

뇌전증 약물 치료의 실제



이 서 영

강원대학교 의학전문 대학원 신경과

Practical issues in pharmacologic treatment of epilepsy

Seo-Young Lee, MD

Department of Neurology, Kangwon National University College of Medicine

Treatment of epilepsy needs to be decided based on individual risk-benefit assessment. In case of the first unprovoked seizure, recurrence rate of seizure is overall 50% within two years. Therefore, the risk of recurrence and adverse effect of antiepileptic drugs should be weighed to decide the initiation of antiepileptic drugs. Choice of antiepileptic drugs needs to be determined on the basis of seizure factor with regard to the effectiveness and patient factor such as age, sex, and comorbidity with regard to the harm of anti-epileptic drugs. This review aimed to provide a practical guide for epilepsy treatment to clinicians.

Key Words: epilepsy, seizure, antiepileptic drugs

본 장에서는 뇌전증 치료를 할 때 자주 접하게 되는 고민 되는 상황들에 대해 대처하는 방법을 안내하고 근거를 제시하려고 한다.

첫 번째 경련 또는 드문 경련

경련을 했다고 찾아왔는데, 단 한번 경련을 했거나, 수년에 한 번씩 경련을 하는 경우가 드물지 않다. 의사는 치료를 해줘야 한다는 강박을 갖기 쉽지만, 경련이 재발할 것인지 불확실한 상황에서 매일 약을 먹게 할 것인지는 고민스럽고, 투약을 하면서도 효과가 있는 것인지 자신할 수도 없다. 또한 뇌전증이라는 진단 후 환자가 겪을 수 있는 낙인, 보험 가입의 문제 등도 간과할 수 없다.

유발성 또는 비유발성 경련 이러한 경우 우선적으로 확인할 것은 유발성 (provoked) 경련인지 또는 촉발

(precipitating) 요인이 있는지이다. 대체로 비유발성 경련이 반복적으로 생길 때 뇌전증으로 진단한다. 유발성 경련 (provoked seizure)은 급성 증후성 경련 (acute symptomatic seizure)와 같은 의미로 쓰이기도 하며, 열, 전신 질환, 대사성 질환, 중독 또는 금단 등의 상황이나, 급성 뇌질환- 뇌염, 뇌졸중, 뇌손상, 뇌수술 등-과 관련하여 생기는 경련을 말한다¹. 뇌전증 환자 중 특정 상황에서 경련이 잘 생기는 경우가 있는데, 수면 박탈이나 피로, 자극적인 빛, 월경, 술, 약제 등이 흔한 촉발 요인이다.

유발성 경련 (급성 증후성 경련)의 경우, 경련이 반복되면 항경련제를 단기적으로 투여할 수 있으나, 회복 후에도 장기적으로 항경련제를 투여할 필요는 없다. 촉발 요인이 있는 드문 경련의 경우 촉발 요인을 피하는 것이 우선적이다. 그러나, 인과 관계가 모호하거나 전적으로 관련되지는 않기도 하고, 피할 수 없는 요인들도 있어, 직업, 촉발 요인 등 개인별로 장기적 항경련제 복용 여부를 결정해야 한다.

재발률은 어느 정도 일까? 비유발성 경련의 경우, 2년 내 재발률은 40-52%로 보고되었다. 재발의 80-90%가 2년 내에 생기므로, 대체로 반수에서는 평생 재발이 없다고 볼 수 있다². 뇌질환과 관련된 급성 증후성 경련은 기저 질환에 따라 다르다. 외상성 뇌손상 후 초기 경련 (early seizure)이 있었던 사람에서 지연성 경련 (late seizure)가 생기는 경우

Seo-Young Lee, MD

Department of Neurology, Kangwon National University College of Medicine 200-722 Hyoja 2 dong, Chuncheon, Gangwon-do, Republic of Korea

Telephone : +82-33-258-2413

Fax : +82-33-257-4636

E-mail : leeseoyoung@kangwon.ac.kr

는 30% 정도로, 조기 경련이 없었던 사람에 비해 재발 위험은 1.4배 높지만, 비유발성 경련에 비해서는 오히려 낮은 편이다.³

재발을 높이는 위험인자는 무엇인가? 신경학적 원인, 간질양 뇌파가 일관되게 재발의 위험을 높였다⁴. 부분 경련의 경우 재발률이 높지만, 신경학적 원인이 동반되는 경우가 많기 때문이며, 이 요인을 배제하면 그 관계가 연구마다 다양하였다. 재발율은 위험요인이 전혀 없을 때 20-30%, 모든 위험요인이 있을 때 70-80%였다.⁵ 간질중첩증(status epilepticus)도 추후 뇌전증의 위험을 높이는 것으로 보고되었다.⁶ 하루 동안 여러 번의 경련이 있는 경우는 한번의 경련과 예후에 있어 큰 차이가 없는 것으로 알려졌다.²

치료가 예후를 바꾸는가? 경련 자체가 경련을 촉발한다거나 kindling에 대한 가설이 있지만, 사람에서는 증명되지 않았다. 미리 항경련제를 투약을 하는 것이 장기 예후에는 큰 영향이 없었다. 다만, SUDEP의 위험성에 대해서는 상담이 필요하다. 그러나, SUDEP은 난치성 간질에서 주로 일어나며, status가 아닌 드문 경련에서는 일어나는 일이 거의 없으므로, 반복적 경련이 확인된 후에 투약을 한다고 해서 비난 받을 이유는 없다.⁵

항경련제의 선택

1. 여성

여성은 이환 기간 중에 사춘기, 임신, 폐경 등의 변화를 겪게 되므로 특별히 신경 써야 한다. 뇌전증 자체도 생식력에 영향을 줄 수 있으나, 항경련제가 갖는 영향에 유의해야 하는데, 항경련제 자체의 임신 중 기형 유발 가능성뿐 아니라, 효소 유도/억제를 통한 성호르몬, 피임약에 대한 영향도 문제가 된다. 뇌전증 여성에서 배란이상이나 성호르몬 이상이 정상보다 빈발하는데, 특히 polycystic ovary syndrome은 valproate가 관련된 것으로 알려졌다.¹³

경구 피임약은 효소 유도 항경련제와 병용할 경우 2-4배의 용량을 복용해야 한다. 항경련제를 복용하는 환자의 피임 방법으로는 Mirena coil과 같은 자궁내 장치가 더 권유된다.¹⁴

뇌전증 환자에서 임신, 출산으로 인한 위험, 기형발생은 모두 2배 가량 높은 것으로 보고되었다.^{15 16} 기형발생은 주로 항경련제와 관련된 것으로 보이며, valproate가 가장 위험이 높다. Lamotrigine은 기형발생 위험을 유의하게 높이지 않는 것으로 보고되었고, 다른 항경련제는 연구마다 이

치료 지침 Absence나 myoclonus와 같이 간과하기 쉬운 증상들을 확인해야 한다. EEG가 소아, 성인 모두에서 권장된다. CBC, Sodium 등을 포함한 기본적인 blood lab과 Chest X-ray, ECG에서 QT prolongation 등이 없는지 확인해 보는 것이 좋으며,⁷⁸ 임상적으로나 EEG에서 IGE로 생각되는 경우 외에는 Brain MRI를 하는 것이 좋다.⁹ 소아에서는 blood lab과 brain imaging을 처음 경련을 한 모든 환자에서 권유하지는 않는다.⁵ 영국에서 한 연구에서는 첫 번째 경련 후 15%만이 투약을 받았다.¹⁰ 성인에서는 첫 경련 후 재발의 위험이 높거나 경련으로 인한 위험이 큰 환자에서 투약을 고려한다.¹¹ 임신부에서는 되도록 2nd trimester까지 투약을 늦추며,⁸ 소아에서는 대부분의 전문가들이 첫 경련으로 항경련제를 투여하지는 않는다.⁵

1년 이상의 간격을 둔 빈도가 낮은 재발성 경련의 경우 어떻게 치료할 지에 대해서는 증거가 충분하지 않다. 증상이 경미할 경우 투약하지 않을 수도 있고, 피할 수 있는 확실한 촉발 인자가 있는 경우, 이를 피하는 것을 우선적으로 해볼 수 있다.¹²

견이 있거나, 자료가 부족하다.¹⁷¹⁸ Generalized tonic clonic seizure도 임신부와 태아에 악영향을 주며, non-convulsive seizure는 외상 외의 뚜렷한 영향이 보고되지 않았다.¹³ Folate는 일반인에서 기형율을 낮추는 효과가 확인되었으므로,¹⁹ 뇌전증 환자에서도 마찬가지로 복용하는 것이 좋다. 이러한 점들은 임신 계획 중에 미리 고려하여 치료를 변경하고 안정된 후 임신을 하는 것이 좋다.

항경련제를 복용하더라도 모유 수유는 권장된다. 태반을 통한 전달보다 모유를 통한 항경련제의 전달이 대체로 적으며, Benzodiazepine이나 barbiturate가 신생아의 졸음을 증가시키는 것 외에 부작용이 보고된 바는 없다. 졸음이 유발되는 경우는 모유와 분유를 번갈아 먹인다.¹³

2. 동반 질환이 있는 경우

간질환이 중등도인 경우는 항경련제 조절이 필요 없다. 심한 간질환이 있는 경우, valproate는 간독성이 있으므로 피하는 것이 좋고, phenobarbital, benzodiazepine 등 진정제는 간성 뇌증을 유발할 수 있으므로 주의해야 한다. 간으로 대사되는 비율이 적고 단백결합이 적은 gabapentin, vigabatrin, topiramate, zonisamide, levetiracetam과 같은

약들이 적당하다.²⁰

신장 질환의 경우, 약의 신장 대사의 비율과 단백 결합 정도에 따라 용량의 조절이 필요하다. Carbamazepine, valproate, phenytoin은 대부분 간으로 대사되므로 용량 조절이 필요 없다. Valproate, phenytoin은 단백결합이 되지 않은 형태가 다소 증가할 수 있다. Phenobarbital, gabapentin, topiramate, levetiracetam은 용량을 줄여야 하고, 투석 후에는 추가로 투여해야 한다. Zonisamide, oxcarbazepine는 감량이 필요하며, 투석에 의해 약물 제거가 이뤄지는지는 잘 알려지지 않았다. Lamotrigine는 신부전에 의해 반감기가 길어지고, 투석에 의해 일부 제거되어, 용량 조절은 필요 없다.²¹ 혈액 투석에 비해 복막 투석의 효과는

예상하기 어려워, 약물 농도 검사가 중요하다.²⁰ (Table 1)

Psychiatric disease가 있는 경우 levetiracetam, topiramate을 피하는 것이 좋다. Depression이 있는 경우 lamotrigine이 도움이 될 수 있고, lamotrigine과 함께 valproate, carbamazepine는 mood stabilizing 효과가 있다. Pregabalin은 항불안 효과가 있다.²²

편두통이 동반된 경우 valproate, topiramate가, 신경성 통증의 경우 carbamazepine, gabapentin, pregabalin이 동시에 치료 효과를 가질 것이다.

비만이 있는 경우, valproate은 피하는 것이 좋고, topiramate, zonisamide가 도움이 될 수 있다. Carbamazepine, gabapentin, pregabalin 등도 체중 증가를 가져 올 수 있

Table 1. Metabolism and excretion of antiepileptic drugs

	Protein binding	Elimination			Dose adjust		Adverse effect on kidney
		Liver	Renal	Hemodialysis	Renal disease	Hemodialysis	
Valproate	90	98	2	20% reduction	(increased unbound form)	(supplementary dose)	(Acute tubular necrosis)
Carbamazepine	75	99	1	NA	NA		
Oxcarbazepine (active metabolite, MHD)	40	99	1 (25%)	Unknown	(decrease- MHD)		Antidiuretic effect/ hyponatremia/ (Acute tubular necrosis)
Phenytoin	90	95	5	2~10%	(increased unbound form)	(supplementary dose)	
Benzodiazepine	85	>90	<5	Unknown	NA (MDZ, CDZ: CCr<10: decrease)	better if administer after HD	
Lamotrigine	55	90	10	20% reduction	(decrease)	(better if administer after HD)	
Phenobarbital	45	75	25	reduction	CCr<10, decrease	supplementary dose	
Zonisamide	40	65	35	50% reduction	CCr<20, decrease	better if administer after HD	Nephrolithiasis
Topiramate	15	35	65	reduction	Decrease dose or increase interval depending on CCr	supplementary dose	Nephrolithiasis
Levetiracetam	<10	0	100	reduction		supplementary dose	
Gabapentin	0	0	100	Largely removed		supplementary dose	worsens myoclonus
Pregabalin			>90				

Table 2. Hematologic adverse effects of antiepileptic drugs

	Aplastic anemia	Agranulocytosis	Mild leukopenia	Thrombocytopenia	Megaloblastic anemia (folate deficiency)
Phenobarbital	(-)	* (rare)	* (rare)	*	*
Phenytoin	*	*	** (dose dependent)		*
Valproate	(-)	(-)	*	** (dose dependent)	
Carbamazepine	**	**	** (dose dependent)	*	*
Oxcarbazepine	(-)	(-)	* (rare)	* (rare)	
Lamotrigine	*	(-)	* (rare)	*	
Zonisamide	* (rare)	* (rare)	* (rare)	*	
Topiramate	(-)	(-)	* (rare)	*	
Levetiracetam	(-)	(-)	not known	*	
Gabapentin	(-)	(-)	* (rare)	* (rare)	
Pregabalin	(-)	(-)	* (rare)		

다.²³ 신장 결석이 있는 경우 topiramate, zonisamide를 투여하지 않는 것이 좋다.

약과 관련된 과민반응이 있었던 환자에서 lamotrigine은 피하는 것이 좋고, valproate, gabapentin, topiramate, levetiracetam, benzodiazepine은 cross-reactivity가 낮으므로 비교적 안전하다.²⁴

병합 요법

약동학적 (pharmacokinetic), 약역학적 (pharmacodynamic) 측면, 부작용의 profile을 감안하여야 한다. 예를 들어 Valproate + lamotrigine은 좋은 조합에 해당하는데, valproate가 lamotrigine의 농도를 높여주는 역할을 할 뿐 아니라, 약역학적으로도 상승작용이 있다고 생각된다. Carbamazepine + lamotrigine은 추천되지 않는 조합으로, carbamazepine이 lamotrigine의 농도를 낮출 뿐 아니라 어지러움이 더 잘 생긴다.²⁵ Topiramate + zonisamide도 신장결석, 체중 감소, 언어 장애, 발한 장애 등 부작용이 비슷해 부적절한 조합이다.

약물 부작용의 모니터링

항경련제의 부작용으로 발진, 어지러움, 졸림, 떨림과 같이 쉽게 발견되는 것도 있으나, 우울감, 성격 변화, 언어 장애, 체중 변화, 탈모, 신장 결석, 발열 등은 환자가 부작용으로 인식하지 못하는 경우가 많아, 주치의가 약제에 따른 부작용을 염두에 두고 진료 시 주기적으로 확인해야 한다. 또한 골수억제, 간독성, 저나트륨혈증과 같은 부작용은 심해지기 전에는 무증상일 수 있다. 그렇다면, 규칙적인 혈액

검사를 통한 부작용의 모니터링이 필요할까? 일단, 약을 쓰기 전에 기저 상태는 알아두는 것이 좋다. 약물 선택에도 도움이 되고, 추후 부작용이 생겼을 때 비교할 수 있기 때문이다. 항경련제를 투여한 이후 혈액 검사에 대한 합의된 지침은 없다.^{26,27} 2,3세대 항경련제는 골수억제나 간독성은 드물어 대체로 모니터링이 필요하지 않다. 1세대 항경련제를 복용하는 환자에서 일상적인 모니터링을 했을 때, 간효소 증가나 10%가량에서 관찰되는데,²⁸ Carbamazepine, Phenytoin의 경우 효소 유도 효과 때문으로 생각되며, Valproate의 경우에도 2-3배의 간효소 상승이나 암모니아 상승은 흔히 발견되는 용량 의존적인 반응이다.²⁹ ALT가 약물 사용 전에 비해 3배이상, bilirubin이 2배 이상 오르면 간독성을 의심하고 항경련제를 교체하는 것이 좋다.³⁰ 1세대 항경련제의 경우 백혈구 감소도 10%에서 관찰되는데,²⁸ 백혈구 <3000, 혈소판 <100K 미만일 때 주의해야 하며, 해당 항경련제를 줄이거나 끊을 것을 고려한다.²⁷ (Table 2) 골수억제나 간독성은 특발성으로 생각하지만 기전을 정확히 모르고, 발생기 시기도 반드시 초반은 아니다. 저나트륨혈증은 Carbamazepine과 Oxcarbazepine에서 특히 잘 생기는데, Oxcarbazepine은 골수억제나 간독성은 Carbamazepine에 비해 대체로 덜 일으키는데 반해, 저나트륨혈증은 더 많이 일으킨다. Na <128를 의미 있는 저나트륨혈증으로 보며, 각각 7%, 22%에서 생기며, 증상이 생기는 것은 50% 정도로 보고된다.³¹ 경미한 저나트륨혈증은 물 제한으로도 되지만, 심한 감소는 약을 줄이거나 끊어야 한다.³² 골수 억제, 간독성, 저나트륨혈증이 용량 의존적인가에 대해서는 보고마다 다르다. (Table3)

Table 3. Monitoring for adverse effects of antiepileptic drugs

	CBC	LFT	Other laboratory test	Clinical, specific
Valproate	*	*		Alopecia
Carbamazepine	*	*	Na (, ECG)	
Oxcarbazepine			Na	
Lamotrigine	(*)	(*)		
Phenytoin	*	*	(ECG)	Cerebellar atrophy, polyneuropathy, cosmetic changes
Phenobarbital	(*)	(*)		
Zonisamide			bicarbonate (stone), (renal funtion)	Hypohidrosis
Topiramate			bicarbonate (stone), (renal funtion)	Glaucoma, hypohidrosis
Levetiracetam				
Gabapentin				Edema
Vigabatrin				Visual field loss
Pregabalin				

References

- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
- Berg AT. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:13-8.
- Langendorf FG, Pedley TA, Temkin NR. Posttraumatic Seizures. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
- Kim LG, Johnson TL, Marson AG, Chadwick DW. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317-22.
- Camfield P, Camfield C. Special considerations for a first seizure in childhood and adolescence. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:40-4.
- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998;44:908-12.
- Krumholz A, Wiebe S, Gronseth G, et al. Practice Parameter: evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2007;69:1996-2007.
- Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:45-9.
- Pohlmann-Eden B, Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 1:19-25.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271-4.
- Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence based approach. *Postgrad Med J* 2009;85:667-73.
- Marson AG. When to start antiepileptic drug treatment and with what evidence? *Epilepsia* 2008;49 Suppl 9:3-6.
- Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:117-24.
- O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1419-22.
- Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: pre-conception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. *Neurology* 1992;42:149-60.
- Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to anti-epileptic drugs. *Lancet Neurol* 2005;4:781-6.
- Montouris G. Safety of the newer antiepileptic drug oxcarbazepine during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 2005;21:693-701.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:193-8.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
- Lacerda G, Krummel T, Sabourdy C, Ryvlin P, Hirsch E. Optimizing therapy of seizures in patients with renal or hepatic dysfunction. *Neurology* 2006;67:S28-33.
- Boro A, Haut S. Medical comorbidities in the treatment of epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003;4 Suppl 2:S2-12.
- Brodtkorb E, Mula M. Optimizing therapy of seizures in adult patients with psychiatric comorbidity. *Neurology* 2006;67:S39-44.
- Azar NJ, Abou-Khalil BW. Considerations in the choice of an antiepileptic drug in the treatment of epilepsy. *Semin Neurol* 2008;28:305-16.
- Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2007;48:1223-44.
- Sander JW. The use of antiepileptic drugs—principles and practice. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 6:28-34.
- Pellock JM, Willmore LJ. A rational guide to routine blood monitoring in patients receiving antiepileptic drugs. *Neurology* 1991;41:961-4.
- Wyllie E, Wyllie R. Routine laboratory monitoring for serious adverse effects of antiepileptic medications: the controversy. *Epilepsia* 1991;32 Suppl 5:S74-9.
- Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Lammers MW, Meinardi H, Renier WO. Adverse effects in epilepsy therapy. Wait and see or go for it? *Acta neurologica Scandinavica* 1997;95:248-52.
- Toledano R, Gil-Nagel A. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2008;28:317-27.
- Bjornsson E. Hepatotoxicity associated with antiepileptic drugs. *Acta neurologica Scandinavica* 2008;118:281-90.
- Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:1227-33.
- Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.