

# 임산부에서 뇌전증의 약물 치료법



배 은 기

인하대병원 신경과

## Management of Epilepsy in Pregnancy

Eun-Kee Bae, MD, PhD

Department of Neurology, Inha University Hospital, Incheon, Republic of Korea

### 1. 소개

여성 뇌전증 환자를 치료할 때에는 남성과 다른 여성의 생리적 특수성 때문에 생리 주기와 생식 능력, 피임, 임신, 수유, 폐경기, 뼈 건강 등 더 많은 점들을 고려하여야 한다. 이 중에서도 가임기 여성에서는 임신이 가장 중요한 고려 사항으로, 태아와 임산부 모두의 건강을 위하여 발작 조절과 항뇌전증 약물치료 사이에서 균형을 잡는 것이 중요하다. 이를 위해서는 뇌전증 환자의 임신과 항뇌전증약물치료와 관련된 주의 사항을 숙지하여 환자와 보호자에게 제공하고 상의하여 치료 계획을 수립하고 유지해나가는 것이 필수적이다.

### 2. 임신 전 고려 사항

항뇌전증약을 복용하는 뇌전증 환자도 대부분의 경우 정상적인 아이를 출산하지만, 항뇌전증약을 복용하지 않는 경우에 비해 태아 기형의 위험성이 증가하는 것은 사실이다. 그런데 대부분의 태아 기형은 임신 초기에 발생하므로 환자 자신이 임신한 사실을 모를 수 있다. 따라서 가임기 여성에서는 현재 임신 여부와 관련 없이 미리 임신과 관련된 주의 사항을 설명하면서, 계획되지 않은 임신은 가능한 피하고, 임신 계획 시에는 의료진과 치료 계획에 대해 상의할 것을 반드시 교육하여야 한다. 또한 임신 가능성이 있는 여성 뇌전증 환자는

태아의 선천 기형 예방을 위하여 임신 전부터 임신 기간 동안 엽산(적어도 하루에 0.4mg 이상)을 복용하여야 한다.

### 3. 임신 중 발작

임신 중 뇌전증 발작의 빈도는 약 2/3 정도의 환자에는 변화 없이 유지된다. 임신 전 발작 발생이 임신 중 발작 발생을 예측하는 가장 중요한 지표로, 임신 전 1년간 발작 없이 잘 조절되었던 환자들은 80% 이상 임신 중에도 발작 없이 유지된다. 임신 중 발작 발생 위험성이 가장 높은 시기는 진통과 분만 시기이지만, 임신한 뇌전증 환자의 1~2%이내에서 경험하는 것으로 보고되어 있다. 반면에 임신 직전 발작이 발생하였거나, 항뇌전증약을 여러 개 사용 중이거나, 임신 중 혈중 농도가 감소할 수 있는 약을 사용 중일 때는 임신 중 발작이 증가할 위험이 있다. 또한 임신으로 인한 심리적 스트레스, 약물순응도의 감소, 수면 부족 등도 발작의 위험도를 증가시킬 수 있으므로 이에 대한 교육 및 관리가 필요하다.

임신 동안 발생하는 전신강직간대발작은 태아의 저산소증 및 외상을 초래할 수 있다. 이외 부분 발작들이 태아에게 임상적으로 부정적 영향을 끼친다는 증거는 부족하지만, 의식 소실을 동반한 경우 일시적인 태아곤란증을 일으킨다는 몇몇 보고들이 있다.

### 4. 항뇌전증약과 태아 부작용

#### 1) 주선천기형 (Major congenital malformations)

주선천기형의 발생 위험도는 일반적으로 2-3%이며 약을

Eun-Kee Bae, MD, PhD

Department of Neurology Inha University Hospital 27,

Inhang-ro, Jung-gu, Incheon, Republic of Korea

E-mail: alchemist0210@gmail.com

복용 중인 뇌전증 환자에서는 4-6%이다. 뇌전증 및 발작의 종류에 따라 적합하면서도 태아 기형 발생 가능성이 적은 항 뇌전증약을 선택하여야 한다. 복합요법이 단일요법보다, 고용량이 저용량보다 위험도를 높이므로, 가능한 한 최소 용량의 단일요법이 권장된다.

현재까지의 연구 결과들을 종합해볼 때, 단일요법으로서 주산전기형의 위험도가 가장 높은 약은 valproate이고 가장 낮은 약은 lamotrigine과 levetiracetam이다. 복합요법시에도 약의 개수 보다는 종류가 더 중요하고, valproate 포함되면 위험도가 높아진다. 물론 약에 따라 주로 연관된 주산전기형의 종류가 다른데, valproate는 신경관결손과 요도하열, barbiturates는 심장 기형, topiramate는 구순/구개열과의 연관성이 주로 보고되었다.

### 2) 자궁내 성장 지연

임신 중 carbamazepine, valproate, topiramate 등의 일 부 항뇌전증약을 사용 시, 임신 기간에 비해 작은 태아 크기 나 (small for gestational age) 작은 머리 둘레-특히, 소두증 (microcephaly)-와의 연관성이 보고된 바 있다. 하지만 이 것이 출생 이후 어떤 기능적 영향을 미치는지는 확실치 않다. 여러 약물에서 다양한 빈도로 보고되었으나, topiramate에서 가장 일관되게 연관성이 보고되어 사용시 주의를 요한다.

### 3) 발달 및 행동 장애

중대한 구조적 기형 이외에도 태아가 오랫동안 항뇌전증 약에 노출되면 신경 발달에 나쁜 영향을 줄 가능성이 있을 것으로 예상할 수 있으나, 이를 확인하기 위해서는 출생 이후 장기적 추적 관찰을 요하므로 연구에 어려움이 있어 최근에서야 그 위험성이 알려지고 있다. 자궁 내에서 valproate에 노출되면 용량 의존적으로 지능 저하와 신경발달장애 (자폐 스펙트럼장애, 주의력결핍 과잉행동증후군 등)의 위험도가 높다고 보고되었다. Carbamazepine은 언어 능력 저하와의 연관성 등이 보고된 바 있으나 주요한 신경행동학적인 문제를 일으키지는 않는 것으로 보인다. 현재까지의 연구 결과로 lamotrigine은 인지기능 저하를 일으키지는 않는 것으로 평가된다. Levetiracetam, topiramate 등 다른 항뇌전증약에서는 인지기능과의 연관성을 평가할 만한 근거가 아직 부족하다.

## 5. 산과적 위험

대부분의 뇌전증 여성은 정상적인 임신, 분만 과정을 거쳐 건강한 아이를 출산할 수 있다는 것을 교육하는 것은 중요하다. 하지만 뇌전증을 가지지 않은 여성에 비해 자연 유산, 분만 전 출혈, 고혈압성 질환, 유도 분만, 제왕절개, 조기 분만 등의 위험도가 조금 더 증가한다는 연구들이 있다. 따라서 산부인과 의사와 환자 그리고 뇌전증 담당 의사 간의 정보교류를 통해 좀 더 세심한 산전 관리를 받도록 권고한다.

## 6. 임신 중 항뇌전증약물 혈중 농도의 변화

임신으로 인한 생리적 변화들로 인해 대부분 항뇌전증약의 청소율이 증가하면서 혈중약물 농도의 저하가 일어날 수 있다. 특히 이러한 변화는 고전적인 항뇌전증약들보다는 대표적으로 lamotrigine 및 levetiracetam, oxcarbazepine 등 새로운 약물에서 더욱 유의한 감소를 보인다. 혈중 약물 농도가 임신 전 안정적인 농도보다 35% 이상 감소되면 임신 중 발작 조절이 악화될 수 있다. 이러한 변화들은 개인 따른 편차가 크므로, 임신 전 발작이 잘 조절될 당시의 혈중 농도를 바탕으로 개별적인 치료 목표를 정하고 임신 중 간헐적으로 약물 농도를 측정하여 약 용량 증량을 고려하여야 한다.

## 7. 출산 후 주의할 점

출산 후에는 임신 중 일어났던 생리적 변화가 다시 이전으로 돌아오면서 항뇌전증약의 혈중 농도가 올라갈 수 있다. 그러므로 임신중 약물 용량을 늘렸던 환자들은 출산 후 다시 감량을 고려하여야하고, 필요시 약물농도검사를 시행한다. 출산 후 수면 부족, 피로, 심리적 변화(특히 우울 및 불안)들은 발작을 악화시킬 수 있으므로 주의를 요한다.

## 8. 모유 수유

일반적으로 항뇌전증약을 복용 중인 여성은 모유 수유를 피하려는 경향이 있다. 일부 항뇌전증약은 모유에서 검출될 수 있으나, 현재로서는 모유를 통해 섭취된 항뇌전증약이 영아에서 임상적으로 부정적인 영향을 미친다는 증거는 충분치 않다. 다만 barbiturates, benzodiazepine, lamotrigine, zonisamide, ethosuximide 등은 모유에서 다소 높은 정도로 농도가 올라갈 수 있다고 알려져 있고, 특히 phenobarbital은 영아에

서 졸음 등을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다. 그러나 대부분의 경우 모유 수유의 장점이 더 크므로, 뇌전증 환자들에게도 영아를 잘 관찰하면서 모유 수유를 지속할 것을 권장한다.

## References

1. 대한뇌전증학회. 임상뇌전증학, 제3판. 범문에듀케이션. 2018; 326-332.
2. 대한뇌전증학회. 뇌전증의 약물치료지침. 2015; 25-31.
3. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1029-34.
4. Weston J, Bromley R, Jackson CF, Adab N, Clayton-Smith J, Greenhalgh J, Hounscome J, McKay AJ, Tudur Smith C, Marson AG. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Nov 7;11(11).
5. S Hernández-Díaz, C R Smith, A Shen, R Mittendorf, W A Hauser, M Yerby, L B Holmes, North American AED Pregnancy Registry; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012 May 22;78(21):1692-9.
6. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):481-491.
7. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, Thomas SV. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019 Dec 1;21(6): 497-517.
8. Torbjörn Tomson, Dina Battino, Erminio Bonizzoni, John Craig, Dick Lindhout, Anne Sabers, Emilio Perucca, Frank Vajda, EURAP study group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):609-17.
9. Torbjörn Tomson, Dina Battino, Erminio Bonizzoni, John Craig, Dick Lindhout, Emilio Perucca, Anne Sabers, Sanjeev V Thomas, Frank Vajda, EURAP Study Group. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):530-538.
10. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, Mignini L, Khan KS, Zamora J, Thangaratinam S; EBM CONNECT Collaboration. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1845-52.