

신질환이나 간질환을 동반한 발작 환자에서의 항경련제 선택



김 대 영

충남대학교 의학전문대학원 충남대학교병원 신경과

Optimal choice of AEDs in seizure patients with kidney and/or liver disease

Daeyoung Kim, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University School of Medicine, Daejeon, Korea

Many factors influence choice of antiepileptic drugs (AEDs) including efficacy, tolerability, and toxicity. AEDs are eliminated by hepatic metabolism, by renal excretion, or a combination of hepatic metabolism and renal excretion. The choice and dosing of AEDs in patients with liver or kidney disease deserves special attention. The effect of kidney and hepatic disease on the AED therapy depend largely on the pharmacokinetic characteristics of the AED. This review addresses the significance of liver and kidney disease influencing AED therapy, pharmacokinetics of AEDs during liver and kidney diseases, and potential toxicity of the AEDs regarding liver and kidney diseases.

Key Words: Antiepileptic drug, Pharmacokinetics, Liver disease, Kidney disease, Epilepsy

서 론

만성 간질환과 신질환에 대한 치료가 발달할수록 이러한 질환을 가진 환자들의 생존이 늘어나고 그 만큼 환자 수가 증가한다. 뇌전증 환자가 만성 간질환과 신질환을 동반할 개연성이 높아짐과 동시에, 만성 간질환과 신질환에서 발생하는 발작에 대한 문제도 증가한다. 항경련제는 배설 경로에 대사를 거의 거치지 않고 신장으로 배설되는 약제와 거의 모두 간 대사를 통해 배설되는 약물, 그리고 복합 경로를 통하는 약물 세 가지로 나눌 수 있다. 간질환이나 신질환이 동반된 환자들에게 적절한 항경련제 치료를 하기 위해서는 Table 1^{1,2}에 정리된 항경련제의 약력학과 약동학 및 간기능 혹은 신기능 저하가 이에 미치는 영향에 대한 이해가 필수적이다. 본 종설에서는 간질환이나

신질환이 동반된 환자에서의 항경련제 선택에 관하여 고찰한다.

본 론

1. 간질환과 항경련제

간은 약물 대사를 일차적으로 담당하는 기관이다. 대부분의 항경련제는 주로 간을 통해 대사되는데, 간기능 저하는 항경련제의 분포, 대사, 배설 등에 영향을 미친다. 간이 약물 대사에 미치는 영향에 대한 인자로는 간 혈류, 알부민 결합, 간세포의 약물 섭취, 간세포 기능, 간담도계의 개방성을 들 수 있다. 이들 인자 중 어느 것이라도 손상된다면 약물의 분포, 대사, 배설 등에 영향을 미칠 수 있다. 간기능의 변화에 따른 약물 변화 형태에 따라 약물을 혈류 제한성(flow-limited)과 용량 제한성(capacity-limited), 그리고 고 단백 결합(high protein binding)과 저 단백 결합 약물(low protein binding)로 분류할 수 있다.³ 혈류 제한성 약물이란 추출률(extraction ratio)을 높아서 간으로 전달될 경우 빠르게 간에 의해 제거되는 약물이다. 쉽게 제거되기 때문에 장에서 흡수되어 문맥을 지나면서 약물 농

Daeyoung Kim, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
Chungnam National University School of Medicine, 282
Munhwa-ro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7800 Fax: +82-42-252-8654
E-mail: bigbread.kim@gmail.com

Table 1. Elimination of antiepileptic drugs. Adapted from ref. 1, 2

Drug	Protein binding	Hepatic metabolism				Renal elimination (proportion excreted unchanged by the kidney)
		CYP 450	Isoenzyme	UDPGT	Other pathways	
Carbamazepine	75%	85%	Major: CYP 3A4 Minor: CYP 1A2/2C8	15%	Negligible	<1%
Diazepam	98%	80%	CYP 2C19, CYP 3A4	Negligible	Negligible	<5%
Eslicarbazepine	30%		-	41%	Negligible	52%
Ethosuximide	0%	65%	Major: CYP 3A4 Minor: CYP 2B/2C/2E1	Negligible	Negligible	20-25%
Ezogabine/retigabine	80%	None	-	Extensive	Acetylation	36%
Felbamate	22-25%	<20%	CYP 3A4/2E1	10%	25% esterase	45-55%
Fosphenytoin	-	-	-	Negligible	Metabolized to phenytoin by phosphatases (blood, liver, kidney)	<5%
Gabapentin	0%	None	-	None	None	>95%
Lacosamide	<15%	50%	CYP 2C19	None	None	40%
Lamotrigine	55%	1A4	Negligible	70-80%	Negligible	10%
Levetiracetam	<10%	Negligible	-	None	24% hydrolysis (extrahepatic)	66%
Lorazepam	93%	Negligible		90%	Negligible	<1%
Midazolam	95%	85%	CYP 3A4	Negligible	Negligible	<1%
Oxcarbazepine *	40-60%	4%		49%	Cytosol arylketone reductase (parent drug)	27%
Phenobarbital	20-60%	20-35%	CYP 2C9/19	None	Negligible	20-25%
Phenytoin	88-93%	90%	Major: CYP 2C9 Minor: CYP 2C19	Negligible	Negligible	<5%
Pregabalin	0%	Negligible	-	Negligible	Negligible	>95%
Primidone	20-30%	40-60%	?	Some	Negligible	40-60%
Propofol		Negligible	CYP 1A9	50%	Sulfation	<1%
Rufinamide	34%	None	-	11%	70% carboxylesterase-mediated hydrolysis	<2%
Tiagabine	96%	90%	CYP 3A4	Negligible	Negligible	<2%
Topiramate	9-41%	20-40%		Unknown	Unknown	60-70%
Valproate	5-15%	<20%	CYP 1A3, 2B7	30-50%	40% β -oxidation (mitochondrial hepatic metabolism)	<3%
Vigabatrin	0%	Negligible	-	None	Negligible	80-95%
Zonisamide	40-60%	50%	CYP 3A4	None	15% N-acetylation (hepatic)	35%

*Refers to the monohydroxy derivative (MHD).

CYP, cytochrome P450; UDPGT, uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

Table 2. Child-Pugh classification for grading severity of liver disease. Those whose score totaled 5-6 are graded A (mild), 7-9 grade B (moderate), and 10-15 grade C (severe). Adapted from ref. 5

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MEASUREMENTS	POINTS SCORED FOR INCREASING ABNORMALITY		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grad I-II	Grade III-IV
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Total bilirubin (mg/dl)	1-2	2-3	>3
Serum albumin (g/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time (sec. prolonged)	<4.0	4.0-6.0	>6.0

도가 빠르게 감소하는 일차 통과 대사(first-pass metabolism) 현상을 보인다. 이런 약물들에 있어서는 간 혈류가

약물 제거를 결정하는 주된 요소이기 때문에 혈류 제한성 약물로 분류된다. 용량 제한성 약물들은 간에 의한 추출

Table 3. Typical AED dosing to achieve therapeutic level^a Content adapted from ref. 2, 12

AED	GFR >60 ml/min	CKD stage 3 GFR 30-59 ml/min	CKD stage 4 GFR 15-29 ml/min	CKD stage 5 GFR <15 ml/min	ESRD
Levetiracetam	500-1500 mg BID	50% dose reduction	50% dose reduction	50% dose reduction	500-1000 mg daily 50% DD as post-HD supplement
Valproic acid	30-60 mg/kg/day BID to TID	No adjustment necessary	No adjustment necessary	No adjustment necessary	Supplementation usually not given. High-flux dialyzers can likely remove drug.
Lamotrigine	Varies due to indication and concomitant AEDs 100-500 mg QD to BID	Use with caution; dose reduction may be needed	Use with caution; dose reduction may be needed	Use with caution; dose reduction may be needed	Consider post-HD supplemental dosing
Topiramate	100-200 mg BID	50% dose reduction	50% dose reduction	50% dose reduction	50% DD as post-HD supplement
Zonisamide	100-600 mg/day QD to BID	No adjustment necessary	Unclear; slow titration is ideal	Unclear; slow titration is ideal	Give QD after HD Supplement needed for post-HD seizures
Phenytoin ^b	150-200 mg BID or TID	Oral loading dose not needed. Otherwise no change.	Oral loading dose not needed. Otherwise no change.	Oral loading dose not needed. Otherwise no change.	Oral loading dose not needed. Otherwise no change.
Phenobarbital ^b	60-100 mg BID or TID	Use with caution; dose reduction may be needed	Use with caution; dose reduction may be needed	Use with caution; dose reduction may be needed	No clear consensus. Consider 50% DD in PD and as post-HD supplement
Carbamazepine	Titrate up from 200 mg BID. Max 1600 mg/day.	No adjustment necessary	No adjustment necessary	No adjustment necessary	No adjustment necessary
Oxcarbazepine	Titrate up from 300 or 600 mg BID. Max 2400 mg/day	No adjustment necessary	Initiate at half of usual DD	Initiate at half of usual DD	Supplemental dose not needed
Gabapentin	Titrate up from 300 mg TID. Max 3600 mg/day	200-700 mg BID	200-700 mg QD	100-300 mg QD Use with caution	100-200% DD as post-HD supplement
Pregabalin	150-600 mg/day BID to TID	50% dose reduction	25-150 mg QD to BID	25-75 mg QD	100-200% DD as post-HD supplement
Lacosamide	Titrate up from 50 mg BID. Max 400 mg/day	No adjustment necessary	Slow titration. Max 300 mg/day	Slow titration. Max 300 mg/day	50% DD as post-HD supplement

BID, twice daily; DD, daily dose; QD, daily; TID, thrice daily.

All dosing is given for immediate release formulations.

^aTreatment is usually guided by AED level (which can be lab-dependent), rather than absolute drug dose and may be influenced by co-administration of other AEDs.

^bDoses given are for maintenance AED therapy, not for status epilepticus or other indications.

률이 낮은 약물들이기 때문에 간으로 약물이 전달되는 정도, 즉 혈류의 정도 보다는 간세포의 약물 섭취, 간세포 기능, 간담도계 개방성 등 간이 약물을 제거하는 용량이 변화에 민감하게 영향받는다. 대부분의 항경련제들은 용량 제한성 약물이다. 높은 단백 결합을 보이는 페니토인(phenytoin)과 같은 약물들은 혈중 알부민 농도의 저하에

따라 유리 약물(free drug)의 농도와 약물 제거가 크게 변할 수 있다.⁴ 반면 단백 결합이 낮은 에토석시마이드(ethosuximide)와 같은 약물은 혈중 알부민 농도 변화에 따른 영향이 미미하다.

간 기능 이상에 대한 지표로 간 효소들이 흔히 사용된다. 이 중 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate ami-

notransferase, AST)와 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT)는 간세포 손상을 반영하며, 알칼리 인산분해효소(alkaline phosphatase, ALP)와 감마 글루타밀 전이효소(gamma glutamyl transferase, GGT)는 담즙 정체를 반영한다. 이들 효소는 대체로 간 질환에서 증가하나 근육 손상 등 다른 경우에서도 증가될 수 있기 때문에 해석에 주의를 요한다. 만성 간질환에서는 간 효소의 상승 보다는 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)이나 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time, PTT)의 연장, 알부민의 감소 등이 더 특이적인 간기능 이상의 표지자일 수 있다.

만성 간질환은 흔히 Child-Pugh 분류에 따라 심한 정도를 분류한다(Table 2).⁵ 이 분류법은 빌리루빈(bilirubin)과 알부민(albumin), 프로트롬빈 시간(prothrombin time), 그리고 뇌병증과 복수의 정도에 따라 간질환의 심한 정도 A (경도), B (중등도), C (중증)의 세 등급으로 나눈다. 이 분류는 간질환 환자에게 흔히 쓰이므로 간질환을 동반한 발작 환자를 진료하는 의사들도 익숙할 필요가 있다.

간질환의 종류에 따라 간 혈류, 알부민 결합, 간세포의 약물 섭취, 간세포 기능, 간담도계의 개방성에 미치는 영

향이 상이하다. 개개의 간 질환 환자에서 항경련제의 약력학 및 약동학적 변화를 예측하기란 어렵다. 따라서 간 질환 환자에서의 항경련제 선택의 주된 원칙은 주된 대사 경로가 간이 아닌 약물을 선택하는 것이다(Table 2). 그러나 간질환 환자에서도 여러 임상적 인자에 따라 간에서 대사되는 약물이 최적인 경우가 드물지 않다. 이러한 경우에는 대사가 단순한 약물이 선호되며 다제 요법 보다는 단일요법이 바람직하다.

2. 신질환과 항경련제

신질환이 있으면 소변으로 배설되는 약제나 대사산물의 제거가 감소한다. 신기능을 추정할 때 혈청 크레아티닌(creatinine) 농도가 흔히 사용된다. 혈청 크레아티닌을 바탕으로 크레아티닌 청소율(creatinine clearance rate) 혹은 사구체 여과율을 추정하는 방법에는 Modified Diet in Renal Disease (MDRD) 방정식이나 Chronic Kidney Disease Epidemiology (CKD-EPI) 방법이 대표적이다. MDRD 방정식은 사구체 여과율을 추정하는 방법이다.⁶ 인종에 따른 차이를 반영하기 위한 계수가 사용될 수 있는데 한국인을 위한 계수가 개발되어있으나 계수의 적용에 큰 이점이 없다는 보고도 있다.^{7,8} CKD-EPI는 MDRD가 사

Table 4. Hepatic and renal toxicities of antiepileptic drugs. Content adapted from ref. 2, 12.

AED	Hepatic toxicity	Renal toxicity
Carbamazepine	LFT elevation and liver injury	AHS with interstitial nephritis Hyponatremia
Gabapentin		Peripheral edema Toxicity may mimic uremic symptoms
Lacosamide		Single reported case of "nephritis"
Lamotrigine		AHS with interstitial nephritis
Levetiracetam		Hypokalemia Hypomagnesemia
Oxcarbazepine		Hyponatremia
Phenobarbital	LFT elevation and liver injury	AHS with interstitial nephritis Anemia
Phenytoin	LFT elevation and liver injury	AHS with interstitial nephritis Inhibitor of ADH release
Pregabalin		Peripheral edema Toxicity may mimic uremic symptoms
Topiramate	Hepatic encephalopathy due to increased ammonia	Renal tubular (metabolic) acidosis Nephrolithiasis (calcium phosphate)
Valproic acid	LFT elevation and liver injury Hepatic encephalopathy due to increased ammonia	Tubulointerstitial nephritis Fanconi syndrome Hyponatremia
Zonisamide	Hepatic encephalopathy due to increased ammonia	Renal tubular (metabolic) acidosis Nephrolithiasis (calcium phosphate)

구체 여과율이 높을 경우에서 실제보다 낮게 추정되는 단점을 보완하기 위해 개발된 방법으로, 정확도가 더 높은 것으로 알려져 있다.⁹⁻¹¹ 신장으로 주로 대사되는 약물들은 사구체 여과율에 따른 용량 조절이 필요하다(Table 3)¹². 투석 치료를 받는 경우 약물의 특성에 따라 그 영향이 다른데, 단백 결합이 낮고 분포 용적(volume of distribution)이 낮을수록 투석에 의해 쉽게 제거된다. 페노바르비탈(phenobarbital), 가바펜틴(gabapentin), 토피라메이트(topiramate), 레비티라세탐(levetiracetam), 라코사미드(lacosamide)와 같은 항경련제들은 투석 이후 추가 용량의 투여가 필요하다(Table 3).

만성 신질환에서는 저알부민혈증이 흔히 동반되기 때문에 페니토인이나 발프로산(valproate)과 같이 높은 단백 결합을 보이는 항경련제 또한 용량 조절이 필요할 수 있다.¹³

3. 항경련제의 간독성 및 신독성

항경련제 치료시에는 부작용에 대해 면밀히 살피는 것이 중요하다. 특히 간질환이나 신질환을 앓고 있는 환자에서는 더욱 주의를 기울여야 하며, 약제의 선택시 가능한 간독성 및 신독성에 대한 고려가 필수적이다.^{2,12} 항경련제의 간독성 및 신독성은 Table 4에 정리하였다.

결론

가바펜틴, 프리가발린(pregabalin), 토피라메이트 등 대사를 거의 거치지 않고 신장으로 배설되는 항경련제는 신질환시 용량 조절이 필요하며, 가능하다면 신질환 환자에서는 피하는 것이 좋다. 간 대사를 통해 배설되는 약물인 페니토인, 발프로산, 카르바마제핀(carbamazepine) 등은 간질환 환자에서 위험성이 증가하므로 주의를 요한다. 복합 경로를 통하는 약물인 레비티라세탐, 조니사마이드(zonisamide), 라코사미드 페노바비탈, 옥스카르바제핀(oxcarbazepine) 등은 간질환이나 신질환이 있는 환자들에서 조심스럽게 사용할 수 있다. 간질환 혹은 신질환이 동반된 환자에서의 항경련제 치료는 약동학적 지식을 숙지하고 주의깊은 추적관찰과 추적검사를 통해 최적화되어야 한다.

References

1. Asconape JJ. Use of antiepileptic drugs in hepatic and renal disease. *Handb Clin Neurol* 2014;119:417-432.
2. Anderson GD, Hakimian S. Pharmacokinetic of antiepileptic drugs in patients with hepatic or renal impairment. *Clin Pharmacokinet* 2014;53:29-49.
3. Blaschke TF. Protein binding and kinetics of drugs in liver diseases. *Clin Pharmacokinet* 1977;2:32-44.
4. Wilkinson GR, Shand DG. A physiological approach to hepatic drug clearance. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1975;18:377-390.
5. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
6. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-470.
7. Lee CS, Cha RH, Lim YH, Kim H, Song KH, Gu N, et al. Ethnic coefficients for glomerular filtration rate estimation by the Modification of Diet in Renal Disease study equations in the Korean population. *J Korean Med Sci* 2010;25:1616-1625.
8. Oh YJ, Cha RH, Lee SH, Yu KS, Kim SE, Kim H, et al. Validation of the Korean coefficient for the modification of diet in renal disease study equation. *Korean J Intern Med* 2016;31:344-356.
9. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150:604-612.
10. Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, Chen J, Horio M, Imai E, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities. *Kidney Int* 2011;79:555-562.
11. Jeong TD, Lee W, Chun S, Lee SK, Ryu JS, Min WK, et al. Comparison of the MDRD study and CKD-EPI equations for the estimation of the glomerular filtration rate in the Korean general population: the fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES V-1), 2010. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:443-450.
12. Bansal AD, Hill CE, Berns JS. Use of Antiepileptic Drugs in Patients with Chronic Kidney Disease and End Stage Renal Disease. *Semin Dial* 2015;28:404-412.
13. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2009;90:407-414.