

새로 진단된 뇌전증의 약물치료



김 정 빙

고려대학교 안암병원 신경과

Pharmacotherapy of newly onset epilepsy

Jung Bin Kim

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital, Seoul, Korea

Epileptic seizures in about 60-70% of epilepsy patients could be controlled with appropriate antiepileptic drugs. Most of epilepsy patients have a chronic course and usually maintain the first antiepileptic drug for a long time; therefore, antiepileptic drugs should be selected carefully in the newly diagnosed epilepsy patients. A patient-specific treatment strategy should be considered with an accurate understanding of the causes of epilepsy, types of seizures, epilepsy syndromes, the effects and other properties of antiepileptic drugs, and comprehensive consideration of the patients' characteristics.

Key Words: Newly onset epilepsy, Pharmacotherapy, Antiepileptic drug, Monotherapy

서 론

뇌전증의 진단은 (1) 24시간 이상의 시간 간격을 두고 최소한 두차례 이상 비유발성 발작(unprovoked seizure)이 발생한 경우, (2) 한 차례의 비유발성 발작이 있었고 항후 10년 이내에 발작이 재발할 확률이 60% 이상인 경우, (3) 특정 뇌전증증후군 진단에 합당한 경우, (1)-(3) 세 가지 중 한 가지에 해당될 때 내려질 수 있다.¹ 뇌전증은 발작이 반복적으로 발생하는 질환이므로 지속적으로 치료를 요하는 만성 경과를 밟게 되는 경우가 많다. 뇌전증의 치료는 약물 치료가 기본이며 적절한 약물 치료로 60-70%에서 발작이 잘 조절된다.² 새롭게 진단된 뇌전증 환자들에게 발작을 억제하고 부작용 없이 항뇌전증약물(antiepileptic drug) 치료를 유지하기 위해 적절한 항뇌전증약제의 선택과 투여는 필수적이라 할 수 있다. 본고에서는 적절한 항뇌전증약제 선택을 위해 고려해야 할 사항에 대해 고찰해보고자 한다.

본 론

1. 발작형태와 뇌전증증후군

적절한 항뇌전증약제 선택을 위해서는 우선 환자에 대한 정확한 진단과 분류가 이루어져야 하며 뇌전증의 원인, 발작 유형(seizure type), 뇌전증증후군이 고려되어야 한다. 항뇌전증약제는 일차적으로 발작 유형에 따라 선택하며 단독요법으로 시작한다. 새롭게 진단된 뇌전증 환자에서는 발작 유형에 대한 정보가 충분하지 않는 경우가 많아 약제 선택에 주의를 요한다. 예컨대, 결신발작(absence seizure)과 근간대발작(myoclonic seizure)은 phenytoin, carbamazepine, oxcarbazepine, eslicarbazepine, gabapentin, pregabalin, vigabatrin 등 부분발작(focal seizure)에 사용하는 항뇌전증약제를 투여하면 증상이 악화될 수 있다.³ 발작 유형에 따른 각 항뇌전증약제의 효과와 악화 가능성에 대한 정보가 표 1에 제시되어 있다.⁴

특정 뇌전증증후군에서는 특정한 항뇌전증약제가 발작 조절에 효과가 클 수 있어 뇌전증증후군에 대한 분류가 약제 선택에 도움이 될 수 있다. 예를 들면, valproate는 청소년기근간대뇌전증(juvenile myoclonic epilepsy)에 효과가 좋으며, ethosuximide는 전형결신뇌전증(typical absence epilepsy)에 효과가 좋다고 알려져 있다.

Jung Bin Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University Anam Hospital,
Goryedaero 73, Seongbuk-gu, Seoul, Korea
Tel: +82-2-920-5510 Fax: +82-2-925-2472
E-mail: brainbin80@gmail.com

Table 1. Effects of antiepileptic drugs according to seizure types

	Partial	Tonic-clonic	Absence	Myoclonic
Phenytoin	0	0	-	-
Carbamazepine	0	0	- or X	- or X
Phenobarbital	0	0	-	o?
Valproate	0	0	0	0
Ethosuximide	-	- or X	0	-
Benzodiazepine	0	0	-	0
Oxcarbazepine	0	0	-	-
Topiramate	0	0	o?	0
Zonisamide	0	0	o?	0
Lamotrigine	0	0	0	0
Levetiracetam	0	0	0	0
Vigabatrin	0	0	X	- or X
Pregabalin	0	0	-	-
Gabapentin	0	0	-	-

O: effective, -: not effective, o?: possibly effective, X: worsening possibly.

Table 2. Summary of studies and level of evidence for each seizure type and epilepsy syndrome

Seizure type or epilepsy syndrome	Class I studies	Class II studies	Class III studies	Level of efficacy and effectiveness evidence (in alphabetical order)
Adults with partial-onset seizures	4	1	34	Level A: CBZ, LEV, PHT, ZNS Level B: VPA Level C: LTG, OXC, PB, TPM, VGB Level D: C2P, PRM
Children with partial-onset seizures	1	0	19	Level A: OXC Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA, VGB Level D: C2P, PRM, ZNS
Elderly adults with partial-onset seizures	1	1	3	Level A: GBP, LTG Level B: None Level C: CBZ Level D: C2P, VPA
Adults with generalized onset tonic-clonic seizures	0	0	27	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA Level D: GBP, LEV, VGB
Children with generalized-onset tonic-clonic seizures	0	0	14	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, PB, PHT, TPM, VPA Level D: None
Children with absence seizures	1	0	7	Level A: ESM, VPA Level B: None Level C: LTG Level D: None
Benign epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS)	0	0	3	Level A: None Level B: None Level C: CBZ, VPA Level D: ESM, LEV, OXC, STM
Juvenile myoclonic epilepsy (JME)	0	0	1	Level A: None Level B: None Level C: None Level D: TPM, VPA

2. 항뇌전증약제의 특성

이상적인 항뇌전증약제의 특성은 다음과 같이 요약될 수 있다.⁵

- (1) 경구제로 발작조절 효과가 클 것.
 - (2) 약물 견디기력(tolerability)이 좋고 기형유발성(teratogenicity)이 없을 것.
 - (3) 약물 상호작용이 없거나 미미할 것.
 - (4) 하루 한 번 내지 두 번 복용 용법이 가능할 것.
 - (5) 제형의 범위가 다양할 것.
 - (6) 약가가 저렴하여 비용 효과적일 것.
- 이와 같은 특성 중 항뇌전증약제의 발작 조절 효과가 뇌

Table 3. Recommendations for monotherapy in adults with new-onset epilepsy with focal epilepsy or unclassified tonic-clonic seizures

Level	Recommendation
Level B	LTG use should be considered to decrease seizure frequency.
Levels B and Level C	LTG use should be considered (Level B) and GBP use may be considered (Level C) to decrease seizure frequency in patients aged >60 years.
Level C	LEV use may be considered to decrease seizure frequency.
Level C	ZNS use may be considered to decrease seizure frequency.
Level C	VGB use appears to be less efficacious than immediate-release carbamazepine (CBZ) use and may not be offered; furthermore, toxicity profile precludes VGB use as first-line therapy.
Level C	PGB use at 150 mg/d is possibly less efficacious than LTG use at 100 mg/d.
Level U	Evidence is insufficient to consider GBP, OXC, or TPM instead of CBZ.
Level U	Evidence is insufficient to consider TPM instead of phenytoin in urgent treatment of new-onset or recurrent focal epilepsy, unclassified generalized tonic-clonic (GTC) seizures, or generalized epilepsy (GE) presenting with GTC seizures.
Level U	Data are lacking to support or refute use of third-generation AEDs, CLB, FBM, or VGB in treating new-onset epilepsy.
Level U	Data are lacking to support or refute use of newer AEDs in treating unclassified GTC seizures.

전증 환자 약물치료에서 가장 우선적으로 고려되어야 할 사항이라 할 수 있다. 단일요법으로 처음 사용된 항뇌전증약제의 효과에 대해 메타분석한 연구가 2013년에 보고되었으며 그 결과는 표 2에 정리되어 있다.⁶ 이후 2018년에 미국신경과학회(American Academy of Neurology)와 미국뇌전증학회(American Epilepsy Society)에서 공동으로 임상가이드라인을 발표하였다(표 3).⁷

약물의 상호작용 또한 중요하게 고려되어야 할 사항으로 항뇌전증약제의 약물 상호작용은 간 대사효소작용의 작용과 관련이 있다. Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone은 간의 대사효소의 작용을 증진시키고, valproate는 작용을 억제한다. 이러한 항뇌전증약을 경구피임약이나 warfarin등의 약물을 사용하는 환자에게 투여할 때에는 상호작용에 의한 효과의 감소나 독성 발현의 가능성에 고려해야 한다.

3. 환자 요인

연령, 성별, 기저 동반질환 등 뇌전증 환자의 특성은 항뇌전증약제를 선택할 때 반드시 고려해야 할 요소이다. 특히 노령기의 뇌전증 환자는 동반질환이 많아 복용하고 있는 약제가 많은 경우가 혼하여, 약물의 배출이 저하되어 있는 경우가 많아 부작용 발생 위험이 크기 때문에 항뇌전증제 선택에 주의가 필요하다. 여성의 경우 valproate를 복용하면 고안드로겐혈증과 다낭성난소증후군을 초래할 가능성이 있으며,^{8,9} 임신 중 첫 3개월 동안 복용시에는 태아기형 발생 위험이 증가된다고 보고되어 있어 사용을 피하는 것이 권장된다.¹⁰ 간기능, 신장기능 이상이 있는 환자에서는 항뇌전증약제의 대사, 배설에 대한 고려를 반드시 하여 적절한 약제를 선택해야 한다.

결 론

뇌전증 환자의 60-70% 정도는 적절한 항뇌전증약제로 발작이 조절될 수 있다. 대부분의 뇌전증 환자들이 만성 경과를 밟고, 처음 사용하는 약제를 오래 사용하는 경우가 많아 처음 진단된 뇌전증 환자에서 항뇌전증약제를 선택하는 과정은 신중하게 이루어져야 한다. 뇌전증의 원인, 발작 유형, 뇌전증증후군에 대한 정확한 파악과 약제의 효과를 포함한 특성에 대한 이해, 환자의 상태에 대한 종합적인 고려를 통해 환자 맞춤형 치료전략을 수립하는 것이 이상적이다.

References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-482.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000;342:314-319.
3. Perrucca E, Gram L, Avanzini D, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39:5-17.
4. McCorry D, Chadwick D, Marson A. Current drug treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2004;3:729-735.
5. Sander JW. The use of antiepileptic drugs: principles and practice. *Epilepsia* 2004;45(suppl 6):28-34.
6. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalvainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54:551-563.
7. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al; on behalf of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. Practice guideline update: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2018;91:74-81.
8. Vainionpaa LK, Rattyä J, Knip M, et al. Valproate-induced hyperandrogenism during pubertal maturation in girls with epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:444-450.
9. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Knip M, et al. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. *Ann Neurol* 1996;39:579-584.
10. 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;77:193-198.