

수의임상에서 문제되는 약물의 부작용

류 판 동*

대부분의 임상수의사들은 약물치료 도중 예상하지 못했던 약물의 부작용을 경험하거나, 여러약물을 병용할 때의 부작용에 대하여 염려한 적이 있을 것이다. 이러한 약물에 의한 부작용은 선진국의 수의임상에서도 문제가 되고 있는데, 미국의 경우 소의 임상에서 18.6%에 이르는 약물부작용이 보고된 바 있다. 본 강의에서는 수의임상에서 문제가 되는 주요 약물의 부작용에 대한 자료를 모아 정리하고자 한다.

약물의 부작용은 크게 두가지로 나누어 볼 수 있다. 첫째는, 과량(overdose)이나 치료용량(therapeutic dose)에 의해서 나타나는 것으로 이러한 부작용은 동물의 종(species)이나, 품종(breed)에 따라 특이적인 경우가 흔하다. 둘째는 치료목적을 위해 여러약물을 병용할 때 나타나는 부작용으로 몸안에서 혹은 몸밖에서 약물간의 상호작용에 의해서 나타나는 부작용이다.

1. 과량 및 치료용량에 의한 약물부작용

1) 약제별부작용

a. 항생물질에 의한 부작용

페니실린류(β -lactams) : 페니실린류의 부작용으로는 penicillin G potassium을 과량 정맥주사 했을 때의 고칼슘혈증, ampicillin을 경구 투여한 경우에 보이는 장에서의 glucose 및 영양소의 흡수 감소, 장내 미생물총의 불균형이 있다. 고양이의 경우 β -lactamase 억제제를 첨가한 페니실린에 대한 부작용으로 발열과 systemic vasculitis가 있다. 특히 페니실린류에 의한 부작용으로 나타나는 설사는

장내세균총의 변화(Clostridium difficile의 overgrowth)에 기인하는 경우가 흔하다. 페니실린류는 또 과민증(anaphylaxis)을 일으킬 수 있는데 소에서는 페니실린 G를 정맥주사한 후 심한 과민반응증상이 보고된 바 있으며, 증상으로는 호흡곤란, 침분비과다(ptyalism), 흥반, 발열, 두부 혹은 회음부의 수종, angioedema, 설사 등이다. 페니실린류에 대한 과민반응은 유방에 투여된 경우엔 국소적으로 나타날 수도 있다.

Cephalosporins : 페니실린과 구조가 비슷하기 때문에 penicillin류에 대한 과민증을 보이는 동물에는 피하는 것이 좋다. 장기 투약시 RBC수, PCV, hemoglobin치가 감소되며, 과량에 의하여 신장독성이 있다.

Aminoglycosides : 잘 알려진 부작용으로 전정기관 장애와 청각장애가 있는데 청각장애는 회복이 어렵다. streptomycin은 전정기관 장애를, dihydrostreptomycin은 주로 청각장애를 유발한다. (따라서 과량을 3-4일 이상 투여하면 안된다). aminoglycosides에 의한 신장 독성은 특히 소에서 잘 알려져 있는데, 그 중 neomycin의 신장독성이 가장 강한 것으로 알려져 있다. aminoglycosides는 또한 Ca과 결합하여 체내의 Ca이온의 이용을 감소시키기 때문에 골격근 이완작용이 있다. 소에서 분만시 정맥주사되는 kanamycin은 혈중 Ca농도를 감소시켜 치명적인 부작용을 일으킬 수 있다. 개나 고양이에서 과량의 gentamicin도 예외없이 평형기관과 신장에 대한 독성이 유발되고 있다(safety margin, 2). aminoglycosides의 급성독성으로는 과민반응이 있는데 오심, 구토, 의식소실, 급성의 허탈상태 등이 주증상이다. (동물을 따뜻하게 하고 항히스타민제를 투여하면 수시간후엔 회복이 됨). 이런 과민반응은

* 서울대학교 수의과대학

개와 특히 고양이에서 흔히 보인다.

Sulfonamides : 설파제의 부작용은 이들의 용해도가 낮기 때문에 생기는데 특히 탈수되었거나 신장장애가 있는 동물에서 문제가 될 수 있으며 뇨량 감소, 신장통증, 뇨중 알부민 casts의 생성 등이 주 증상이다. 반추동물에서는 장기투약시 1위 미생물에 의한 Vit-K 합성억제로 인한 depression, 설사, 출혈 등의 부작용이 있다. 과량을 한번에 주사하였을 때 근무력증, ataxia, blindness 등을 유발할 수 있다.

Tetracyclines : 경구 투여시 가장 흔한 부작용은 장내 미생물을 억압하는데서 오는 것으로 설사와 glucose uptake의 감소가 있다. 감염이나 stress로 쇠약해진 말에서 oxytetracycline은 심한 설사와 죽음까지 유발할 수 있다. 대부분의 tetracycline류는 탈수되었거나 쇠약하거나, 스트레스하의 동물에서 또 과량이 투여된 동물에서 신장장애와 혈뇨증상을 동반하게 된다. 오래된 약은 이런 부작용을 더 빈번하게 유발한다. 소에서 신장부전시 비교적 안심하고 쓸 수 있는 것으로 doxycycline이 알려져 있다. 특히 methoxyflurane으로 마취시킨 동물에서 tetracycline은 치명적인 신장독성을 유발할 수 있다. 근육주사는 조직 자극성 및 가피형성(sloughing) 때문에 피해야 되며, 정맥주사는 5분여에 걸쳐 서서히 주입되어야 혈장 칼슘 chelating에 의한 부작용을 피할 수 있다. 또 임신중의 동물에 사용되었을 때는 태아의 성장발육을 억제한다. 또한 산후마비증이 있을 때도 사용하지 말아야 한다.

Chloramphenicol : chloramphenicol은 사람에게 골수에 대한 심각한 부작용 때문에 식육동물에서는 사용이 금지되어 있다.

Macrolides : 일반적으로 microlide계 항생제는 safety margin이 넓은 것으로 알려져 있으나 동물의 종별로 특히 주의해야 할 몇가지 점들이 있다. 소에서 장기투약시의 부작용은 위장관 미생물의 불균형에 의한 설사가 있으며, tylosin의 부작용은 5-20ppm으로 사료에 첨가된 경우에 1위 무력증, 유량감소 등이 알려져 있다. spiramycin은 유방내 주입되었을 때 부종과 통증을 유발한다. lincomycin은 소량이라도 소에서 ketosis를 일으키며, 소화관 세균총의 불균형으로 인한 지속적인 설사가 유발될 수 있다. 특히 lincomycin은 말에서 심한 출혈성 대

장염과 죽음까지 유발시키기 때문에, 치료목적뿐만 아니라 사료의 오염에 의해서도 말은 lincomycin에 노출되어서는 안된다.

Polymixins : 소에서 국소적인 histamine분비, 신장독성, 근신경 연결부 차단 등의 부작용이 보고되어 있다.

Nitrofurans : 소에서 치료량에 의해서 근육경련, 발작(seizure), 말초신경염, 소화관장애, 면역반응 등이 잘 알려져 있다. furazolidone은 소량에 의해서 소의 사료섭취를 감소시키며, 치아가 나기 전에 투약되었을 때 치아가 노랗게 변색되며, 소에서 과량에 의한 심한 중추신경손상, 심장출혈을 동반하는 급사가 보고되어 있다.

b. 항진균제 및 구충제

항진균제 : griseofulvin은 임신중이거나 간손상이 있는 동물에서는 기형이나 간장독성을 유발할 수 있다. 고양이에서는 griseofulvin에 의한 lethargy, depression, 탈수, 구토, 설사, 식욕부진, 발열 등의 부작용이 보고되어 있다. ketoconazole은 steroid 호르몬 합성을 억제하는 부작용이 있다. 개에서는 식욕부진, pruritis, alopecia, 피모탈색 등이 가장 흔하고, 고양이에서는 식욕부진, 발열, 우울, 설사 등이 있으며 개보다 부작용이 심하다.

구충제 : benzimidazole계 구충제(oxafendazole, parbendazole, cambendazole, albendazole)는 기형을 유발하며 특히 과량의 cambendazole은 흉수(pleural effusion), lymphadenopathy, 폐수종, hepatomegaly, 급사 등을 유발할 수 있다. 과량의 febantel도 embryotoxic하다. 소에서 tetramisol과 levamisol은 치료량의 2배 용량에서 치명적인 nicotinic sign(경련, 비틀거림, 마비, 거품성 타액 분비)을 보이며 고양이에서도 과량에 의한 부작용은 hypersalivation, 식욕부진, 구토 등이다. 유기인계 구충제에 의한 급성독성은 nicotinic sign 등이 있으며 만성독성으로는 사지마비, 고창증, 체중감소, 우울, 식욕부진 등이 있다. 고양이에서 유기인계 구충제에 의한 급성중독증상은 축동, 배변, 배뇨, 구토, 속상수축(fasciculation), 근육경련, 폐사 등을 들 수 있다. ivermectin은 말이나 Collies종의 개에 사용하지 않도록 권장하고 있다. 소에서 과량의 ivermectin은 척수출혈로 인한 hindlimb paralysis, 급사 등의 부작용이 알려져 있다. lasalocid나 sodium monensin

과 같은 ionophore는 특히 소에서 심장 및 소화관의 병변, 중추신경 기능이상 등의 심한 부작용이 알려져 있다. 말에서도 소량의 monensin은 치명적인 독성이 있다. monensin은 다른 항록시듬제와 섞이지 않아야 하며 특히 tiamulin과 병용 투여된 경우 치명적인 부작용이 있다. tiamulin은 송아지에서 설사를

Table 1. The Adverse Effects of Glucocorticoid Hormones

Central Nervous System effects	Polyphagia Mood alteration Euphoria Hyperactivity Depression Panting
Metabolic effects	Hyperglycemia Hyperlipidemia Steroid hepatopathy Hepatic lipidosis Protein catabolism Lipolysis Reduced growth
Endocrine System effects	Diabetogenic effect Decreased thyroid hormone synthesis Increased parathormone synthesis Iatrogenic hyperadrenocorticism Anestrus Hypovitaminosis D
Dermatologic effects	Alopecia Atrophy Calcinosis cutis Delayed wound healing
Immunologic effects	Decreased bacterial killing Increased risk of infection
Gastrointestinal effects	Gastrointestinal ulceration Pancreatitis Colonic perforation Diarrhea Hematochezia
Musculoskeletal effects	Steroid myopathy Osteoporosis Fibroblast inhibition Decreased intestinal absorption of calcium

Table 2. Species, Breed, Age Factors in Adverse Drug Reactions

Horse	tetracyclines / stress ; monensin
Cattle	oral antibiotics
Pigs	procaine benzylpenicillin
Dog	dinoprost ; clioquinol ; alphaxalone plus alphadolone
Cat	phenols (salicylates, paracetamol, preservatives) opiates (codeine, etorphine, diphenoxylate) tetracycline ; benzene hexachloride
Breeds	ponies, phenylbutazone ; Welsh sheep, copper ; brachycephalic dogs, acepromazine ; greyhounds, thiopental
Age	drug metabolism l blood-brain barrier ; erythrocytes ; anabolic steroids

Table 3. Disease Conditions

<i>Disease of organs of elimination :</i>	liver disease, kidney disease ; aminoglycosides, dosage regimen
<i>Systemic disease</i>	wounds, laminitis, infections ; corticosteroids epilepsy ; methylxanthines, acepromazine, sudden withdrawal diabetes melitus ; corticosteroids season ; organophosphorus wablecides copper status ; calcium copper edetate

Table 4. Drugs Affecting Pregnant Animals

Pregnancy	prostaglandins ; corticosteroids
Embryonic stage	griseofulvin, benzimidazoles, corticosteroids, bromocyclen, phenytoin
Fetal stage	steroid hormones
Late pregnancy	tetracyclines
At parturition	clenbuterol, opiates, barbiturates, hypoglycemics

일으킨다.

마취제 및 중추신경계 작용약 : 이 약물에 의한 부작용은 수의임상에서 가장 흔히 일어나는 것으로 알려져 있다. 소에서 전신마취제에 의한 부작용은 주로 과량(overdose)에 의한 것인데, 부작용은 과

도한 침분비 및 반추에 의한 bronchial aspiration, acidosis 등이다. (atropine은 작용시간이 짧고, 침의 점액성을 높이기 때문에 권장되고 있지 않다.)

Xylazine, detomidine은 널리 사용되는 tranquilizer로 소에서 lung capacity를 줄이며, 제1위 무력증을 유발할 수 있고, 특히 임신말기에는 유산이나 태반정체를 일으킬 수 있다. (tolazoline은 좋은 길항제이다). 과량의 barbiturate는 호흡마비와 cardiovascular collapse를 가져온다. 주사되었을 때는 국소적인 자극성, 정맥염, 가피형성 등의 부작용이 있다.

국소마취제는 allergic 혹은 anaphylactic reaction을 유발할 수 있으며 과량투여 또는 실수로 인한 정맥내 투여시 경련, 호흡마비 등의 중추신경 관련 증상과, myocardial depression, cardiovascular collapse 등의 증상이 보인다.

Corticosteroid와 소염제 : glucocorticoid의 부작용은 크게 투약이 중단된 후 보이는 금단증상과 장기투약시의 부작용으로 나눌 수 있다. 금단증상은 부신기능 부전 때문에 오는 것으로 오심, 구토, 식욕부진, 허약 등이 있다. glucocorticoid에 의한 직접적인 부작용은 polyuria, polydipsia, 체장염, 골다공증과, 박테리아, 곰팡이 바이러스 등의 감염에 대한 감수성증가, 치료때문에 생기는 부신피질기능 항진증(탈모증, 비만, abdominal distension) 등이 있다.

Glucocorticoid는 체내 방어기전을 억제하기 때문에 예방접종 후에는 사용치 말아야 한다. 소에서 glucocorticoid의 만성독성은 신장부전, 각막괴사, 뼈의 칼슘 손실, 감염증의 악화 등이 있다. 또한 소에서 분만을 유도할 목적으로 쓰인 경우, 후산정체와 사산율이 높다. prednisolone과 chloramphenicol은 병용되었을 때 호흡곤란이나 치료중인 콕시듐증의 악화 등의 부작용이 있다. glucocorticoid는 간장의 효소를 유도하여 다른 약물의 대사를 촉진하는데 특히 thiamylal과는 병용을 피해야 한다.

Glucocorticoid는 기형과 유산을 일으키기 때문에 임신초기와 말기에는 사용하지 말아야 하며, 각막에 괴사가 있는 경우, 대수술후, 당뇨병, 심부전증의 경우에도 금해야 한다. 소동물에서 corticosteroid제제에 대한 부작용이 표 1에 정리되어 있다.

개에서 아스피린류의 소염제에 의한 부작용은 g-

astrointestinal ulceration, bleeding analgesic nephropathy 등이 가장 흔히 보인다. 고양이는 aspirin에 대한 대사 속도가 느리기 때문에 쉽게 중독이 될 수 있는데 급성중독증으로는 hyperthermia, hyperpnea, hypersensitivity 등의 증상을 보인다. acetaminophen의 부작용은 개·고양이에서 cyanosis, depression, 구토, 안면부수종 등이 있으며 고양이가 더 민감하다.

비타민과 전해질 : 과량의 Vit-A는 감각과민(hyperesthesia), 골단연골의 노화, 피로증상, 급성복통, brittle hoofs and nail, RBC 침강속도 증가 등의 부작용을 유발하며, 과량의 Vit-D는 soft tissue의 칼슘침착, 식욕부진, 음수량감소, 간손상 등의 부작용이 있다. 과량의 칼슘을 빠르게 정맥주사할 경우 부정맥을 유발하며, methionine과 같이 투여되었을 때 coma를 일으키기도 한다. Ca, 비타민, sodium lactate를 동시에 주사할 때는 유산을 일으킨다.

2) 약물부작용의 원인별 구분

약물의 부작용은 권장량이라도 환축 및 질병의 종류, 임신여부, 투여경로, 투약기간 등에 따라 다르게 나타난다. 다음은 약물 부작용을 이러한 원인과 연관지어 구분한 것이다.

a. 종(species), 품종(breed) 및 연령

약물의 부작용은 종간, 심지어 품종간에도 특이적으로 나타난다. 또한 동물의 연령에 따라서도 부작용이 다르게 나타날 수 있다. 아래의 표 2는 말·소·돼지·개·고양이에서 대표적인 부작용을 예로 들은 것이다.

품종간의 차이점은 여러 동물종에서 보이고 있다. 말에서는 Shetlands와 Welsh crosses 품종이 ph-

Table 5. Effects of Route of Administration on adverse Drug Reaction

<i>Intravenous</i>	Insoluble suspensions ; accidental perivascular ; speed of injection ; magnesium, potassium, calcium, tetracyclines
<i>Intramuscular</i>	local reactions
<i>Subcutaneous</i>	long acting corticosteroids
<i>Local anesthetic additives</i>	chlorcresolin epidural ; adrenaline in pedal block

enylbutazone에 의한 위장관 부작용이 잘 나타나며, 개에서는 Collies 종에서 ivermectin에 의한 부작용이 심하게 나타난다. acepromazine은 단독종의 개에서 졸도(syncope) 등의 부작용을 나타낸다. Greyhounds는 thiopental sodium에 의한 마취지속시간이 매우 길다. 어린 동물은 일반적으로 약물의 부작용이 쉽게 나타나는데 그 이유는 약물대사 효소와, blood-brain barrier의 발달이 미약하기 때문이다.

b. 질병의 종류

많은 약물은 간에서 대사되거나 신장을 통해서 배설이 되기 때문에 이들 장기의 기능 장애시에는 약물의 부작용이 흔히 나타난다. 한편 감염증, 당뇨병 등의 systemic diseases의 경우에도 약에 대한 부작용이 쉽게 나타난다. 다음의 표 3은 이러한 예를 모은 것이다.

c. 임신 여부

임신중에는 투여 되는 많은 약물이 태반을 통과하여 태아와 모체에 여러가지 부작용을 유발할 수 있다. 태아의 장기가 형성되는 embryonic stage(임신 30-45일)에 투여되는 약물들은 기형을 유발하기 쉽다. fetal stage는 장기가 발육 성숙되는 기간으로 비교적 약물에 대한 부작용이 적게 나타난다. 분만 직전까지 수주의 기간 동안의 임신말기나 분만에 투여되는 여러 약물은 성장기의 치아와 뼈 그리고 분만 그 자체에 영향을 줄 수 있다. 특히 태아의 호흡을 억제할 수 있는 마취제나 태아의 간장에서 느리게 대사되는 약제의 부작용이 흔히 나타난다. 아래의 표 4는 이러한 경우의 예를 모은 것이다.

d. 투여경로

투여경로나 주사의 속도에 따라서 약물의 부작용은 다르게 나타난다. 농축된 약물을 단번에 정맥주사했을 때 약이 전신혈액과 충분히 섞이기 전에 심장이나 뇌에 도달되어 심각한 부작용을 유발할 수 있다. 근육주사한 경우는 국소반응이 주로 문제가 되며, corticosteroid를 피하주사 했을 때 탈모증이 올 수 있다. laminitis의 치료과정에 adrenaline이 첨가된 국소마취제를 pedal reflex를 차단할 목적으로 사용한 경우 국소혈액 순환을 차단하여 laminitis를 더욱 악화시킬 수 있다. 표 5는 이러한 주의점을 모은 것이다.

e. 투여기간

장기간 투여되는 경우 약물의 작용기전상 피할 수 없는 부작용이 있다. 좋은 예로 corticosteroid를 장기 투여하는 경우의 pituitary-adrenal insufficiency에서 오는 부작용을 들 수 있다. 또 광범위 항생제를 장기 투여하는 경우에는 정상세균총이 억압되고, 흔히 곰팡이에 의한 감염증이 흔히 나타난다. 이밖에도 chloramphenicol과 sulphasalazine의 장기 투여에 의한 부작용이 잘 알려져 있다.

2. 약물간의 상호작용에 의한 부작용

약물간의 상호작용에 의하여 나타나는 부작용은 크게 두 약물이 병용되었을 때 체내에서의 상호작용에 의한 것과, 투여전의 배합시에 일어난 약물간의 상호작용에 의하여 나타나는 경우로 나눌 수 있다(배합금지).

1) 배합금지

투약전 두 약물 혹은 그 이상을 배합할 경우 약효가 감소되거나 부작용이 나타날 수 있다. 육안으로 보아 용액이 흐려지거나 색이 변할 때는 명백하게 두약을 섞지 말아야 한다. 그러나 여러 화학반응이 꼭 이러한 투명도나 색의 변화를 수반하지는 않기 때문에 배합하기 전에 충분한 사전 지식을 갖추어 배합금기를 피해야 할 것이다.

아래 표 6은 주사용 약액에 섞어서는 안되는 배합금기의 예를 모은 것이고 표 7은 수액할 때 섞어 되는 약물과 안되는 것의 목록이다.

2) 체내 상호작용에 의한 부작용

투여된 약물은 체내 혈류로 흡수되고, 표적장기나 조직으로 분포되어 수용체에 결합하여 약효를 낸다. 대부분의 흡수된 약물은 간장에서 대사되며, 이러한 대사산물과 대사되지 않은 약물은 신장을 통해서 체외로 배출된다. 이처럼 체내에서 약물의 상호작용에 의한 부작용은 약물이 거치는 각 단계에서 일어날 수 있다.

a. 약물의 흡수와 관련된 부작용

약물의 흡수는 소화관내에서 약물의 이온화정도, 용해도, 위장의 운동성 등에 의해 영향을 받는다. kaolin은 lincomycin의 흡수를 감소시키며, aluminium hydroxide를 포함하는 제산제는 경구투여

Table 6. Incompatibilities of Parenteral Drugs

GRUG	Incompatible with
Acepromazine	Chloramphenicol, phenylbutazone, sulfonamides
Ampicillin sodium (and other semisynthetic penicillins)	Many incompatibilities. do not mix with other drugs
Atropine sulphate	Barbiturates, diazepam
Barbiturates	Many incompatibilities. do not mix with other drugs
Benzylpenicillin sodium	Many incompatibilities. do not mix with other drugs
Ca gluconate	Na bicarbonate, tetracyclines, phenylbutazone, sulfonamides
Calcim gluconate	Carbonates, phosphates, sulphates. (eg. sodium bicarbonate, potassium phosphate, streptomycin sulphate), promethazine hydrochloride, tetracyclines
Chloral hydrate	Alkaline solutions
Chloramphenicol sodium succinate	Erythromycin, hydrocortisone sodium succinate, heparin sodium, gentamicin, penicillins, tetracyclines, chlorpromazine hydrochloride, vitamins B and C
Chlorpromazine hydrochloride	Chloramphenicol sodium succinate, atropine sulphate, hydrocortisone sodium succinate, tetracyclines, sulphonamides, vitamins B and C, phenylbutazone sodium
Diazepam	Many incompatibilities, do not mix with other drugs
Droperidol	Barbiturates
Fentanyl	Barbiturates
Erythromycin	Hydrocortisone, penicillin G, streptomycin, chloramphenicol
Furosemide	Ringer's solution
Gentamicin sulphate	Carbenicillin (and other penicillins), heparin sodium, sulphonamides, chloramphenicol sodium succinate, cephalosporins
Heparin sodium	Aminoglycosides, benzylpenicillin sodium, hydrocortisone sodium succinate, tetracyclines, pethidine hydrochloride, atropine sulphate, promethazine hydrochloride, tylosin
Hydrocortisone sodium	Chloramphenicol sodium succinate, erythromycin, heparin sodium, aminoglycosides, noradrenaline, tetracyclines, barbiturates, promethazine hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride, tylosin
Ketamine hydrochloride	Barbiturates
Kanamycin	Do not mix with other drugs
Lincomycin	Penicillins
Levamisole	Neomycin, phenylbutazone, sulfonamides, tetracyclines
Methylprednisolone sodium succinate	Calcium gluconate, penicillin G, tetracyclines, pethidine hydrochloride, thiopental sodium, sulphonamides, vitamins B and C
Noradrenaline bitartrate	Sodium bicarbonate, barbiturates, aminoglycosides, sulphonamides
Penicillin G	Sulfonamides, erythromycin
Pethidine hydrochloride	Barbiturates, heparin sodium, methylprednisolone sodium succinate, sodium bicarbonate

Drug	Incompatible with
Phenylbutazone sodium	Acepromazine hydrochloride, chlorpromazine hydrochloride
Potassium chloride	Adrenaline, sulphadiazine sodium
Prednisolone sodium phosphate	Calcium gluconate, promethazine hydrochloride
Promethazine hydrochloride	Many incompatibilities, do not mix with other drugs
Streptomycin sulphate	Calcium gluconate, sodium bicarbonate, heparin sodium, sulphonamides, tylosin
Sulfonamides	Acepromazine, Ca gluconate, dextrose, kanamycin, penicillin G, procaine, tylosin (do not mix with other drugs)
Suxamethonium chloride	Do not mix with thiopentone or other alkaline solutions
Tetracyclines	Preparations with a high concentration of sodium or calcium salts, penicillins, cephalosporins, heparin sodium, barbiturates, chloramphenicol sodium succinate, hydrocortisone sodium succinate, sodium bicarbonate, tylosin
Tylosin	Hydrocortisone, tetracycline, streptomycin, sulfonamides, heparin sodium
Vitamin B complex	Many incompatibilities (especially antibiotics), do not mix with other drugs
Xylazine	thiamylal

Table 7. Guide to Compatibility of Drugs with Intravenous Fluids

Drug	Incompatible intravenous fluids	Compatible intravenous fluids
Ampicillin sodium	Dextrose solutions Dextran	Normal saline* Compound sodium lactate ^a
Adrenaline	Sodium bicarbonate and other solutions with pH > 5.5	Normal saline
Benzylpenicillin sodium	Dextrose solutions	Normal saline*
Cloxacillin sodium	Dextrose solutions > 5%	Normal saline* Ringer's solution Dextrose saline
Diazepam	Addition to intravenous fluids not recommended, insoluble in most solutions	
Gentamicin sulphate	Any solutions where the concentration of gentamicin exceeds 1 g / litre	Normal saline ^c Dextrose ^c Dextrose saline ^c
Heparin sodium	Dextrose solutions ^b	Compatible with most solutions
Magnesium sulphate	Sodium bicarbonate	Normal saline Dextrose

		Dextrose saline
Methylprednisolone	Compound sodium lactate ^d	Normal saline ^e
Sodium succinate		Dextrose ^e
		Dextrose saline ^e
Noradrenaline	Normal saline	Dextrose
Bitartrate	Sodium bicarbonate	Dextrose saline
Oxytetracycline hydrochloride	Solutions Ca ²⁺ or Mg ²⁺ (eg. Ringer's solution) ^b	Normal saline ^{**}
	Dextrose ^b	
Oxytocin	Dextran 12%	Dextrose 5%
	Normosol M / dextrose 5% ^f	Normal saline
Sodium bicarbonate	Compound sodium lactate	Normal saline
	Ringer's solution	Dextrose
	Ca ²⁺ containing solutions	Dextrose saline
Sulphadiazine sodium	Dextrose 10%	Normal saline
	Electrolyte solutions	Dextrose sakube
		Dextrose 5%
Sulphisoxazole diolamine	Electrolyte solutions	Normal saline
		Dextrose
		Dextrose saline
Vitamin B Complex with vitamin C	Sodium bicarbonate	Normal saline
		Dextrose
		Dextrose saline
		Compound sodium lactate

*Retains approximately 90% of its potency over 24 hours

^aRetains approximately 90% of its potency over 4 hours

^bConflicting literature

^cUse within 1.5 to 2 hours

^dIf the concentration of methylprednisolone sodium succinate exceeds 500 mg / litre

^eIf the concentration of methylprednisolone sodium succinate less than 500 mg / litre

^fDue to the presence of the preservative sodium bisulphite in this solution

**Use within 6 hours

된 penicillin의 흡수를 감소시킨다. 산에 약한 erythromycin이 항콜린성약물과 같이 투여될 때 위에 머무는 기간이 길어지고, 상대적으로 위에서 많이 파괴되어 약효가 감소된다. 다음의 표 8은 이 밖의 몇가지 예를 정리한 것이다.

b. 약물의 분포와 관련된 상호작용

체내에서 약물은 혈장 단백질 등과 결합되거나 (bound drug), 결합되지 않은 유리약물(free drug) 상태로 존재하게 되는데, 약효는 오로지 결합되지

않은 유리약물(free drug)에 의해서만 나타난다. 따라서 혈장단백질과의 결합율이 높은 약물은 이 결합비율을 낮추는 다른 약물에 의해서 유리약물의 농도가 큰폭으로 변하며, 이때 부작용이 유발된다. 표 9는 이런 약물을 모은 것으로 병용시 주의를 요하는 것들이다.

c. 약물의 대사과 관련된 상호작용

대부분의 약물은 지용성이나 간장의 약물대사 효소에 의하여 수용성이 높은 약물로 대사되어 신장

Table 8. Some Drug Absorption Interactions

Drugs affected	Interacting drugs	Effect of interaction
Tetracyclines	Antacids containing Al ³⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Bi ²⁺ , milk, Zn ²⁺ , Fe ²⁺	Formation of poorly soluble chelates resulting in reduced antibiotic absorption
Digoxin Thyroxine Warfarin	Cholestyramine	Reduced absorption of digoxin, thyroxine, warfarin due to binding / complexation with cholestyramine
Penicillamine	Al ³⁺ and Mg ²⁺ containing antacids, food, iron preparations	Formation of less soluble penicillamine chelates resulting in reduced absorption of penicillamine
Digoxin	Metoclopramide Propantheline	Reduced digoxin absorption and increase digoxin absorption due to changes in gut motility
Penicillin	Neomycin	Neomycin-induced malabsorption state

Table 9. Drugs Highly Bound to Plasma Proteins

Acetaminophen	mefenamic acid
P-aminobenzoic acid	nalidixic acid
Aspirin (salicylate)	oxyphenbutazone
Barbiturates	phenylbutazone
Chloral hydrate	sulfinpyrazone
Cyclophosphamine	sulfonamides
Diphenylhydantoin	tranquilizer
Ethacrynic acid	triiodothyronine
Indomethacin	

을 통하여 오줌으로 배설된다. 만일, 수용성이 높은 약물로 대사되지 않는다면 신장세뇨관에서 재흡수되어 체내에 오래 머물게 될 것이다. 간장의 약물 대사 효소는 기질 특이성이 낮아 약물뿐만 아니고 steroid, 지방산 등의 체내 물질과 약물 등 외부에서 오는 여러 물질에 작용한다. 이러한 낮은 기질특이성 때문에 이들 효소 활동에 영향을 미치는 약물은 약물의 대사를 증가시키거나(효소유도) 혹은 감소시켜 약효를 감소시키거나, 예상치 못한 부작용을 초래한다.

phenobarbital, diphenhydramine, griseofulvin, phenylbutazone, phenytoin, 흡입마취제 등은 간장 약물 대사 효소의 활성을 증가시키는 작용이 있어 결과적으로 다른 치료 약물의 효력을 감소시킨다. 한 예로 phenylbutazone은 corticosteroids의 전신치료 효과를 감소시킨다. 반대로 chloramphenicol은 간장의 약물대사 효소계를 억제하여 pentobarbital, to-

lbutamide, phenytoin, codein, benzphetamine, aminopyridine 등의 약효를 증가시켜 예기치 못한 부작용을 유발하게 한다. erythromycin도 약물대사효소를 억제함으로써 corticosteroid의 효과를 증가시킨다. 간장의 약물대사효소를 억제하는 약물은 위에 든 chloramphenicol, erythromycin 외에도 azapropazone, ciprofloxacin, cimetidine, disulfiram, allopurinol, enoxacin, isoniazid, ketoconazole, sulphinpyrazone, triacetyloleandomycin 등이 있다.

d. 신장을 통한 배설과 관련된 상호작용

신장을 통한 약물의 배설은 사구체여과, 세뇨관에서의 배설과 재흡수 등에 의해서 결정되는데 수의임상에서 중요성이 있는 약물의 상호작용은 주로 세뇨관에서의 재흡수와 관련이 있다. 세뇨관에서의 재흡수는 농도차에 따른 수동적 이동으로 약물의 이온화 정도에 따라 크게 영향 받는다. 약물의 이온화 정도는 요의 pH에 따라 달라진다.

Quinine, quinidine, pethidine, ephedrine, amphetamine 등과 같은 약알칼리성 약물은 요를 알칼리화시키는 sodium bicarbonate나 sodium citrate에 의하여 재흡수가 증가되고 결과적으로 배설이 지연되어 부작용이 유발될 수 있다. 약산성의 약물들인 sulfadiazine, sulfadimidine, phenylbutazone, salicylates, nalidixic acid, nitrofurantoin 등은 오줌을 산성화시키는 ascorbic acid, chlorethamine, ammonium chloride 등과 병용되었을 때 심한 부작용이 일어날 수 있다.

e. 약물수용체와 관련된 상호작용

외부구충제로 쓰이는 유기인계 약물과 같은 acet-

ylcholinesterase 억제제는 phenothiazine계 진정제와 병용되면 그 효력이 증가되어 부작용을 가져온다. aminoglycoside계 항생제는 tubocurarine, gallamine과 같은 근육이완제의 효과를 강화시키며 linc-mycin, clindamycin, polymixin류 항생제는 근신경연접부를 차단하는 효과가 있기 때문에 근육이완제와 병용할 때는 그 부작용에 유의하여야 한다. 또한 여러 마취제들도 근육이완제의 작용을 강화시킨다. 유기인계 구충제, promethazine, diphenhydramine, chlorpromazine, neostigmine 등은 succinylcholine의 작용을 강화시켜 부작용을 초래한다. adrenaline이나 noradrenaline을 흡입마취시에 생기는 저혈압증을 교정하기 위해서 사용하면 부정맥등 심장에 대한 부작용을 가져오게 된다.

f. 항생제의 병용과 관련된 상호작용

항생제의 항균작용은 pH와 깊은 관련이 있으며, 특히 뇨로감염증을 치료할 때 오줌의 pH는 항균작용을 크게 좌우하게 된다. erythromycin, cephaloridine, aminoglycoside계 항생제는 산성에서는 효력이 감소하나 알칼리성에서는 효력이 증가한다. tetracycline, nitrofurantoin, nalidixic acid, hexamethylenetetramine, mandelic acid 등은 반대로 산성에서 효력이 더 강화된다.

penicillins, cephalosporins, aminoglycosides, quinolones과 같은 살균제는 활발한 세포증식이 있는 상태에서 살균효과가 발휘되는데 chloramphenicol, lincomycin, tetracyclines과 같이 세균의 증식을 억제하는 정균제와 병용되면 오히려 항균력이 감소되는 부작용이 있다.

결론적으로 주로 사용하는 약물의 작용, 체내로의 흡수, 분포, 배설 그리고 알려진 부작용에 대한 사전지식을 갖추고 또 불필요한 약물의 병용을 지양한다면 임상수의사에게 문제가 되고 있는 약물의 부작용을 상당부분 줄일 수 있을 것이다. 특히 소동물임상에서 사람이나 혹은 특정의 동물(species)에 대한 약물부작용에 대한 자료가 다른 동물에 그대로 적용될 수 없다는 사실도 기억해야 할 것이다.

3. 참고 자료

1. Boothe, D.M.(1990). Drug therapy in cats : a therapeutic category approach. J.Am. Vet. Med. Assoc. 196 : 1659-1669.
2. Calvert, C.A. and Cornelius, L.M.(1990). Avoiding the undesirable effects of glucocorticoid hormone therapy. Vet. Med. August. 846-856.
3. Davis, L.E.(1986). Ketoconazole : Clinical pharmacology and therapeutic recommendations. J. Am. Vet. Med. Assoc. 188 : 303-306.
4. Jones, R.D., Baynes, R.E., and Nimitz, C.T.(1990). Nonsteroidal anti-inflammatory drug toxicosis in dogs & cats : 240 cases(1989-1990). J. Am. Vet. Med. Assoc. 201 : 474-477.
5. Keen, P. and Livingstone A.(1983). Adverse reactions to drugs. Inpractice. Sept. 174-180.
6. Paul, J.W.(1982). Drug interactions. Mod. Vet. Pract. Oct. 780-785.
7. Reilly, P.E.B. and Isaacs, J.P.(1983). Adverse drug interactions of importance in veterinary practice. Vet. Rec. 112 : 29-33.
8. Vomand, K.C. and Sumano, H.(1990). Adverse drug reactions in cattle. J. Am. Vet. Med. Assoc. 197 : 899-905.
9. 이문한(1991). 동물약품의 올바른 사용법. 대한수의학회지 제27권 6호 : 340-348.
10. 한홍률(1986). 항균요법. 수의내과학(I). 수의내과학교수협의회, 제2판, 113-154. 대영문화사.
11. Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J., and Jemkins, W.L.(1991). Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics. 5th ed. London, Balliere Tindal.
12. Plumb C.D.(1991). Veterinary Drug Handbook. White Bear Lake, MN. Pharma Vet Publishing.
13. Stockley, I.H.(1991). Drug interactions. 2nd ed. London. Blackwell Scientific publications.