



김 지 언

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

## Medical Comorbidities

Ji-Eun Kim, MD, PhD

Department of neurology, School of Medicine, Catholic university of Daegu

A range of medical disorders occurs more frequently in people with epilepsy than in the general population. Common examples include cardiac, gastrointestinal, and respiratory disorders, stroke, dementia, and migraine. The type of comorbidity is an important factor in deciding on the most suitable treatment, including that for acute epileptic seizures and chronic antiepileptic treatment. The association between epilepsy and other conditions can be due to a variety of interacting genetic, biologic, and environmental factors. Co-occurrence of other conditions in a people with epilepsy can complicate diagnosis or have adverse prognostic implications. Management of these conditions may facilitate the treatment of epilepsy. The presence of medical disorders in epilepsy is associated with increased health care needs, poorer health-related quality of life, and premature mortality. Prevention, identification, and adequate treatment of comorbid disorders in epilepsy should be an important part of epilepsy management at all levels of care.

**Key Words:** Comorbidity, Medical disorders, Epilepsy

### 서 론

뇌전증 환자에서 다른 질환을 동반하는 경우가 흔히 있다. 뇌전증 환자에서 우울증, 불안신경증, 정신병, 등과 같은 정신과적 질환이 일반인들보다 2-4배 정도 유병률이 높고, 위장관질환, 뇌혈관질환, 만성피로, 치매, 편두통 등과 같은 내과적, 신경학적 질환은 2-5배 정도 높다.<sup>1-3</sup> (Table 1) 뇌전증 환자에서 동반질환이 있는 경우는 건강관리에 대한 요구가 많고 삶은 질이 저하되며 사망률이 높아지는 등 건강에 대한 최종성고가 좋지 않다.<sup>4</sup> 또한 다른 동반질환이 있는 경우 이 질환이 뇌전증과 연관성이 있을 수 있으며 유전적, 생물학적, 환경적으로 상호 작용을 가질 수도 있다. 뇌전증에 다른 질환이 동반된 경우 진단을 어렵게 만들거나 예후에 좋지 않은 영향을 미칠 수 있고 동반된 질환의 적절한 치료가 뇌전

증 발작조절을 쉽게 하기도 한다.

뇌전증 환자에서 다른 동반질환이 있는 경우 더 자주 건강 관련 요구가 많아지게 되고 건강과 관련된 삶의 질이 저하되며 사망률이 올라갈 수 있으므로 동반질환의 확인과 예방, 적절한 치료가 뇌전증 치료의 중요한 부분 중의 하나다. 여기서는 뇌전증 환자에서 흔히 동반될 수 있는 내과적 질환과 적절한 치료방법에 대하여 알아보하고자 한다.

### 본 론

#### 역학 및 인과관계

최근의 연구에 의하면 뇌전증 환자에서 혈관질환(뇌졸중, 심근경색, 말초혈관질환, 고지질혈증, 좌심실비대),<sup>5</sup> 편두통,<sup>6</sup> 고혈압,<sup>7</sup> 치매,<sup>8</sup> 뇌종양,<sup>9</sup> 폐쇄성수면무호흡증,<sup>10</sup> 다발성경화증,<sup>11</sup> 골절,<sup>12</sup>의 발생위험이 높다고 한다. 뇌전증과 통계적으로 유의한 관계가 있는 내과적 질환은 원인과 결과로 설명이 된다. 예를 들면 뇌졸중이나 심뇌혈관 위험인자는 뇌전증의 원인질환이 되고 골절은 뇌전증의 결과이다. 편두통과 같은 질환은 뇌전증과 공통의 병리학적 기전을 가지고 어떤 질환

Ji-Eun Kim, M.D., Ph.D.

Department of neurology, School of Medicine, Catholic university of Daegu, 33 Duryugongwon-ro 17 gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea  
TEL: +82-53-650-4268, FAX: +82-53-654-9786  
E-mail: jekim2@cu.ac.kr

**Table 1.** Comparison of prevalence of somatic conditions in people with and without epilepsy in different epidemiologic studies

	GPRD (Gaitatzis et al., 2004a)	CHS (Tellez-Zenteno et al., 2005)	NPHS (Tellez-Zenteno et al., 2005)	EPIC (Ottman et al., 2011)	NHIS (Strine et al., 2005)	BRFSS (Kobau et al., 2008)a	CHIS (Elliott et al., 2009)a,b
	GP recorded diagnoses (United Kingdom)	Door-to-door survey (Canada)	Door-to-door survey (Canada)	Postal survey (U.S.A.)	Survey with face-to-face interviews (U.S.A.)	Telephone survey (U.S.A.)	Telephone survey (U.S.A.)
	PR	PR	PR	PR	Adjusted OR	% in people with active epilepsy vs. people without epilepsy	% in people with vs. without epilepsy
<b>Neurologic</b>							
Any dementia	6.35 (5.5-7.3)		4.3 (2.7-7.4)				
Alzheimer's disease	8.05 (5.9-11)						
Parkinson's disease	3.2 (2.4-4.2)						
Migraine	1.6 (1.4-1.8)	2.0 (1.7-2.3)	2.6 (2.2-3.0)	1.4 (1.3-1.5)	3.0 (2.3-3.8)c		
Chronic fatigue		4.1 (2.8-5.7)					
<b>Circulatory/vascular</b>							
All stroke	7 (6.4-7.6)	3.9 (2.7-5.3)	4.7 (3.4-6.2)		7.7 (5.1-12)	15.7 (11.3-21.4) vs. 2.4 (2.3-2.6)	9.4 (6.9-12.8) vs. 2.2 (2-2.4)
Hemorrhagic stroke	10.6 (6.5-17)						
Ischemic stroke	7.5 (5.7-9.9)						
TIA	4.9 (4.4-5.5)						
IHD	1.35 (1.2-1.5)						
Heart failure	1.7 (1.4-1.9)						
Congenital heart disease	7.4 (4.6-12)						
Heart disease		2.3 (1.9-2.7)	1.8 (1.4-2.3)		2.5 (1.8-3.4)	8.4 (5.6-11.8) vs. 4.6 (4.3-4.8)	9.7 (7.3-12.9) vs. 6.2 (5.9-6.2)
High blood pressure		1.1 (0.9-1.3)	1.9 (1.7-2.2)	0.99 (0.9-1.1)			28.8 (23.8-34.3) vs. 24.8 (24.2-25.3)
<b>Respiratory</b>							
Chronic bronchitis	1.7 (1.3-2.2)	2.9 (2.0-4.0)d	1.9 (1.3-2.5)d				5.2 (3.6-7.6) vs. 1.9 (1.8-2.1)d
Emphysema	1.3 (0.7-2.3)						
Pneumonia	3.2 (2.7-3.7)						
Asthma	1.3 (1.2-1.4)	1.4 (1.1-1.7)	1.1 (0.8-1.3)	1.3 (1.1-1.4)	1.8 (1.4-2.4)	20.3 (15.3-26.4) vs. 8.2 (7.8-8.6)	21.9 (18.2-26.2) vs. 12.6 (12.1-13.1)
<b>Gastrointestinal</b>							
Peptic ulcers	1.9 (1.5-2.4)	2.5 (2.0-3.2)	2.7 (2.1-3.4)				
GI bleed	3.4 (2.8-4.1)						
Upper GI bleed	4.3 (3.4-5.5)						
Lower GI bleed	2.2 (1.4-3.2)						
Unspecified GI bleed	2.8 (1.8-4.6)						
Bowel disorders (Crohn's/colitis)		2.0 (1.4-2.7)	3.3 (2.4-4.3)				

Source: Gaitatzis A. et al. *Epilepsia*, 2012;53:1282-1293.

들은 뇌전증과 관계가 별로 없어 보이는 질환들도 있다. 만성 기관지염과 뇌전증의 관계는 흡연으로 설명이 된다. 흡연

은 뇌졸중 및 암의 위험인자이고 뇌졸중 및 암으로 인하여 뇌전증의 원인이 된다. 알츠하이머 치매가 나이 많은 뇌전증

환자보다 젊은 뇌전증환자에서 유병률이 높으며 이러한 현상은 다른 치매환자나 퇴행성 뇌전증환자에서도 비슷하다. 알쯔하이머 치매환자에서 비유발성 발작의 연관성은 6배 많다. 이러한 이유는 뇌전증으로 인한 뇌의 기저 손상으로 인하여 일찍 심한 치매가 발생하는 것으로 추정된다. 파킨슨병은 뇌전증환자에서 발생률이 3배 정도 높다. 두 질환의 경우 이환 되는 중추신경계 부위가 다르므로 연관성을 설명하기가 어려운데, 파킨슨병의 진단은 임상적으로 진단하므로 일차진료기관에서 진단하기에는 파킨슨병의 진단이 포괄적일 수 있고 뇌혈관질환과 치매는 파킨슨증의 위험인자가 되므로 이러한 유병률의 증가를 일부 설명할 수 있을 것 같다. 최근 약물저항성 측두엽뇌전증 환자를 대상으로 연구한 결과 기저핵의 도파민 흡수가 저하되어 있다는 보고가 있다.<sup>13</sup> 위장관출혈은 뇌전증환자에서 약 3배정도 높고 위궤양은 2

배정도 많이 발생한다. 가능한 설명은 아스피린을 포함한 진통제 사용과 음주가 주요위험인자로 판단된다. 그리고 허혈성 심뇌혈관질환의 예방에 아스피린을 포함한 혈소판응집억제제의 사용이 뇌전증환자에서 더 많고, 알코올 의존성도 뇌전증환자에서 더 많은 것이 원인이 될 수 있겠다. 항경련제와 위장관출혈과의 관계는 알려져 있지 않다. 허혈성 심장질환은 뇌전증환자에서 1.3배, 심부전은 1.6배, 선천성심장이상은 7.3배 높게 발생한다. 뇌전증 발작이 일시적으로 심장기능에 영향을 줄 수 있고, 몇몇 항경련제는 심장기능에 영향을 미치거나 부작용이 있을 수 있어 환자를 치료하는데 있어 복잡성을 더하기도 한다. 또한 심장의 구조적 질환이나 부정맥이 뇌전증발작의 유발인자로 작용할 수도 있다. 심인성 뇌색전증을 포함하여 모든 뇌허혈, 뇌경색은 뇌전증발작을 유발할 수 있다. Rotterdam study (1997)를 통하여 뇌졸

**Table 2.** Pharmacokinetic properties of AEDs of particular interest in the case of hepatic impairment, renal impairment and/or haemodialysis.

	Hepatic metabolism	Plasma protein binding (%)	Dose adjustment in renal impairment (RI)	Dose adjustment in haemodialysis (HD)
BZD	++		=	=
CBZ	++	75	=	=
ESM	++	0	↓25% of dose if Cr<10%	50% can be eliminated in 6 h of HD. Best given after HD
GBP	-	0	Cr>80: = Cr 50-79: 200-600 mg/8 h Cr 30-49: 100-300 mg/8 h Cr 15-29: 300/48 h to 600/24 h Cr<15: 300/48 h to 300/24 h	200-300mg after HD in a single dose or 100-150 mg/day + SD of 125-250 after HD
LEV	+	<10	Cr 50-79: 0.5-1 g/12 h Cr 30-49: 250/750 mg/12 h Cr<30: 250-500 mg/12 h	250-500mg after HD
LTG	++	55	↓dose in moderate and severe RI	20% is eliminated in 4 h of HD. Best given after HD
OXC	++	40	↓50% of dose if Cr<30%	? Avoid in HD due to insufficient data
PB/PRM	++	45	↓ Normal dose	SD
PHT	++	90	=	=
PGB	-	0	Cr>60: = Cr 30-59: 25-100/8 h Cr 15-30: 25-50/8 h Cr<15: 25-75/day (3 intakes)	Single SD of 25-100mg after HD
TGB	++	96	=	=
TPM	+	15	↓50% in moderate and severe RI.	50-100 mg/12 h 50-100mg after HD
VPA	++	90	=	SD may be needed
ZNS	+	40	? Slower dose adjustment	200-400 mg/day after HD SD of 100-200mg the morning before HD

Mainly hepatic metabolism: ++; partly hepatic metabolism: +; extrahepatic metabolism: -; Cr: creatinine clearance in ml/min; (?) no data available, use with caution; = no dose adjustment required; SD: supplementary dose.

Source: Ruiz-Gimenez J et al. Seizure 19 (2010) 375-382.

중의 병력, 위험인자가 뇌전증의 발생위험을 증가시킨다는 것이 밝혀졌다.<sup>5</sup> 또한 심혈관 기능부진으로 발생하는 미만성 뇌관류저하는 뇌전증을 발생시킬 수 있는 뇌 손상(epileptogenic injury)을 일으킬 수 있다. 심장마비와 심폐소생술, 울혈성 심부전, 심근병증, 심인성 속 등에 의해서 허혈성뇌증이 발생할 수 있고 이로 인하여 뇌전증 발작이 발생하거나 뇌전증 역치를 감소시킬 수 있다. 심장질환에 사용하는 대부분의 약제는 치료용량에서는 뇌전증 발작의 위험을 증가시키지 않는다. Digoxin, verapamil, beta-blockers, mexiletine, tocainide, disopyramide, ergonovin, sympathomimetics, lidocaine과 같은 부정맥 약제가 발작을 유발시켰다는 증례보고가 있다. 심장치료에 사용되는 모든 약제는 항경련제와 상호작용이 있는지를 잘 검토하여야 한다. 몇몇 항경련제는 심혈관 부작용을 일으킬 수 있는데, 가장 흔한 심혈관계 부작용은 저혈압과 부정맥 발생이다. 특히 주사제로 고용량을 빨리 줄 때 발생한다. Na-채널 차단제, 특히 carbamazepine(CBZ) 사용 시 증후성 심차단(symptomatic heart block)이 일어날 수 있으므로 주의해야 한다. Lamotrigin(LTG)과 같이 여러 가지 작용기전을 가진 약제들은 아직 심장전도이상과 관련된 내용은 명확히 밝혀져 있지 않다. 심장

질환과 뇌전증은 비교적 흔하며 상당한 이환율과 사망률을 가지는 질환이다. 심장질환이 있는 뇌전증환자는 질환의 진단과 약물상호작용을 주의 깊게 살펴야 한다.

## 동반질환이 있을 때의 항경련제 약물치료

### 1. 심혈관질환

뇌전증발작의 급성기 치료 시 phenytoin(PHT) 정맥주사는 부정맥과 저혈압을 일으킬 수 있으므로 주의해서 사용해야 한다. 특히 심장질환의 병력이 있는 경우는 위험이 높아 지므로 조심하여야 하며 주사속도를 빨리 하면 안 된다. 분당 10mg 이하의 속도를 넘지 말아야 하고 심전도, 혈압 감시장치 하에서 실시하여야 한다.<sup>14</sup> PHT이나 fos-phenytoin 주사는 심한 심질환이 있거나 2-3도 방실차단이 있을 때는 금기이다.<sup>15</sup> Valproic acid(VPA)는 빨리 주사하더라도 심박수, 혈압에 영향 없이 사용할 수 있다.<sup>16</sup> 신약 중 Levetiracetam(LEV)은 아직 자료가 많지는 않으나 주사나 경구로 안전하게 사용할 수 있는 약제이다.<sup>17-19</sup> Benzodiazepin(BZD)은 호흡기능을 조심스럽게 감시하면서 사용할 수 있다. 만성기 항경련제 사용시에는 CBZ, oxcarbazepine(OXC), PHT은 심장

**Table 3.** Recommendations for the use of AEDs in patients with epilepsy and other comorbidities.

	Most recommended AEDs	Less recommended AEDs	AEDs to be avoided
Heart disease	LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS. GBP*	CBZ, OXC, PGB, PHT	-
Lung disease	LEV, LTG, OXC, PGB, TPM, VPA, ZNS. GBP*	CBZ, PHT	BZD, PB, PRM
Hepatic impairment	LEV, OXC, PGB, TPM. GBP*	BZD, CBZ, ESM, PB, PHT, PRM, TGB, ZNS	LTG, VPA
Renal impairment	BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB, VPA	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS	-
Porphyria	LEV, OXC, PGB. GBP*	BZD	CBZ, LTG, PB, PHT, PRM, TGB, TPM, VPA, ZNS
Liver transplantation	LEV, PGB, TPM. GBP*	CBZ, PB, PHT, PRM	VPA
Kidney transplantation	BZD, LTG, VPA	AEDs with renal excretion	-
Bone marrow transplantation	LEV, LTG, TPM. GBP*	-	CBZ, OXC, PB, PRM, VPA
Hypothyroidism	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS. GBP*	OXC, TPM, VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Osteoporosis	BZD, LEV, LTG, PGB, ZNS. GBP*	VPA	CBZ, PB, PHT, PRM
Obesity	TPM, ZNS	CBZ, CLB	GBP, PGB, VPA
HIV	LEV, PGB, TPM. GBP*	BZD, LTG, OXC, VPA, ZNS	CBZ, PB, PHT, PRM
Mental disability	LEV, LTG, OXC, VPA. GBP*	PGB, ZNS	BZD, CBZ, PB, PHT, PRM, TPM
Cognitive impairment	LEV, LTG, PGB. GBP*	CBZ, OXC, VPA, ZNS	BZD, PB, PHT, PRM, TPM
Stroke	LEV, LTG. GBP*	CBZ, OXC, PHT, TPM, VPA	BZD, PB, PRM
Brain tumour	LEV, VPA. GBP*, PGB*, ZNS*	CBZ, LTG, OXC, PHT, TPM	PB, PRM

(\* ) Useful as add-on therapy. (The medications are ordered alphabetically and not necessarily by order of recommendation.)

Source: Gaitatzis A. et al. *Epilepsia*, 2012;53:1282-1293.

질환이 있는 환자에게는 주의하여 사용하여야 한다.<sup>20</sup> Pregablin(PGB)은 좌심실기능이상에 의한 심부전환자에게는 주의하여 사용하여야 한다.<sup>21</sup> 간효소유도 항경련제는 심장질환에 사용하는 약제들과 상호작용 때문에 피하는 것이 좋다.<sup>22</sup> 심장질환이 있는 환자에 가장 추천되는 항경련제는 LEV, LTG, topiramate(TPM), VPA, Zonisamide(ZNM)이며, Gabapentin(GBP)도 추가요법으로 사용할 수 있다.

## 2. 호흡기 질환

Babitrates, BZD, PHT은 호흡을 억제할 수 있어 조심하여 사용하여야 하며, 특히 호흡장애가 있는 뇌전증 환자는 심박수, 호흡수, 산소포화도 감시장치 하에서 사용한다. VPA는 호흡기질환이 있는 환자에서도 안전하게 사용할 수 있고,<sup>23</sup> LEV도 효과적으로 사용할 수 있다.<sup>24</sup> 호흡기질환환자에서 만성적인 항경련제 사용은 호흡억제가 있는 barbiturates, BZD과 같이 호흡억제가 있는 항경련제는 피해야 한다. 간효소유도 항경련제는 theophyline 농도를 감소시키고 theophyline도 CBZ, PHT의 농도를 감소시킬 수 있다.

## 3. 간질환

간기능장애가 있는 경우 간으로 대사되는 항경련제는 영향을 받을 수 있으며 저알부민증과 연관이 될 수 있다. 그러므로 간기능장애가 있는 경우에는 항경련제의 약물대사를 고려하여 약용량을 조절하여야 한다. 그러나 정도의 간기능장애인 경우에는 일반적으로 약용량을 조절할 필요는 없다.<sup>25</sup> 간질환이 있는 환자에서 급성 뇌전증조절을 할 때에는 PB, BZD은 간성흔수를 악화시킬 수 있으므로 피해야 한다. 꼭 필요한 경우에는 용량을 줄여서 사용해야 한다.<sup>26</sup> VPA는 간질환이 있는 환자의 경우 VPA의 간독성이 더 잘 나타날 수 있으므로 사용금지이다.<sup>27</sup> PHT은 단백질 결합이 높음 이므로 간질환환자에서 저알부민증이 있는 경우 자유형 PHT분율이 높아져 독성이 잘 나타나므로 주의해서 사용해야 한다.<sup>28</sup> 간질환이 있는 뇌전증환자에서 우선적으로 추천하는 항경련제는 LEV이다.<sup>29</sup> 간질환환자에서 만성적인 항경련제 사용은 단백질 결합이 적고 간에서 대사되지 않은 GBP, LEV, OXC, PGB, TPM를 추천한다.<sup>30</sup> 그러나 심한 간질환의 경우 신 기능장애가 잘 동반되므로 이러한 경우 항경련제의 용량을 감량하여 사용하여야 한다. 심한 간질환의 경우 LEV는 일반 용량의 50%, TPM는 30%까지 감량할 것을 제안한다.<sup>31</sup> OXC는 단백질결합이 적고 CBZ에 비하여 간효소 유도도 적다. BZD, CBZ, ethosuximide(ESM), Phenobarbital

(PB), PHT, primidone(PRM), tiagabine(TGB), ZNM는 감시하에 사용할 수 있다. LTG, VPA는 추천되지 않는다.<sup>28</sup>

## 4. 신장질환

신장질환이 있는 환자에서는 항경련제 중 신장에서 대사되는 약제는 반감기가 길어지고 사구체 투과율과 세뇨관 분비가 감소하면서 혈중농도가 증가한다.<sup>32</sup> 이러한 이유로 LEV는 급성기 치료로 추천되지 않는다.<sup>33</sup> GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNM는 어느 정도는 신장에서 배설되므로 절대적으로 금기는 아니나 용량을 적정해서 사용해야 하고 독성이 나타나지 주의 깊게 살펴야 한다. 또한 혈액투석 후에는 항경련제의 혈중농도가 변하므로 보조적 항경련제 투여가 필요할 수도 있다. 혈액투석에 가장 민감한 항경련제는 수용성 제제로 단백질결합이 낮고 분포량(volume of distribution)이 적은 약제이다.<sup>34</sup> 신결석이 있는 경우에는 ZNM, TPM는 피해야 한다.<sup>35,36</sup> 신장질환, 혈액투석 환자에서 가장 추천하는 약제는 간에서 주로 대사되는 BZD, CBZ, ESM, PHT, TGB, VPA이다.<sup>34</sup>

## 5. 포피린증(Porphyrria)

간의 헴(haem)생성을 유도하는 간효소유도 항경련제는 포피린증의 증상을 악화할 수 있으므로 CBZ, PB, PHT, PRM, TPM, VPA, ZNM는 피해야 한다. LTG, TGB도 실험실 연구에서 포피린 생성을 한다는 보고가 있다.<sup>37</sup> 간효소를 유도하지 않는 GBP, LEV, PGB이 추천된다. 만약 주사제가 필요하다면 LEV가 추천된다. 뇌전증중첩증의 경우 magnesium sulphate, BZD을 사용한 보고가 있다.<sup>38</sup>

## 6. 장기 이식

장기이식을 받은 환자에서 우선적으로 고려해야 되는 것은 간이나 신장을 이식 받은 환자에서 간, 신장의 기능이 남아있는가, 항경련제와 면역억제제의 약물상호작용은 있는가, 항경련제의 부작용이 이식된 장기에 부정적인 영향을 줄 수 있는가 하는 것이다. 이러한 것을 고려할 때 간이식환자에게는 GBP, LEV, PGB, TPM, 신장이식환자에게는 BZD, LTG, VPA, 골수이식환자에게는 GBP, LEV, LTG, TPM가 적절하다고 판단된다.<sup>39-41</sup>

## 7. 갑상선 질환

간효소유도 항경련제는 갑상선 호르몬의 대사에 영향을

미쳐 thyroxin을 감소시킨다. 대부분에서 건강한 사람에게는 임상적으로 문제가 되지 않고 항경련제를 중단하면 정상으로 돌아온다. 갑상선 기능저하가 있는 환자에서는 호르몬을 투여하여야 한다.<sup>42,43</sup> VPA는 TSH의 농도를 올릴 수 있다.<sup>44</sup> 아직 자료는 부족하지만 중등도의 간효소 유도작용이 있는 OXC, TPM는 갑상선 호르몬에 조금 영향을 주지만 간효소 유도작용이 없는 항경련제는 갑상선 호르몬에 영향이 없다.<sup>45</sup>

## 8. 대사성 질환

### 1) 항경련제와 골대사

간효소 유도작용이 있는 항경련제와 PHT은 비타민 D대사를 촉진시켜 골대사가 증가한다.<sup>46</sup> VPA는 골생성세포의 기능을 억제한다. LEV, LTG는 골대사에 유의한 영향이 없는 것으로 알려져 있으나 한 대조연구에서 간효소 유도작용이 있는 항경련제나 유도작용이 없는 항경련제나 모두 골다공증의 독립적 위험인자라는 보고가 있다.<sup>47</sup>

### 2) 항경련제와 비만

CBZ, CLB, GBP, PGB, VPA는 체중증가와 관련이 있고 TPM, ZNM는 체중감소가 있으며 나머지는 체중과 특별한 관련이 없다.<sup>48</sup> 일부의 연구에서 VPA 사용 시 가역적인 인슐린 저항성을 가지면서 체중증가가 되었다는 보고가 있다.<sup>49</sup>

## 9. 감염질환

항경련제와 항감염제를 같이 사용할 때 특히 결핵과 신경낭미충증과 같은 만성 감염의 치료 시에는 약제 상호작용을 고려해야 한다. 신경낭미충증 치료에 사용하는 praziquantel, albendazole은 간효소유도 항경련제와 사용 시 혈중농도가 50%까지 감소될 수 있다. 결핵의 치료 시에 isoniazid는 CBZ, PHT, VPA의 대사를 억제하여 쉽게 독성을 유발시킬 수 있다. 역으로 rifampicin은 CBZ, LTG, PB, PHT, VPA의 농도를 줄일 수 있다.<sup>22</sup> HIV감염 시 항retrovirus제제를 사용하는 경우는 약제 상호작용을 고려해야 한다. 간에서 대사되지 않는 약제를 우선 추천하며 가장 적당한 약제는 LEV, PGB, TPM이며 GBP은 이차약으로 추천된다.<sup>50</sup>

## 10. 뇌혈관질환

일반적으로 BZD, CBZ, PHT, PB, VPA와 같은 일반적 항경련제는 뇌혈관질환 환자에 잘 추천되지 않는다. 뇌혈관질환

환자의 기능적 회복이 늦어진다는 보고가 있고 아스피린이나 항응고제와 상호작용이 문제가 되기 때문이다.<sup>22,51,52</sup> 그럼에도 불구하고 뇌졸중 환자의 급성기에 PHT, VPA 주사제 사용은 유용하다. GBP, LEV, LTG, OXC, TPM는 항혈소판응집억제제나 항응고제와 상호작용이 없고 뇌혈관질환 환자의 기능적 회복에도 영향이 없다. GBP, LEV는 뇌혈관질환 환자에 안전하고 효과적이다.<sup>53-55</sup> LTG, GBP이 뇌혈관질환 환자에 CBZ보다 좀 더 효과적이라는 연구가 있다.<sup>56</sup>

## 결론

뇌전증환자에서 항경련제의 선택에 가장 중요한 인자는 경련발작의 종류 또는 뇌전증증후군이다. 뇌전증 환자에서 뇌전증 뿐만 아니라 다른 질환을 동반하는 경우가 있다. 내과적 질환이 동반되는 경우 동반질환을 고려하여 가장 적절한 항경련제를 선택하는 것 또한 중요하다. 아직까지 내과적 동반질환이 있을 때 연구된 자료의 신빙성이 높지 않고 임상 연구도 많지 않으므로 향후 더 많은 연구가 필요하다.

## References

- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 207-220.
- Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, Sander JW. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004;45:1613-1622.
- Tellez-Zenteno JF, Matijevec S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005;46:1955-1962.
- Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 2001;54:661-674.
- Li X, Breteler MM, de Bruyne MC, et. Al. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1997;38:1216.
- Ottman, R, Ripton RB. Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology* 1994;44:2015-2110.
- Ng SK, Hauser WA, Brust JC, Susser M. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1993;43:425-8.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokman E, Rocca WA. Dementia and adult onset unprovoked seizures. *Neurology* 1996;46:727-730.
- Fosgren L, Nystrom L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsia Res* 1990;6:66-81.,
- Chihorek AM, Abou-Khalil B, Malow BA. Obstructive sleep

- apnea is associated with seizure occurrence in older adults with epilepsy. *Neurology* 2007;69:1823-7.
11. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, et al. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255:581.
  12. Annegers JF, Melton LJ, Sun CA, Hauser WA. Risk of age-related fractures in patients with unprovoked seizures. *Epilepsia* 1989;30:348-355.
  13. Bouilleret V, Semah F, Chassoux F, Mantzarides M, Biraben A, Trebossen R, et al. Basal ganglia involvement in temporal lobe epilepsy: a functional and morphology study. *Neurology* 2008;70:177-184.
  14. Donovan PJ, Cline D. Phenytoin administration by constant intravenous infusion: selective rates of administration. *Ann Emerg Med* 1991;20:139-42.
  15. Adams BD, Buckley NH, Kim JY, et al. Fosphenytoin may cause hemodynamically unstable bradydysrhythmias. *J Emerg Med* 2006;30:75-9.
  16. Agarwal P, Kumar N, Chandra R, et al. Randomized study of intravenous valproate and phenytoin in status epilepticus. *Seizure* 2007;16:527-32.
  17. Ramael S, Daoust A, Otolu C, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47:1128-35.
  18. Hulshoven R, Rosillon D, Bridson WE, et al. Effect of levetiracetam on cardiac repolarization in healthy subjects: a single-dose, randomized, placebo- and active-controlled, four-way crossover study. *Clin Ther* 2008;30:260-70.
  19. Nau KM, Divertie GD, Valentino AK, et al. Safety and efficacy of levetiracetam for critically ill patients with seizures. *Neurocrit Care* 2009;11(1):34-7.
  20. Kaul S, Meena AK, Murthy JM. Carbamazepine induced bradycardia. *Neuro India* 2000;48(4):403-4.
  21. Murphy N, Mockler K, Ryder M, et al. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J Card Fail* 2007;13:227-9.
  22. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-81.
  23. Mehta V, Singhi P, Singhi S. Intravenous sodium valproate versus diazepam infusion for the control of refractory status epilepticus in children: a randomized controlled trial. *J Child Neurol* 2007;22:1191-7.
  24. Di Bonaventura C, Mari F, Fattouch J, et al. Use of Levetiracetam in treating epilepsy associated with other medical conditions. *Acta Neurol Scand* 2006;113:82-6.
  25. Shet RD. Metabolic concerns associated with antiepileptics medications. *Neurology* 2004;63:S24-9.
  26. Ochs HR, Greenblatt DJ, Eckardt B, et al. Repeated diazepam dosing in cirrhotic patients: cumulation and sedation. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:471-6.
  27. Gopaul S, Farrell K, Abbot F. Effects of age and polytherapy, risk factors of valproic acid (VPA) hepatotoxicity, on the excretion of thiol conjugates of (e)-2,4-dieneVPA in people with epilepsy taking VPA. *Epilepsia* 2003;44(3):322-8.
  28. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15:156-64.
  29. Blio L, Meo R, de Leva MF, et al. Levetiracetam in patients with epilepsy and chronic liver disease: observations in a case series. *Clin Neuropharmacol* 2008;31(4):221-5.
  30. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15:156-64.
  31. Brockmoller J, Thomsen T, Wittstock M, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:529-41.
  32. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:645-87.
  33. Vulliamoz S, Iwanowski P, Landis T, et al. Levetiracetam accumulation in renal failure causing myoclonic encephalopathy with triphasic waves. *Seizure* 2000;18:376-8.
  34. Israni RK, Kasbekar N, Haynes K, et al. Use of antiepileptic drugs in patients with kidney disease. *Sem Dialysis* 2006;19:408-16.
  35. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opin Drug Saf* 2007;6(5 (September)):547-57.
  36. Faught E. Review of United States and European clinical trials of Zonisamide in the treatment of refractory partial-onset seizures. *Seizure* 2004;135:S59-65.
  37. Hahn M, Gildemeister OS, Krauss GL, et al. Effects of new anticonvulsant medications on porphyrin synthesis in cultured liver cells: potential implications for patients with acute porphyria. *Neurology* 1997;49:97-106.
  38. Zaatreh MM. Levetiracetam in porphyria status epilepticus: a case report. *Clin Neuropharmacol* 2005;28:243-4.
  39. Glass GA, Stankiewicz J, Mithoefer A. Levetiracetam for seizures after liver transplantation. *Neurology* 2005;64:1084-5.
  40. Bjornson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2008;118:281-90.
  41. Focosi D, Kast RE, Benedetti E, et al. Phenobarbital-associated bone marrow aplasia: a case report and review of the literature. *Acta Haematol* 2008;119:18-21.
  42. Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand* 2007;116:317-21.
  43. Ericsson UB, Bjerre I, Forsgren M, et al. Thyroglobulin and thyroid hormones in patients on long-term treatment with phenytoin, carbamazepine, and Valproic acid. *Epilepsia* 1985;26:594-6.
  44. Vainionpa a LK, Mikkonen K, Rattya J, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after

- withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004;45:197-203.
45. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:246-55.
46. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586-93.
47. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al., Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008;71:723-30.
48. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy. A review. *Epilepsia* 2007;48:S42-5.
49. Luef G, Abraham I, Hoppichler F, et al. Increase in postprandial serum insulin levels in epileptic patients with valproic acid therapy. *Metabolism* 2002;51:1274-8.
50. Bhigjee AI, Rosemberg S. Optimizing therapy of seizures in patients with HIV and cysticercosis. *Neurology* 2006;67:S19-22.
51. Goldstein B. Common drugs may influence motor recovery after stroke. *Neurology* 1995;45:865-71.
52. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2005;36:583-7.
53. Alvarez-Sabin J, Montaner J, Padro L, et al. Gabapentin in late-onset poststroke seizures. *Neurology* 2002;59:1991-3.
54. Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, et al. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav* 2008;13:542-4.
55. Belcastro V, Costa C, Galletti F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res* 2008;82:223-6 (Epub 2008 September 30).
56. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, et al. New onset geriatric epilepsy. A randomized study of Gabapentin, Lamotrigine, and Carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868-73.