 환자가 복용하고 있는 약물의 수는 다른 질환에 비해 많은 편이다. 증상의 조절을 위해 사용한 약물이 상호 작용에 의해 또 다른 증상을 유발할 수 있으며 암의 진행 과정에서 나타나는 여러 증상과도 혼동될 수 있기 때문에 증상에 대한 의학적 평가를 하거나 약물을 처방할 때 이러한 점을 주의해야 한다. 또한 최근 대체 의학 분야가 발전하면서

기존의 알려진 약물과의 상호 작용뿐 아니라 대체 요법에서 이용되는 약물의 상호 작용까지 고려해야 하기 때문에 향후 이 분야에서 좀 더 많은 연구와 임상 시험이 절실히 요구된다고 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Roger Woodruff. Palliative medicine 2nd ed. Asperula Pty Ltd, Melbourne, 1996
- 2) 김옥녀. 복약지도 이론과 실제 2nd ed. 신일상사. 1997
- 3) Potter JM, Reid DB, Shaw RJ, et al. Myoclonus associated with treatment with high doses of morphine: the role of supplemental drugs. *BMJ* 1989;299(6692):150-3
- 4) Coda BA, Mackie A, Hill HF. Influence of alprazolam on opioid analgesia and side effects during steady-state morphine infusions. *Pain* 1992;50(3): 309-16
- 5) Gear RW, Miaskowski C, Heller PH, et al. Benzodiazepine mediated antagonism of opioid analgesia. *Pain* 1997; 71:25-9
- 6) Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005;94:505-13
- 7) Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, et al. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesth Analg* 2000;91:185-91
- 8) Riazzi K, Honar H, Homayoun H, et al. The synergistic anticonvulsant effect of agmatine and morphine: possible role of alpha 2-adrenoceptors. *Epilepsy Res* 2005; 65:33-40
- 9) Rajaei Z, Alaei H, Nasimi A, et al. Ascorbate reduces morphine-induced extracellular DOPAC level in the nucleus accumbens: A microdialysis study in rats. *Brain Res* 2005;1053:62-6
- 10) D'Mello D, Mehta D, Pereira J, et al. A toxicity study of simultaneous administration of Tamoxifen and Diazepam to female Wistar rats. *Exp Toxicol Pathol* 1999;51:549-53
- 11) Yasui N, Kondo T, Suzuki A, et al. Lack of significant pharmacokinetic interaction between haloperidol and grapefruit juice. *Int Clin Psychopharmacol* 1999;14:113-8
- 12) Watanabe Y, Nakai H, Hoshiai H. The effect of granisetron on in vitro metabolism of doxorubicin, irinotecan and etoposide. *Curr Med Opin* 2005;21:363-8
- 13) 염창환, 이경식, 이혜리 등. 완화의학 1st ed. 군자 출판사. 2000
- 14) Schroeder JA, Wolfe WM, Thomas MH, et al. The effect of intravenous ranitidine and metoclopramide on behavior, cognitive function, and affect. *Anesth Analg* 1994;78:359-64
- 15) Wang AM, Sha SH, Lesniak W, et al. Tanshinone (Salviae miltiorrhizae extract) preparations attenuate aminoglycoside-induced free radical formation in vitro and ototoxicity in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1836-41
- 16) Hirasawa M, Takada K. Multiple effects of green tea catechin on the antifungal activity of antimycotics against *Candida albicans*. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53:225-9
- 17) Cassileth BR, Lusk EJ, Strouse TB, et al. Contemporary unorthodox treatments in cancer medicine. A study of patients, treatments, and practitioners. *Ann Intern Med* 1984;101:105-12
- 18) Cassileth BR. The social implications of questionable cancer therapies. *Cancer* 1989;63:1247-50
- 19) Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000;342: 1686-92
- 20) Markman M. Safety issues in using complementary and alternative medicine. *J Clin Oncol* 2000;20:39-41
- 21) Marthijssen RHJ, Verweij J, De Bruijn P, et al. Modulation of irinotecan(CPT-11) metabolism by St. John's wart in cancer patients. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002;43:492
- 22) Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between Ginkgo biloba and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60:30-3
- 23) Bressler R. Herb-drug interactions: interactions between kava and prescription medications. *Geriatrics* 2005;60: 24-5
- 24) Ramsay NA, Kenny MW, Davies G, et al. Complementary and alternative medicine use among patients starting warfarin. *Br J Haematol* 2005;130:777-80
- 25) Richardson MA. Biopharmacologic and herbal therapies for cancer: research update from NCCAM. *J Nutr* 2001;131:3037-40