



김 동 욱

건국대학교 의학전문대학원 신경과학교실

Adverse Effects of Antiepileptic Drugs

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine

More than 150 years after bromide was introduced as the first antiepileptic drug, adverse effects remain a leading cause of treatment failure and a major determinant of impaired health-related quality of life in people with epilepsy. Adverse effects can develop acutely or many years after starting treatment and can affect any organ or structure. In the past two decades, many efforts have been made to reduce the burden of antiepileptic drug toxicity. Several methods to screen and quantify adverse effects have been developed. Patient profiles associated with increased risk of specific adverse effects have been uncovered through advances in the areas of epidemiology and pharmacogenomics. Several new-generation antiepileptic drugs with improved tolerability profiles and reduce potential for drug interaction have been added to the therapeutic option. Overall, these advances have been expanded the opportunities to tailor treatment with antiepileptic drugs, to enhance effectiveness and minimize the risk of toxic effects.

Key Words: Epilepsy, Antiepileptic drug, Adverse effect

서 론

약물과 관련된 부작용은 항뇌전증약물 치료 실패의 가장 흔한 원인이다. 일반적으로 항뇌전증약물 치료를 시작하는 환자의 약 25%는 부작용으로 약물을 중단하고, 많은 환자들이 부작용 때문에 약물을 충분한 용량을 사용하지 못하는 원인이 되며, 또한 약물 순응도 저하의 원인이 된다. 약물 부작용은 뇌전증 환자의 약물 치료가 시작된 직후부터 알려져 왔으나 약물 부작용을 적절히 분류하고 치료를 시작하려는 시도는 최근에서야 시작되었다. 최근 항뇌전증약물의 사용과 관련된 부작용에 대한 연구가 활발하게 이루어지기 시작했으며 이에 따라 부작용을 최소화한 항뇌전증약물의 발견, 약물의 부작용을 최소화하는 약물 사용법의 개발에 대한 노력이 이루어지고 있으며, 궁극적으로 보다 효율적인 약물 치료

가 가능해 질 수 있을 것이다.^{1,2}

부작용의 정의, 평가 및 유형별

WHO는 약물 사용의 부작용을 “약물에 대한 의도되지 않은 해로운 반응, 예방적, 진단적, 혹은 질환의 치료 목적으로 일반적으로 사용되는 용량에서 발생하는 것”으로 정의한다. 부작용(adverse effect)은 이상반응(adverse event)과 구분되어 사용되어야 하며, 이상반응은 약물 사용시 발생하는 의도되지 않은 모든 반응을 뜻하며 반드시 사용된 약물과 관련성이 있어야 하는 것은 아니다. 이상반응은 무작위배정연구 등을 비롯한 임상연구에서 위약군과의 대조를 위해 흔히 사용된다.

특정 항뇌전증약물 사용과 관련된 부작용의 빈도는 연구 대상의 특성과 분석방법에 따라 다르다. 비구조화된 개방형 질문을 통한 빈도연구는 항뇌전증약물 사용과 관련된 부작용의 빈도를 과소평가할 수 있으며, 반대로 설문지 등을 통한 스크리닝 방법은 부작용의 빈도를 과대평가할 수 있다. 난치성 뇌전증 환자를 대상으로 한 연구에서는 설문지를 통

Dong Wook Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Konkuk University School of Medicine,
120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea
TEL: +82-2-2030-7592 FAX: +82-2-2030-7460
E-mail: drdongwkim@gmail.com

Table 1. Methods for screening adverse effects of antiepileptic drugs

	Scope	Form of administration	Description	Estimated time of completion
Children				
Hague Side Effects Scale (HASES)	To measure parents' perception of adverse effects of antiepileptic drugs in children with epilepsy	Parent completed	20 items assessing the frequency of the most common adverse effects of antiepileptic drugs during the previous 3 months, using a four-point Likert scale; item ratings can be summarized into two subscales and a total score; total scores range from 20 to 80, with higher scores indicating a greater burden of adverse effects	5 min
Pediatric Epilepsy Side-Effects Questionnaire (PESQ)	To measure patients' or parents' perception of adverse effects of antiepileptic drugs in children with epilepsy	Patient completed or parent completed	44 items assessing frequency of the most common adverse effects of antiepileptic drugs, using a six-point Likert scale; item ratings can be added to obtain a total score of 0-220, higher scores indicating more toxic effects	10 min
Adults				
Veterans Administration systemic toxicity rating scale	To quantify impairment or change in physical status in patients starting an antiepileptic drug, exclusively in the setting of a clinical trial	Clinician completed	Eight major items assessing presence or absence of systemic adverse effects of antiepileptic drugs; in four items, a positive answer requires completion of additional items investigating the severity of specific signs or symptoms; all items are assigned a score (0-50) that is weighted on the importance of the adverse effects and the likelihood that the drug regimen would be discontinued; item ratings are added to calculate a total score, with scores ≥ 50 indicating that adverse effects are sufficiently serious to warrant discontinuation of the antiepileptic drug	10 min
Veterans Administration neurotoxicity rating scale	To quantify impairment or change in neurological status in patients starting an antiepileptic drug, exclusively in the setting of a clinical trial	Clinician completed	11 items assessing severity of common neurotoxic adverse effects of antiepileptic drugs; items are assigned a score (0-50) that is weighted on the importance of the adverse effects and the likelihood that the drug regimen would be discontinued; item ratings are added to calculate a total score, with scores ≥ 50 indicating that adverse effects are sufficiently serious to warrant discontinuation of the antiepileptic drug	10 min
Adverse Event Profile (AEP)	To measure patients' perception of adverse effects of antiepileptic drugs	Self-completed	19 items assessing the frequency of the most common adverse effects of antiepileptic drugs during the previous 4 weeks, using a four-point Likert scale; item ratings can be added to obtain a total score of 19-76, higher scores indicating a greater burden of adverse effects	5 min
A-B Neuropsychological Assessment Scale (ABNAS)	To measure patients' perception of cognitive adverse effects of antiepileptic drugs	Self-completed	24 items assessing severity of common cognitive adverse effects of antiepileptic drugs, using a four-point Likert scale; item ratings can be summarized into six subscales and a total score; total scores range from 0 to 72, higher scores indicating more severe drug-related cognitive dysfunction	5 min
Portland Neurotoxicity Scale (PNS)	To measure neurotoxicity complaints in patients on antiepileptic treatment	Self-completed	15 items investigating the severity of common neurotoxic adverse effects of antiepileptic drugs during the past few weeks, using a nine-point line scale; individual ratings can be summarized into two subscales or a total score; total scores range from 15 to 135, higher scores indicating more severe neurotoxicity	5 min
Side effects in AED treatment (SIDAED)	To measure patients' complaints possibly related to antiepileptic treatment	Self-completed	46 items assessing severity of complaints possibly related to antiepileptic treatment, using a four-point Likert scale; the duration of every complaint is also scored; severity ratings can be summarized into ten categories and a total score; total scores are between 0 and 230, higher scores indicating more severe toxic effects	10 min

한 스크리닝 방법을 통하였을 때 개방형 질문을 통한 경우보다 3배가량 높은 약물 사용과 관련된 부작용의 빈도가 보고되었다.³ 일반적으로 개방형 설문지를 통한 연구에서는 부작용의 빈도가 10-40% 정도, 구조화된 설문지를 통한 연구에서는 60-90% 정도로 부작용이 보고된다.

현재 임상에서 이용가능한 구조화된 설문지는 Table 1에 정리되어 있고, 일부 설문지는 소아환자에서도 사용이 가능하다. 이러한 설문지는 연구의 주안점, 설문에 소요되는 시간 등에서 차이가 많이 나므로 설문의 목적에 따라 적절히 선택하는 것이 필요하다.

부작용의 분류

약물사용과 관련된 부작용은 빈도, 부작용의 심한 정도, 병태생리학적 기전, 영향을 받는 장기의 종류 등에 따라 분류할 수 있으나, 이 중설에서는 WHO 방식으로 약물 사용과 관련된 부작용을 5가지로 분류법에 따라 부작용을 분류하기로 한다(Table 2).⁴ WHO 분류법에 따르면 약물 부작용은 급성, 알려진 약물의 효과와 관련된 부작용(A형), 특발성(idiopathic) 부작용(B형), 만성 부작용(C형), 지연성 부작용(D형), 약물 상호작용과 관련된 부작용(E형)으로 나눌 수 있다. 그러나 이러한 분류도 적용이 명확하지 않은 경우가 있다. 예를 들어 topiramate 사용과 관련된 단어선택 어려움(word-finding difficulty) 같은 경우 A형 부작용으로 분류되어 있으나, 약물 사용과 관련되어 지연성으로 나타나는 경우도 있다.

A형 부작용

A형 부작용은 약물의 알려진 기전에 의한 부작용이며, 일반적으로 약물 사용 초기 혹은 약물 용량을 증량함에 따라 발생하여 약물을 감량하거나 중단하면 사라진다. 항뇌전증 약물 사용과 관련된 대표적인 A형 부작용은 졸림, 피로감, 어지러움증, 실조 등 중추신경계 부작용이며, 정도의 차이는 있으나 대부분의 항뇌전증 약물이 A형 부작용이 있다(Table 2).

졸림의 부작용은 phenobarbital, primidone, benzodiazepine 과 같은 고전적 항뇌전증약물에서 흔하고 중요한 부작용이었으며, 현훈, 실조, 보행장애 같은 평형기관에 대한 부작용 또한 고전적 항뇌전증약물 중 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone, benzodiazepine 등에서 흔

한 부작용이다. 새로운 항뇌전증약물도 중추신경계 부작용이 발생하여, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, zonisamide등을 대상으로 한 무작위위약대조군연구의 메타분석에서는 용량에 상관없이 새로운 항뇌전증약물 사용 시에도 위약군에 비해 3배 정도의 A형 부작용의 빈도가 보도되었다.⁵

기억력저하와 같은 인지기능저하 문제는 항뇌전증약물 단 일치료 환자의 48%까지 보고되었다.⁶ 하지만 이러한 인지기능저하는 항뇌전증약물과의 관련성 혹은 기저질환의 종류, 뇌전증의 지속기간, 종류, 경련의 빈도나 강도 등과 관련될 수 있다. 고전적 항뇌전증약물중 barbiturate 계열과 benzodiazepine 계통의 약물이 이러한 부작용이 심하며 특히 항뇌전증약물의 복합치료시 빈도가 급격히 증가한다.⁷

B형 부작용

특발성 부작용으로 불리는 B형 부작용은 알려진 약물의 작용기전으로 설명할 수 없고, 감수성이 있는 개인에게서 약물의 용량에 상관없이 나타나는 부작용으로 정의할 수 있다. 약물 차제 혹은 약물의 대사체에 의한 직접적인 세포공격 혹은 면역작용과 관련된 과민반응에 의해 발생하는 것으로 생각된다. B형 부작용은 A형 부작용에 비해 드물게 발생하며 대개 약물 사용 후 초기 몇 주 내에 발생하여 약물 중단시 회복된다. 그러나 부작용의 인지가 늦어질 경우 심각한 질병의 이환이나 사망을 유발할 수 있다.

항뇌전증약물의 사용과 관련된 가장 흔한 B형부작용은 피부발진이며 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine 과 같은 약물을 사용한 환자의 5-17%에서 보고된다. 이러한 부작용은 간혹 DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptom) 증후군이나 Stevens-Johnson 증후군과 같은 심각한 증상을 유발할 수 있다. 피부발진이 생기는 위험인자로는 유전적 소인, 소아이거나 노인, 이전에 피부발진의 병력, 초기 높은 용량 및 빠른 약물 증량, 동반된 면역질환 등이 있다.⁸

유전적 소인과 관련하여서 HLA-B*1502 유전형을 가지고 있는 환자에서 carbamazepine과 관련된 Stevens-Johnson 증후군이나 독성진피괴사와 같은 부작용이 발생할 가능성이 높으며 이러한 유전적 아형은 특히 중국 한족을 비롯한 아시아인에서 흔하다고 알려져 있다.⁹ 또한 최근 HLA-A*3101 유전적 아형을 가진 경우에도 carbamazepine과 관련된 다양한 피부발진의 위험성이 높아진다고 알려져 있다.¹⁰ 일부 항뇌

Table 2. Adverse effects of antiepileptic drugs based on a modified version of the WHO classification

	Description	Examples	Prevention	Management
Type A	Related to the known mechanism of action of the drug; common (1-10%) or very common (>10%); acute; dependent on dose or serum concentration; predictable; reversible	Drowsiness, lethargy, tiredness, fatigue, insomnia; dizziness, unsteadiness, vertigo, imbalance, ataxia, diplopia, tremor; cognitive impairment; irritability, aggressive behavior, depression; gastrointestinal symptoms; hyponatremia; paresthesias	Select an antiepileptic drug with a profile of tolerability suitable to the characteristics and preferences of the patient; start at low doses; up-titrate gradually; target the lowest effective maintenance dose	Reduce dose; modify the dosing scheme; discontinue antiepileptic drug if measures to prevent or ameliorate toxicity are ineffective
Type B	Related to the individual vulnerability (immunological, genetic, or other mechanism); uncommon (0.1-1%) or rare (<0.1%); develop during the first few weeks of treatment; unpredictable; high morbidity and mortality; reversible	Skin rashes, severe mucocutaneous reactions (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome); aplastic anemia, agranulocytosis; hepatotoxic effects, pancreatitis; angle closure glaucoma; aseptic meningitis	Avoid (or use very cautiously) specific antiepileptic drugs in high-risk groups; start at low doses; up-titrate gradually	Discontinue antiepileptic drug promptly; symptomatic or supportive management; substitute antiepileptic drug with least risk for cross-reactivity reactions or worsening of underlying condition
Type C	Related to the cumulative dose of the drug; common (1-10%); chronic; mostly reversible	Decreased bone mineral density; weight gain, weight loss; folate deficiency; connective tissue disorders; hirsutism, gingival hypertrophy; alopecia; visual field loss	Select an antiepileptic drug with a tolerability profile suitable to the characteristics and preferences of the patient	Symptomatic or replacement treatment (eg, calcium, vitamin D, folic acid) as needed; discontinuation of antiepileptic drug if required
Type D	Related to prenatal exposure to the drug (eg, teratogenesis) or carcinogenesis; uncommon (0.1-1%); delayed; dose dependent; irreversible	Birth defects; neurodevelopmental delay in the offspring; pseudolymphoma	If possible, avoid valproate, phenobarbital, and polytherapy in women of childbearing potential; aim at low-risk monotherapies at the lowest effective dose before pregnancy; avoid discontinuation or major treatment changes during pregnancy	..
Type E	Adverse drug interactions; common (1-10%); predictable; reversible	Increased risk of skin rash after adding lamotrigine to valproate; reduced seizure control after adding the combined contraceptive pill to lamotrigine; reduced effectiveness of warfarin after adding carbamazepine; increased risk for CNS neurotoxicity after combination of sodium-channel-blocking antiepileptic drugs	Avoid unnecessary polytherapy; choose concurrent drugs with low potential for adverse drug interactions	Adjust doses according to clinical response and, if necessary, drug concentrations in serum

전증약물은 치명적인 혈액학적 이상을 유발할 수 있다. Felbamate인 경우 100만 명당 127명의 빈도로 재생불량성빈혈과 관련되며, 100만 명당 2명의 빈도인 일반인에 비해 유의하게 높다고 할 수 있다. 이러한 felbamate 관련 재생불량성빈혈의 위험인자로는 이전의 혈구감소증의 병력, 자가면

역성질환의 병력, 과거 ANA (anti-nuclear antibody) 양성의 병력 등이 있다.¹¹

C형 부작용

C형 부작용은 약물의 축적된 효과에 의한 만성반응이다 (Table 2). C형 부작용은 천천히 진행되기 때문에 부작용의 발생이 점진적인 경우가 많다. 일부 부작용은 약물 중단시 호전되지만, 일부 부작용은 비가역적인 경우가 있다.

항뇌전증약물 사용과 관련된 체중 증가가 가장 대표적인 C형 부작용이며, 체중 증가는 자존감의 저하와 관련되며 약물 순응도 감소 및 약물 복용 중단에 위험성이 있다. 체중 증가와 관련된 대표적인 약물로는 valproic acid, gabapentin, pregabalin, vigabatrin, retigabine 이 있으며 carbamazepine 도 간혹 체중 증가와 연관된다. 이와 반대로 topiramate, zonisamide, felbamate, stiripentol, rufinamide 는 체중 감소와 연관된다.¹² 일부 항뇌전증약물은 간대사유도효과에 의해 여러 대사성 부작용과 연관되며 이러한 효과는 심혈관 부작용의 위험성을 높일 수 있다.¹³ 또한 간대사유도효과가 있는 항뇌전증약물은 골대사를 촉진시키며, 골절의 위험성을 높일 수 있고 특히 여성에서 생식기능의 이상을 유발할 수 있다.¹⁴

D형 부작용

약물 복용으로 인한 기형발생 및 중양발생이 D형 부작용에 해당된다(Table 2). 임신 중 특히 임신 후 첫 3개월 내에 항뇌전증약물에 노출되었을 경우 주요선천성기형의 위험률이 2-3 배 높아지는 것으로 알려져 있다. 관련되는 항뇌전증약물의 복합치료는 선천성기형의 위험을 높이며 valproic acid 및 phenobarbital은 carbamazepine, phenytoin, lamotrigine에 비해 위험도가 높다고 알려져 있다.¹⁵ Valproic acid인 경우 선천성 기형의 위험도가 확실히 약물의 높은 용량과 관련되어 있으며 태아의 지능저하와도 관련이 된다고 알려져 있다.¹⁶

항뇌전증약물의 중양발생에 대한 연구는 초기 동물연구에서는 진행되었으나 사람을 대상으로 한 연구 결과는 결론을 내기엔 결과가 불충분하다.¹⁷

E형 부작용

약물 상호작용에 의한 E형 부작용은 다음과 같은 이유로 뇌전증 환자에서 흔하다. 첫째, 대부분의 항뇌전증약물은 약물의 치료유효농도가 낮아 약물대사의 미세한 차이도 약효의 변화나 부작용의 증가가 발생할 수 있다. 둘째, 많은 항뇌

전증약물이 간에서의 대사유도제로 작용한다. 셋째, 상당수의 항뇌전증약물이 간에서 같은 효소에 의해 대사되어 각각의 약물이 다른 약물의 대사에 영향을 줄 수 있다. 이러한 항뇌전증약물 사용과 관련된 E형 부작용은 특히 고전적 항뇌전증약물 사용에서 흔하며 이는 대사유소나 억제효과가 고전적 항뇌전증약물에서 강하기 때문이다. 대사 유도효과가 있는 항뇌전증 약물은 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone이 있으며 이러한 약물은 항생제, 면역억제제, 경구피임약, 정신과약물 그리고 다른 항뇌전증약물의 약물 농도에 영향을 준다. 새로운 항뇌전증약물의 경우 이러한 효과가 비교적 적은 것으로 알려져 있으나 oxcarbazepine이나 topiramate의 경우 다른 약물의 농도에 영향을 주는 것으로 알려져 있다.¹⁸

특정 환자에서의 부작용

소아 환자, 특히 지적 장애를 동반한 소아 환자의 경우 부작용 발생을 평가하기가 힘들지만, 소아 환자들이 항뇌전증 약물의 부작용에 더욱 취약하며 부작용의 양상이 어른에서와 다르게 나타날 수 있다. 특히 소아 환자에서는 barbiturate와 benzodiazepine계의 약물에 의해 과행동 장애, 불면증, 공격성 등의 행동장애로 나타나는 경우가 흔하다.¹⁹ 항뇌전증약물에 의한 B형 과민반응의 빈도가 소아에서 흔하며 valproic acid 제제의 약물을 사용하였을 때 발생하는 심한 간독성은 소아에서 흔히 발생하며 특히 2세 미만의 소아에서 흔하다.²⁰

노인 환자 또한 항뇌전증약물에 의한 부작용이 흔히 발생한다. 이는 나이에 따라 저하되는 신장이나 대사기능의 저하, 신체의 항상성(homeostasis)을 유지하는 기능의 저하, 중추신경계에 작용하는 약물에 대한 민감도가 증가하는 등의 약력학적 혹은 약동학적 특성뿐만 아니라, 노인 환자에서 흔히 동반되는 다른 질환의 존재가 영향을 미친다. 노인 환자도 소아 환자처럼 항뇌전증약물에 의한 B형 과민반응이 더욱 흔히 발생하며, 인지기능저하의 기저질환이 있는 환자에서는 약물에 의한 인지기능저하가 더욱 잘 나타나게 되며, 실조의 부작용으로 인해 넘어짐이나 골절과 같은 근골격계 부작용도 더욱 잘 나타나게 된다.²¹

예방과 치료

항뇌전증약물 부작용을 줄이기 위해서는 예방적 접근, 치

료기간중의 적극적인 관찰, 발생시 신속한 치료 등이 복합적으로 적용되어야 한다.

부작용을 줄이는 첫 번째 단계는 예방이며, 이는 환자의 특성에 맞는 적절한 항뇌전증약물의 선택에서 시작된다. 적극적인 과거 병력의 청취가 중요하며, 정신질환의 과거력이 있는 환자에게는 topiramate나 levetiracetam 같은 항뇌전증약물은 피하는 것이 좋다. 또한 아시안계 환자는 carbamazepine을 피하거나 가능하다면 HLA-B*1502 유전자 검사를 시행하고 약물을 사용하는 것이 필요하다. 약물 사용과 관련된 부작용의 빈도를 줄이기 위해서는 소량의 약물로 시작하여 천천히 증량하는 것이 필요하다. 대부분의 중추신경계부작용은 약물 증량 속도를 낮추면 부작용의 발생빈도를 상당히 줄일 수 있으며 특별성 부작용 또한 저용량부터 시작하여 천천히 증량하는 경우 발생 빈도를 줄일 수 있다. 대부분의 항뇌전증약물 부작용이 용량 의존적이기 때문에 효과가 있는 최소량의 항뇌전증약물을 선택하여 사용하려는 노력이 지속되어야 하며, 특히 새로 진단된 뇌전증 환자에서는 이러한 노력이 더욱 필요하다.

부작용을 줄이는 두 번째 단계는 지속적이고 규칙적인 환자 평가이다. 환자에게 항뇌전증약물의 사용과 관련된 부작용으로 나타날 수 있는 증상에 대해 충분히 인지시키고 지속적으로 환자의 상태를 평가해야 한다. 일부 환자에서는 항뇌전증약물의 혈중 농도를 지속적으로 모니터링 하는 것이 항뇌전증약물의 부작용을 평가하는데 크게 도움이 되기도 하며, 이는 평가가 어려운 소아나 노인 환자에서 더욱 유용하다. 그러나 항뇌전증약물의 혈중 농도는 참고치로서의 의미가 있으며 부작용과 직접적으로 연관되는 것은 아니다.

항뇌전증약물 사용과 관련된 부작용이 실제 발생한 경우 치료는 부작용의 유형에 의해서가 아니고 각 개인의 특성에 따라 이루어져야 한다. 약물의 혈중 농도의 변화에 따른 중추신경계 부작용을 호소하는 환자에서는 소량의 약물을 자주 복용하게 하거나 서방형제제를 복용하게 하는 것이 도움이 될 수 있으며, 부작용의 성향이 다른 약물로 교체하여 사용하는 것을 고려해 볼 수 있다. 경련이 완전히 조절이 되는 경과 중에 약간의 견딜만한 부작용을 호소하는 경우 환자의 항뇌전증약물의 용량을 감량해보는 것을 고려할 수 있다. 그러나 약물난치성 뇌전증 환자의 경우 적극적인 경련의 조절을 위해 항뇌전증약물 사용으로 인한 부작용을 일정 부분 감안하여야 할 필요도 있다. B형 부작용이 발생한 경우 원인이 되는 약물을 즉시 중단하는 것이 필요하다. 단일요법치료를 받고 있는 환자에서는 약물 중단으로 인한 심한 경련이 예방

을 위해 다른 항뇌전증약물을 투여하여야 하며 새로운 약물은 빠른 증량이 가능한 약물로 선택하는 것이 좋다. 방향계(aromatic) 항뇌전증약물(Phenobarbital, primidone, carbamazepine, phenytoin)계통의 약물은 하나의 약물에 과민성인 경우 다른 약물에도 과민성인 경우가 많으며 방향계 항뇌전증약물에 과민성인 경우 lamotrigine에도 과민성일 가능성이 높다.

C형 부작용이 의심되는 경우 병태생리를 이해하고 질환을 가역적으로 호전시킬 수 있는 방법을 찾는 것이 필요하다. 골밀도의 감소는 비타민 D의 공급이 도움이 될 수 있으며, 체중 증가의 부작용이 있는 환자에서 식이 조절이 효과가 불충분할 경우 다른 항뇌전증약물로의 변경을 고려할 수 있다.

결론

최근 수십년 동안 임상기술의 발달과 약물 감시체계의 발달, 그리고 병태생리학적 지식을 발달로 개개인 뇌전증 환자에서의 항뇌전증약물사용과 관련된 부작용의 특성과 기전에 대한 지식을 증가되었다. 임상 의사는 이러한 부작용이 환자의 장기적 치료의 예후에 미치는 영향을 잘 판단하고 개개인의 환자에게 가장 효율적인 치료방법을 제시할 수 있도록 노력하여야 할 것이다.

References

1. Perruca P, Carter J, Vahle V, Gilliam FG. Adverse antiepileptic drug effects: toward a clinically and neurobiologically relevant taxonomy. *Neurology* 2009;72:1223-1229.
2. Perruca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012;11:792-802.
3. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, et al. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:797-804.
4. Perruca P, Meador KJ. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand Suppl* 2005;181:30-35.
5. Sirven JI, Fife TD, Wingerchuk DM, Dratzkowski JF. Second-generation antiepileptic drugs' impact on balance: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2007;82:40-47.
6. Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997;38:353-362.
7. Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neurobiological and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Neuropsychol Rev* 2007;17:413-425.

8. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-1244.
9. Man CB, Kwan P, Baum L. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reaction in Han Chinese. *Epilepsia* 2007;48:1015-1018.
10. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Kubo M, Shirakata Y, Lkezawa Z et al. Genome-wide association study identified HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* 2011;20:1034-1041.
11. Pellock JM, Faught E, Leppik IE, SHinnar S, Supanc ML. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res* 2006;71:89-101.
12. Biotin V. Effect of antiepileptic drugs on body weight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS drugs* 2003;17:781-791.
13. Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010;23:164-169.
14. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, Egberts AC. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology* 2006;66:1318-1324.
15. omson T, Battino D. The management of epilepsy in pregnancy in: Shorvon S, Pedley TA, eds, *The blue books of neurology: the epilepsies 3*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009;241-264.
16. Meador KJ, Bakder GA, Browning N. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: outcomes at age 4-5 years. *Neurology* 2012;78:1207-1214.
17. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Brain* 2005;128:7-17.
18. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:473-481.
19. Kennedy GM, Lhatoo SD. CNS adverse events associated with antiepileptic drugs. *CNS drugs* 2008;22:739760.
20. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-1244.
21. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L, for The UK Lamotrigine Elderly Study Group. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1999;37:81-87.