



Problems associated with outpatient antibiotic usage

신명식
가톨릭의대



Problems associated with outpatient antibiotic usage

신 명 식
가톨릭의대

단순 또는 복잡성 요로감염으로 인한 항생제치료는 비뇨기과 외래에서 많이 시행되고 있는데 치료 결과는 대체로 양호하며 부작용도 많지 않은 편이다. 그러나 드물게 항생제로 인한 심각한 부작용이 초래될 수 있는데 대부분은 약물에 대한 환자의 특이체질이 원인이며 약물-약물간 반응, 잘못된 약물 투여 경로등이 원인이 될 수 있다. 대부분의 항생제에 의한 부작용은 예측하기가 쉽지 않지만 과거 약물부작용에 관한 병력을 통해 어느 정도 예방할 수 있다. 여기서는 외래에서 요로감염 치료를 위해 흔히 처방되는 경구용 항생제의 약리기전과 초래될 수 있는 부작용에 대하여 알아보하고자 한다.

Fluoroquinolones

퀴놀론 제제는 안전하고 그람 양성, 음성 모두에 효과적이며 조직 침투력이 높아 복잡성요로감염에도 효과적이다.

Adverse effect

퀴놀론제제의 부작용 빈도는 4-8% 이며 그로 인한 투약 중단율은 1-2.6% 정도이다. 장기별로는 오심, 구토 등을 포함하는 소화기 증상이 많으며(3-6%) 다음으로 두통, 어지러움증, 수면장애, 환각 등의 중추신경계 부작용(1-4%)이 흔하다. 기존의 중추신경 질환이 있거나 비스테로이드성 소염제를 병용투여하는 경우 발작(seizure)을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다.

동물실험에서 퀴놀론을 장기 투여시 weight-bearing joint의 연골을 약화시키므로 18세 이하의 미성년, 임산부에서는 사용을 금한다. 대부분의 퀴놀론제제는 신장을 통하여 배설되므로 신기능 저하 환자에서는 감량해야 하며 norfloxacin, ciprofloxacin 등은 주로 간을 통해 배설되므로 크레아티닌 청소율이 30ml/min 이하인 경우에 한하여 감량한다.

pruritis나 rash 같은 피부반응은 비교적 드물다(0.5-2.0%) 직사광선에 노출되었을 때 phototoxicity는 자주 보고되고 있다. 퀴놀론 복용환자는 햇빛을 피해야 하며 광독성이 생기면 투약을 즉시 중단한다.

Drug interaction

몇가지 퀴놀론 약제는 간에서의 theophylline 대사를 억제하여 체내 methylxanthine compound의 배설을 감소시켜 치명적인 부작용을 일으킬 수 있다. enoxacin과 ciprofloxacin 등은 각각 64%, 30%의 체내배출을 억제시키는데 불안, 초조, 구토 등의 증상을 일으킨다. ofloxacin, norfloxacin, lomefloxacin 등은 methylxanthine에 대한 약물 상호작용이 없다. 특히 enoxacin은 methylxanthine caffein의 배출도 억제하므로 환자는 caffeine의 섭취를 줄이는 것이 좋다. sodium warfarin도 theophylline과 비슷한 대사과정을 거치므로 퀴놀론과 같이 사용시 는 prothrombin time의 변화를 주의한다. 퀴놀론제제는 상부위장관에서 흡수되는데 magnesium, aluminium, calcium 등을 함유하는 제산제와 결합하면 흡수가 저해된다. 퀴놀론 복용시는 복용전 4시간 전부터 복용후 2시간까지 제산제 섭취를 피한다. probenecid는 renal tubular secretion을 감소시켜 pefloxacin(60%), ofloxacin(80%) 등의 신장내 배설을 감소시키고 cimetidine은 pefloxacin 배설을 감소시킨다.

bacterial resistance

퀴놀론에 대한 세균의 내성은 드문데 단순요로감염인 경우 2% 미만이다. 퀴놀론의 약리기전은 박테리아의 DNA gyrase inhibition, DNA repair mechanism inhibition 등인데 박테리아내 point mutation이 생기면서 DNA gyrase에 변형이 생겨 내성이 유발된다. 그 외에도 박테리아 세포막의 투과성 변화, cell membrane-based efflux pump의 발생 등도 내성의 원인이 될 수 있다. 한가지 퀴놀론에 내성이 생기면 다른 종류의 퀴놀론이나 구조적으로 유사하지 않은 beta-lactam 항생제나 tetracycline, chloramphenicol 등에도 교차내성이 생길 수 있다. 퀴놀론에 대한 내성은 P aeruginosa, S aureus 등에서 잘 생긴다. 무분별한 퀴놀론의 사용이 내성발생의 중요한 원인인데 스페인의 경우 의사처방 없이 퀴놀론 제재를 판매한 결과 내성율이 3년만에 1%에서 8.1%로 증가하였다고 하였다.

Urinary antiseptics

urinary antiseptics는 요중농도가 높아 급성 단순요로감염에 항균력이 좋은 약제들을 말한다. 대표적인 약제들은 nitrofurantoin, nalidixic acid, methenamine 등이다.

1. nitrofurantoin

nitrofurantoin은 원형 그대로 요중에서 높은 농도를 유지하며 E-coli, S saprophyticus,

enterococci 등에 효과적이다. 혈중이나 인체내 다른조직에는 매우 낮은 농도를 유지하며 특히 질분비물에 존재하지 않아 normal flora를 억제 시키지 않으므로 yeast vaginitis를 유발하지 않는다. 세균성전립선염이나 신우신염같은 침습적 감염에는 잘 듣지 않는다.

Adverse effect

위장관 장애가 가장 많은데 오심, 구토, 설사 등이 5-7% 에서 나타난다. 이들 부작용은 용량을 감소하거나 음식과 같이 섭취함으로써 줄일 수 있으며 약 1% 정도에서 피부에 발적이 나타난다. 이 약은 임신중에도 투여가능하나 G-6-PD 결핍 환자에서는 용혈성 빈혈을 일으킬 수 있으므로 조심한다. 가장 심각한 부작용은 pulmonary hypersensitivity 인데 pulmonary fibrosis를 일으킬 수 있다. 증상은 폐부종, 흉통, 호흡곤란 등이 있는데 즉시 흉부 엑스선검사, 폐기능 검사를 시행하여 진단이 되면 투약을 중단한다.

Resistance

이 약제는 박테리아의 ribosomal protein에 결합하여 단백질 합성을 광범위하게 방해하므로 내성율이 낮은 편이나 최근에는 단순 하부요로감염에서 15-20%의 내성율을 나타낸다.

Drug interaction

magnesium salt는 nitrofurantoin의 장내 흡수를 방해하여 요중 농도를 낮춘다. 복용시 식사와 같이 하면 위장장애를 줄이면서 bioavailability를 증가시키는(40%) 효과가 있다.

2. Nalidixic acid

nalidixic acid(NegGram)의 사용은 퀴놀론 제제가 나온 이후 사용이 감소하였다. 10-15%만이 antibacterial hydroxylated form으로 존재하나 단순요로감염에서 높은 항균력을 나타낸다.

Adverse effect

위장관의 부작용이 가장 흔하며 photosensitivity도 나타날 수 있다. 영아나 뇌혈관 질환이 있는 환자는 신경계의 부작용이 잘 나타날 수 있으므로 주의를 요한다. 드물게 간기능 이상이나 G-6-PD 결핍 환자에서 용혈성빈혈이 생길 수 있으므로 2주 이상 복용시는 간기능검사와 혈액검사를 한다.

Drug interaction

warfarin과 같은 항응고제의 작용을 항진시키므로 두 약제를 병용투여 할때는 출혈성 경향을 조심한다.

Resistance

E-coli에 대한 내성이 주로 문제가 되는데 퀴놀론 제제에 비하여 6-7배 정도 많이 발생하여 6-26%의 내성율을 보인다. 내성이 생기는 경우 48시간내 발생하므로 즉시 다른 항생제로 바꾼다.

3. Methenamine

주로 hippurate와 mandelamine과 같이 사용하는데 성인과 소아에서 재발성 요로감염의 예방과 급성감염에 사용된다. methenamine은 산성노(pH<6)에서 formaldehyde 형태로 항균력을 가지게 된다. hippurate와 mandelamine은 소변을 산성으로 유지시키는 역할을 하며 그 자체도 약간의 항균력을 가지고 있다. 이 약제들은 Proteus, Pseudomonas같은 urea-splitting organism에 효과가 있으며 이때 소변을 산성으로 유지하는 것이 중요하다.

Adverse effect

부작용은 매우 드문데(1-7%) 오심, 위장장애, dysuria 등이 생길 수 있다. sulfonamide와 병용시 불용성의 침전을 만들 수 있고 이뇨제, 제산제 등은 formaldehyde로의 전환을 방해하므로 병용투여는 피한다.

Penicillins

단순 요로감염에는 aminopenicillins(ampicillin, amoxicillin) 또는 aminopenicillins과 beta-lactamase inhibitors를 병용 투여한다. 이들 약제는 penicillin에 비해 항균력이 광범위하고 내성율이 적은 장점이 있다. carboxypenicillin이나 ureidopenicillins는 pseudomonas에 대한 항균력이 높아 nosocomial infection 치료에 효과적이다.

1. aminopenicillin

aminopenicillin은 penicillin 계열의 약제 중에 그람음성균에 효과적인 첫 번째 약제로서 요로감염에 오랫동안 사용되어 왔다. 최근에는 quinolone이나 sulfonamide에 비해 내성율이 높고 치료실패율이 높아 일차약으로 사용하기에는 제한적이다.

Adverse effect

질내 normal flora를 억제하여 yeast vaginitis를 유발하므로(14-25%) 단순 하부요로감염에서 7일간 투약보다 3일간의 단기요법이 좋다. 8% 정도에서 hypersensitivity를 보이는데 early skin reaction(urticaria)는 penicillin G에서 흔하고 late skin reaction(rash)은 aminopenicillin에서 더 많이 나타난다. ampicillin은 장내흡수율이 낮아서 소변내 양보다 대변내

에 농도가 더 높아 장내 flora에 변화를 일으켜 위장관 부작용을 일으키며 장기투여하면 interstitial nephritis도 생길 수 있다. amoxicillin은 장내 흡수가 잘되어 위장관 장애는 적다. penicillin을 장기투여하면 clostridium difficile superinfection에 의한 pseudomembranous colitis가 생길 수 있다.

Drug interaction

ampicillin을 allopurinol과 같이 복용하면 allergic skin rash가 3배 많이 발생한다. ampicillin과 경구용 피임약을 같이 복용한 여성에서 피임에 실패한 사례들이 보고되어, ampicillin 복용중에는 다른 피임법을 사용할 것을 권장하고 있다.

Bacterial resistance

beta-lactam 항생제에 대한 내성은 penicillin-binding protein의 변화, 세포막의 투과성 변화, beta-lactamase 합성의 변화 등에 의한다. 이 중에서 aminopenicillin에 대한 내성은 35% 정도로 이는 beta-lactam ring의 hydrolysis에 의한 것이므로 이를 차단하기 위해 beta-lactamase inhibitors를 같이 사용한다.

2. Penicillins plus beta-lactamase inhibitors

대표적인 beta-lactamase inhibitor는 clavulanic acid와 sulbactam인데 이들은 bacteria의 beta-lactamase와 결합하여 항생제의 beta-lactam ring을 보호한다. beta-lactamase inhibitor들은 항균력이 약하기 때문에 penicillins와 병용투여가 필요한데 대표적으로 augmentin(amoxicillin plus clavulanic acid)와 unasyn(ampicillin plus sulbactam)이 있다. 이들 항생제는 특히 beta-lactamase를 생산하는 E-coli, S aureus, S epidermidis, Klebsiella, Proteus 등에 효과적이다.

Adverse effects

yeast vaginitis가 가장 흔하고 위장관장애도 올 수 있다.

Cephalosporins

1세대부터 3세대까지의 cephalosporin 모두 광범위한 항균력을 가진다. 1,2세대 cephalosporin은 모든 그람양성균과 대부분의 호기성 그람음성균에 효과적이다. 3세대 cephalosporin은 그람양성균에 대한 항균력이 부족한 반면 그람음성균에는 훨씬 광범위한 항균력을 가진다. 이 약제들은 약가가

비싸므로 1차적으로 사용하는 데는 제한적이다.

Adverse effect

hypersensitivity나 allergic reaction이 가장 흔한데 rash, urticaria가 1-3%에서 나타나며 cefoperazone, ceftriaxone 등에서 많이 생긴다. penicillin allergy가 있는 환자에서 부작용이 더 잘 생긴다. 10일 이상 복용시 5-15%에서 drug fever가 생길 수 있다.

methylthiotetrazole(MTT) side chain을 함유하는 cephalosporin을 복용시 Vit K-dependent clotting factor 합성억제로 인한 출혈성 경향이 생길 수 있으므로 Vit K를 같이 복용한다.

Drug interaction

MTT side chain을 함유하는 cephalosporin인 경우 acetaldehyde 대사를 억제할 수 있으므로 주의를 요한다. warfarin이나 heparin 복용환자도 이 약제가 Vit K-dependent clotting factor를 억제하므로 조심한다.

Bacterial resistance

penicillins와 같이 이 약제의 내성도 세균의 beta-lactamase의 activity와 연관이 있다. 1세대 약제들과 cefoxitin은 이들 beta-lactamase를 잘 유발함으로 내성의 원인이 되고 있고 나머지 2,3세대 약제들은 내성을 잘 유발하지 않는다.

Trimethoprim/Sulfamethoxazole

이 약제는 그람양성균, 그람음성균 모두에서 synergistic bacteriocidal effect를 가지고 있으며 요로감염에서 짧은 치료기간과 예방에 효과적이라는 점에서 많은 각광을 받아 왔다.

많은 bacteria들은 folate을 이용해 nucleic acid를 합성하는데 TMP/SMX는 folate metabolism을 2단계에서 억제한다.

1) **sulfonamides** : p-aminobenzoate을 dihydropteroic acid(folic acid의 전구물질)로 전 환시키는 bacterial enzyme을 억제하는 competitive inhibitor이다.

2) **trimethoprim** : bacterial DNA 합성 과정의 일부인 dihydrofolic acid를 tetrahydrofolic acid로 전환시키는 dihydrofolate reductase을 competitive inhibition한다.

Adverse effects

이 약제에 의한 심각한 부작용은 드물며 anaphylaxis, superinfection, hematologic

effects (agranulocytosis, thrombocytopenia, leukopenia, hemolytic anemia) 등이 1% 미만에서 나타날 수 있다. 오심/구토(3.2%), 설사(1.5%), 피부과민반응(3.4%) 등이 조금 더 빈번히 나타날 수 있으나 심각한 부작용은 아니다. chronic alcoholics, 영양부족환자, 노인에서처럼 folate 결핍이 의심되는 환자들에게는 조심스럽게 사용해야 하며 nitrofurantoin처럼 sulfonamide는 G-6-PD 결핍 환자에서 용혈을 유발할 수 있으므로 장기투여시는 CBC monitoring이 필요하다. sulfonamide는 placental barrier를 통과하고 모유를 통해 excretion 되므로 수유중인 산모나 임신 3기에는 복용해서는 안되며 또한 neonatal jaundice나 kernicterus를 유발할 수도 있다. sulfonamide 복용과 관련하여 Stevens-Johnson synd를 포함한 심한 피부발적이 보고되고 있지만 그 빈도는 매우 적은 것으로 되어 있으며(<1%) skin rash의 소견이 보이면 바로 약물 복용을 중단해야 한다.

부작용의 빈도는 용량과 비례하는데 300명의 여성에서 단회투여, 3일투여, 10일투여 하였을 때 각각 3%, 9%, 28%에서 부작용이 보고되었다. 예방목적 투여시는 매일 복용한 경우 11%, 일주일에 3번 복용한 경우는 3%로 보고되었다. 특히 AIDS 환자의 경우 일반인에 비해 부작용 발생이 많은데 AIDS 환자의 70%에서 skin reaction, cytopenia, hepatotoxicity등이 나타난다. 신질환이 있는 탈수환자에서는 sulfonamide의 crystallization으로 인해 oliguric renal failure 및 과민반응을 유발하는 crystalline nephropathy가 0.2-0.4%에서 나타날 수 있다.

Drug interactions

TMP/SMX는 warfarin이나 sulfonylurea 등의 약물을 혈장단백질로부터 유리시켜 liver에서 이들 약물의 대사를 저해함으로써 이들 약물의 효과를 증가시키므로 이들 약물과 같이 복용해서는 안된다. 함께 복용시 출혈성 경향이나 저혈당이 나타날 수 있다.

TMP/SMX과 phenytoin을 병용투여시 혈중 phenytoin치를 toxic level까지 증가시키므로 함께 복용시 혈중 phenytoin치를 monitoring 해야 한다.

Bacterial resistance

sulfonamide치료 실패의 대부분의 원인은 E. coli나 Klebsiella의 TMP/SMX-resistant strain의 출현 때문이다. 이러한 resistant organism의 출현은 trimethoprim이나 sulfamethoxazole의 단독 사용시보다는 함께 복용함으로써 줄일 수 있다.

Trimethoprim

trimethoprim(Proloprim)의 단독 사용은 E.coli, Klebsiella pneumoniae, Proteus, Enterobacter, coagulase-negative Staphylococcus 등에 의한 단순요로감염의 일차치료약으로 사용된다. TMP/MTX와 마찬가지로 folate 결핍이나 phenytoin을 복용하고 있는 환자에게는 조심하여야 한다.

Adverse effect

TMP/SMX와 비슷하며 rash, pruritus, phototoxic skin eruption 등이 나타날 수 있다.

Tetracyclines

더 효과적인 새로운 약제의 개발과 내성균 출현으로 인해 요로감염 치료로는 사용이 줄고 있지만 Chlamydia 및 Ureaplasma 감염시에는 효과적인 약물로 사용되고 있다

Adverse effects

위장장애(특히 oxytetracycline & doxycycline hyclate)가 흔한데 tetracycline은 solution 상 태에서 산성이므로 위장-식도 질환이 있는 환자에서는 식도에 궤양을 일으키기도 한다. 이런 환자들은 우유나 낙농식품이 아닌 많은 양의 수분이나 aluminum, magnesium, calcium 등이 포함되지 않은 제산제와 함께 복용해야 한다.

tetracycline 복용중인 환자에서 superinfection이 생길 수 있는데 tetracycline 치료를 받고 있는 여성의 25%에서 vaginal candidiasis가 나타난다. Staphylococcus나 Clostridium difficile 등의 superinfection사에는 설사를 유발한다.

photosensitivity는 주로 doxycycline, demeclocycline 복용시 나타나며 brown discoloration of the teeth, 간독성, 골성장 저하등이 나타날 수 있으므로 임신 여성, 수유중인 엄마, 12세 이하의 소아에서는 복용해서는 안된다.

이 약제는 단백질 합성을 감소시키고 단백질대사를 촉진시켜 azotemia 유발할 수 있으므로 기존의 신질환이 있는 환자에게는 사용하지 않거나 조심해야 한다.(doxycycline은 비교적 안전함)

minocycline은 vestibular toxicity(dizziness, ataxia, vomiting)를 유발할 수 있다.

Drug interactions

divalent metals(calcium, magnesium, aluminum)는 모든 tetracycline과 chelates을 형성 하여 위장관 흡수를 방해하므로 divalent metal을 포함하고 있는 제산제와 함께 복용해서는 안되며 제산제를 꼭 써야될 경우는 제산제 복용 2-3시간 전이나 복용 2-3 시간 후 tetracycline을 복용하거나 H₂-antagonist를 복용한다. doxycycline은 calcium binding을 감소시키므로 우유와 같이 복용할 수 있지만 제산제와 같이 복용해서는 안된다.

anticonvulsants는 doxycycline의 간내 catabolism을 증가시켜 약물 효과를 떨어뜨리 기 때문에 hepatic enzyme에 덜 영향을 미치는 tetracycline으로 대체사용시 효과적일 수 있다.

methoxyflurane으로 전신마취후 tetracycline 치료를 한 경우나 tetracycline과 이뇨제를 같이 복용했을 경우 renal failure가 보고되므로 tetracycline 치료전 충분한 hydration이 필요하다. tetracycline은 경구용 피임제의 효과를 떨어뜨린다.

Bacterial resistance

tetracycline에 대한 내성은 서서히 증가되고 있는 추세이며 단순 방광염으로 tetracycline 치료를 받는 환자의 21%에서 보고되고 있다.

Monobactams

aminoglycoside처럼 그람 음성의 aerobic bacteria에 효과적이다. aztreonam은 Pseudomonas, Serratia, E.coli, Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter와 같은 많은 uropathogen에 대해 효과적이며 단순방광염 치료시 단회요법으로 쓰일 수 있다.

Adverse effects

rash(2%), phlebitis(2%), diarrhea(1%)가 나타날 수 있으며 superinfection(5%)은 특히 group D streptococci & staphylococci에 의해 잘 생긴다.

Bacterial resistance

β -lactam antibiotics 중에 β -lactamase에 대해 비교적 안정적이므로 multiple antibiotic resistant G(-) bacteria에 대해 효과적이다. aztreonam과 다른 β -lactam antibiotics와의 cross-resistance가 나타날 수 있다.

참고문헌

1. Davies B, Maesen F. Drug interactions with quinolones. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 5): S1083-90.
2. Ena J, Amador C, Martinez C, Ortiz de la Tabla V. Risk factors for aquisition of urinary tract infections caused by ciprofloxacin resistant E-coli. *J Urol* 1995;153:117
3. Hanno PM. Therapeutic principles of antimicrobial therapy and new antimicrobial agents. *Urol Clin North Am* 1986;13:4
4. Lee M, Sharifi R. Avoiding antibiotic drug interactions. *Infect Urol* 1990;61:160
5. Parson CL. Protodcol for treatment of typical urinary tract infection: criteria for antimicrobial selection. *Urology* 1988; 32(Suppl):2
6. Zinner SH. Clinical use of oral fluoroquinolone antibiotics. *Infect Med* 1993;10:43