

# 임신 및 기타 특별한 상황에서 항뇌전증약 치료



문 혜 진

계명대학교 동산병원 신경과

## Antiepileptic drug treatment during pregnancy or special medical settings

Hye-Jin Moon, MD

Department of Neurology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

This review covers targeted special issues in epilepsy, including the management of women with epilepsy, elderly, and cancer patients. Antiepileptic drug (AED) selection for women of childbearing age should take future pregnancies and contraceptive needs into consideration. Given the significant risk of structural and cognitive teratogenesis, valproate is a poor first-choice antiepileptic drug in women of childbearing age, and if valproate is prescribed, it should be kept at the lowest dose needed. Treating epilepsy in special populations requires taking a broad view of patients' health status, including complex treatment regimens and a unique predisposition to adverse events.

### 서 론

여성, 노인, 특별한 질환을 앓고 있는 환자군에게 항뇌전증약(antiepileptic drug, AED) 치료를 고려할 때에는 일반적인 항뇌전증약 치료의 원칙을 준수하는 것 이외에 특별히 더 고려해야 하는 부분이 있다. 본 강의에서는 여성과 노인, 그리고 그 밖의 특별한 내과적 상황에 있는 환자의 뇌전증을 치료할 때 고려해야 할 점을 다루고자 한다.

### 여성

뇌전증 여성은 임신을 꺼려하기도 하지만, AED를 갑자기 중단하거나 감량하여 문제가 되기도 한다.<sup>1</sup> AED와 경구피임약의 상호작용을 알지 못하여 원치 않는 임신이 되는 경우도 있다. 1/3 이상의 여성 뇌전증 환자는 임신이나 피임과 관련

된 이슈를 담당의에게 전혀 듣지 못했다고 보고한다.<sup>2</sup> 여성 뇌전증 환자를 치료할 때 임신과 관련된 여러 가지 이슈는 반드시 고려되어야 하며, 뇌전증이 진단되는 첫 순간부터 이에 대한 설명과 상담(preconceptual counseling)이 이루어져야 한다.

#### 1. Teratogenesis of AEDs

임신 첫 삼분기동안의 AED 노출은 태아의 주기형(major congenital malformation) 발생 위험도를 증가시킨다. 주기형의 대부분은 임신 8-10주 이전에 형성되므로, 임신 전 상담 및 준비가 중요하겠다. 태아의 주기형과 관련된 상담을 할 때, 반드시 설명해야 하는 점은, 건강한 여성에게도 태아의 주기형이 1-3%의 빈도로 발생한다는 것이다. 거의 모든 뇌전증 환자의 임신 레지스트리 연구에서 valproate는 일관되게 높은 주기형 발생과 관련되어 있는 것으로 보고되었는데, 그 빈도는 4.7-13.8%로 알려져 있으며,<sup>3</sup> 용량 의존적으로 발생률이 증가하는 것으로 보인다.<sup>4</sup> 과거에는 AED 병합요법이 단일요법보다 주기형 발생이 증가한다고 생각하였으나, 최근 연구에 의하면 valproate가 포함되지 않은 병합요법의 경우에는 주기형 발생률의 증가가 크지 않아,<sup>5</sup> valproate 대신 levetiracetam이나 lamotrigine과 같은 비교적 안전한 AED의

Hye-Jin Moon

Department of Neurology, Dongsan Medical Center, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea

Cell: +82-10-4877-1703 FAX: +82-53-250-7840

E-mail: Moonhyejin21@gmail.com / moonhyejin@dsmc.or.kr

병합요법도 고려해볼 만하다. 최근 태중에서 valproate에 노출된 아동의 지능이 타 AED에 노출된 경우에 비해 낮고,<sup>6</sup> autism이나 autism spectrum disorder의 발생이 높다<sup>7</sup>는 것이 알려져, 인지적 측면에서도 valproate는 피해야 할 약제로 생각된다.

## 2. 임신 중 뇌전증 발작

임신 중 발작은 태아의 anoxia, heart rate 변화, 임신부의 injury와 관련되어 있고, 뇌전증 산모는 정상인에 비해 10배 가량 mortality가 높다고 알려져 있어, 임신 중 발작의 조절은 중요하다. 임신을 확인했을 당시 이미 태아는 AED에 노출되어 있고, 임신 중 갑작스런 항뇌전증약의 감량, 변경, 중단은 발작의 위험도를 높이기 때문에 임신 확인 후 AED의 감량이 나 변경, 중단은 일반적으로 추천되지 않는다. 대부분(54-80%)의 여성은 임신 중 발작 빈도의 변화를 경험하지 않으며, 약 1/3 미만에서 발작빈도의 증가 혹은 감소를 보고한다.<sup>8,9</sup> 임신 전 9개월간 발작이 없었던 여성은 임신 중에도 약 90%에서 발작 재발이 없었다.<sup>8</sup> 이를 근거로, AED의 변경이 필요한 경우, 최소 9개월 전에는 변경을 완료하고 발작이 안정된 상태에서 임신을 시도할 것을 권고하고 있다. Lamotrigine<sup>10</sup>과 oxcarbazepine,<sup>11</sup> levetiracetam<sup>12,13</sup>은 임신 중 metabolism의 변화가 현격하여, 용량의 조절이 필요한 AED으로 Therapeutic drug monitoring이 추천된다.

## 3. 엽산

모든 가임기 환자에게 0.4-4 mg/d의 엽산이 추천된다. 이는 일반여성에게 neural tube defect를 감소시키는 효과가 확인되었고, 몇몇 항뇌전증약제는 낮은 혈중 엽산 농도와 관련되어 있고 임신 첫 삼분기의 낮은 혈중 엽산 농도가 태아의 주기형과 관련되어 있다는 연구로부터 도출된 권고사항이다. 최근 정상 산모에게 하루 5 mg 이상의 고용량 엽산을 사용하였을 때, 자녀의 psychomotor development를 지연시킬 수 있다는 보고<sup>14</sup>가 있어 추가 연구가 필요하겠다.

## 4. 피임

대부분의 환자들은 AED와 경구 피임약의 상호작용에 대해 모르고 있으며, 뇌전증 진료실에서 피임에 대해 상담을 받는 경우도 드물다. 뇌전증 여성을 치료하는 의사는 반드시 피임과 관련된 지식을 알고 있어야 하며, 환자에게 정확한 정보를 제공할 수 있어야 한다. 가장 효과가 좋고 가역적인 방법은 intrauterine device이며,<sup>15</sup> 경구 피임제는 enzyme-in-

ducing AED (EIAED)를 사용하고 있는 경우에는 일반적으로 추천되지 않는다.<sup>16</sup> 일부 경구 피임제에 포함되어 있는 Ethinyl estradiol은 glucuronidation pathway를 induction하여 lamotrigine의 혈중 농도를 절반가까이 감소시킬 수 있으며, 이 효과는 며칠 이내 빠르게 소실되어 경구 피임제를 사용하지 않는 기간에 갑작스레 lamotrigine 농도가 상승해 toxicity가 나타날 수 있다.<sup>17</sup> Perampanel은 levonorgestrel level을 40% 가량 감소시켜,<sup>18</sup> levonorgestrel이 포함된 경구 피임제나 피하 implants의 경우 추가적 피임법 사용이 권유된다. 응급 피임제의 경우에도 EIAED를 복용하고 있는 경우에는 2배 용량을 복용할 것이 권유되며, 가급적 경구 응급 피임제 보다 copper IUD의 사용이 권장된다.

## 노인

60세 이후에는 뇌전증의 발생률이 연령에 비례하여 증가하는데, 최근 사회가 고령화되면서 노인 인구의 뇌질환 중 뇌전증의 비중이 커지고 있다. 노인은 renal clearance의 저하, hepatic blood flow와 liver size의 감소, 위장관 내 흡수 기능의 저하, 혈중 알부민의 감소로 인한 단백 결합의 감소 등의 변화로 동일한 용량에서 AED의 부작용이 발생할 가능성이 더 높아진다. Felbamate, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, topiramate, vigabatrin은 노인에서 20% 이상 clearance가 감소되는 AED이다.<sup>19</sup> 가급적 적은 용량으로 시작하여 천천히 titrating 하는 것이 중요하다.

또한 동반질환을 가지는 경우가 흔하며 이로 인해 복용 중인 약물이 많아 약물상호작용의 가능성이 더 높다. 간으로 대사되는 AED (phenobarbital, phenytoin, primidone, valproic acid, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, zonisamide, lamotrigine, perampanel, felbamate, rufinamide, clobazam)은 간으로 대사되는 다른 약제와 상호작용이 나타날 수 있다. 또한 cytochrome P450의 inducer나 inhibitor로 작용하는 AED는 다른 약제의 농도에 영향을 끼치게 된다.

노인에서 AED의 효과에 대한 randomized head to head 연구는 드물다. Lamotrigine, gabapentin, carbamazepine의 비교연구에서 항뇌전증효과는 큰 차이가 없으며, 내약성 (tolerability)이 lamotrigine, gabapentin에서 좋았다.<sup>20,21</sup> Oxcarbazepine,<sup>22</sup> levetiracetam,<sup>23</sup> zonisamide<sup>24</sup>도 노인층에서 비교적 안정성과 내약성이 좋은 것으로 보고된다.

## 암 환자

Malignancy는 primary CNS tumor나 CNS metastasis의 양상으로 직접 seizure의 원인이 될 수도 있고, 항암치로나 방사선 치료 또는 뇌졸중의 합병증이나 metabolic disturbance, paraneoplastic syndrome으로 seizure와 관련될 수 있다.

다수의 항암제는 seizure threshold를 낮출 수 있다. L-asparaginase, busulfan, carmustine, cisplatin, cyclosporine, etoposide, methotrexate는 경련을 유발할 수 있는 약제로 보고된다.<sup>25</sup> Busulfan 사용 시에는 Short term AED prophylaxis가 필요하다.<sup>26</sup> Monoclonal antibody의 경우 seizure 발생에 대한 보고는 많지 않으나, blinatumomab은 약 20%에서 CNS side effect를 보인다고 알려져 있다.<sup>27</sup>

암 환자에게서 seizure가 발생할 경우, 발생 원인에 대한 정확한 감별(metastasis, metabolic causes, chemotherapeutic agents, hidden infectious causes secondary to immunocompromise, stroke, posterior reversible encephalopathy syndrome)이 우선 중요하며, AED의 선택 시에는 향후 chemotherapeutic agent와의 약물 상호작용을 반드시 고려하여야 한다.

## 결 론

여성의 뇌전증은 최초 진단 시부터 향후 임신 및 출산의 가능성을 염두에 두고 AED의 선택 및 임신 전 상담을 시작해야 한다. Valproate는 가임기 여성 및 향후 가임기에 들어갈 소아환자에게서 일차로 선택되어서는 안 되는 약제이며, 현재 Valproate를 사용 중인 가임기 여성이라면 반드시 임신을 계획하기 전 충분한 기간의 여유를 두고 AED의 변경을 시도해보아야 한다. 피임에 대한 교육 또한 충분히 이루어져야 한다. 노인 뇌전증은 약동학적 변화 및 타약제와의 상호작용을 고려하여야 하며 적은 용량으로 천천히 titration 하여야 부작용을 피하고 효과적인 치료에 도달할 수 있다. 암 환자에게서 발생한 발작은 다양한 원인 감별을 위해 노력해야 하며, AED의 선택 시 향후 지속될 항암치료에 대한 고려가 반드시 있어야 한다.

## References

1. May TW, Pfafflin M, Coban I, Schmitz B. [Fears, knowledge, and need of counseling for women with epilepsy. Results of an outpatient study]. *Nervenarzt* 2009;80:174-183.
2. Vazquez B, Gibson P, Kustra R. Epilepsy and women's health issues: unmet needs—survey results from women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:163-169.
3. Tomson T, Xue H, Battino D. Major congenital malformations in children of women with epilepsy. *Seizure* 2015;28:46-50.
4. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.
5. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol* 2011;68:1275-1281.
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol* 2013;12:244-252.
7. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Jama* 2013;309:1696-1703.
8. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:126-132.
9. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia* 2013;54:1621-1627.
10. Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC, Stowe ZN, Newport DJ, Viguera AC, et al. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:99-106.
11. Petreanaite V, Sabers A, Hansen-Schwartz J. Seizure deterioration in women treated with oxcarbazepine during pregnancy. *Epilepsy Res* 2009;84:245-249.
12. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;29:13-18.
13. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy—focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and

- American Epilepsy Society. *Neurology* 2009;73:142-149.
14. Valera-Gran D, Garcia de la Hera M, Navarrete-Munoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Julvez J, et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr* 2014;168:e142611.
15. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception* 2011;83:397-404.
16. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66-70.
17. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, Sidenius P, Ohman I, Tomson T, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:484-489.
18. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure* 2014;23:585-591.
19. Italiano D, Perucca E. Clinical pharmacokinetics of new-generation antiepileptic drugs at the extremes of age: an update. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:627-645.
20. Saetre E, Perucca E, Isojarvi J, Gjerstad L. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292-1302.
21. Rowan AJ, Ramsay RE, Collins JF, Pryor F, Boardman KD, Uthman BM, et al. New onset geriatric epilepsy: a randomized study of gabapentin, lamotrigine, and carbamazepine. *Neurology* 2005;64:1868-1873.
22. Kutluay E, McCague K, D'Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4:175-180.
23. Werhahn KJ, Klimpe S, Balkaya S, Trinka E, Kramer G. The safety and efficacy of add-on levetiracetam in elderly patients with focal epilepsy: a one-year observational study. *Seizure* 2011;20:305-311.
24. Trinka E, Giorgi L, Patten A, Segieth J. Safety and tolerability of zonisamide in elderly patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2013;128:422-428.
25. Nolan CP, DeAngelis LM. Neurologic complications of chemotherapy and radiation therapy. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:429-451.
26. Singh G, Rees JH, Sander JW. Seizures and epilepsy in oncological practice: causes, course, mechanisms and treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:342-349.
27. Portell CA, Wenzell CM, Advani AS. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* 2013;5:5-11.