



김 지 영

부산대학병원 신경과

Antiepileptic drug treatment in various clinical situations

Jiyoung Kim

Department of Neurology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

A high number of patients with epilepsy have comorbidities including kidney disease, liver disease, brain tumors, and psychiatric disorders. Most epilepsy patients face a long treatment. Comorbidity conditions and pharmacokinetics should be considered in order to choose the most suitable antiepileptic drugs, as the proper choice of antiepileptic drugs improves drug compliance and reduces side effects. In this review, we investigate how to choose anti-epileptic drugs and relevant considerations in various clinical situations.

Key Words: Epilepsy, Antiepileptic drug, Comorbidity

서론

항뇌전증제의 사용은 수일 혹은 수주 간의 짧은 시기의 사용보다는 수개월 혹은 수년간 지속적으로 하는 경우가 많다. 인구가 점차 고령화 되어 감에 다양한 동반질환이 있는 고연령의 뇌전증 환자를 진료해야 하는 상황이 점차 늘어나고 있어 임상에서는 동반질환 및 기존 복용중인 약제를 고려해서 항뇌전제를 선택해야 하는 상황에 놓이게 되었다¹. 즉 장기간의 항뇌전증제 사용에 따른 약물 복용의 순응도 및 항뇌전증제의 효과를 향상 시키기 위해서는 항뇌전증제를 복용하는 이들의 특성을 고려해야 한다. 따라서 본고에서는 동반질환(comorbidity) 및 환자의 특성을 고려한 항뇌전증제 선택방법을 살펴 보겠다.

본론

1. 신장질환

Jiyoung Kim

Department of Neurology Pusan National University Hospital,

179 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel:+82-51-240-7311

E-mail: bijoukim78@gmail.com

신장질환이 있어 사구체 여과율이 감소하고 세뇨관 분비(tubular secretion) 장애가 있는 경우 신장으로 주로 제거되는 항뇌전증제는 반감기가 증가하고, 혈중 농도가 증가해 약물에 의한 부작용을 일으킬 수 있다.² 이 점을 고려한다면 급성기 치료에서는 LEV는 피해야 한다.^{3,4} 만성적인 항뇌전증 사용에서도 GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS의 용량 조절이 필요하다(Table 1). 새로 개발된 항뇌전증제에서 LCS는 사구체 여과율에 따른 용량 감량 및 투석시 50%가 제거되어 추가 용량 투여가 필요할 수 있으며, PRP는 사구체 여과율에 따른 조절이 필요하지 않으나, 투석 이후 추가 용량 투여에 대해서는 정해지지 않았다.

2. 간질환

많은 항뇌전증제는 간을 통해 대사가 되는데, 간기능장애가 발생하면 항경련제의 분포, 대사, 배설 등에 영향을 미친다(Table 1). 또한 간질환은 저알부민혈증이 동반될 수 있어 PHT와 같은 단백질 결합이 높은 특성을 갖는 약제에서는 단백질 결합하지 않는 자유약물이 증가하여 부작용을 일으킬 수 있다. 그러나 경미한 간질환이 있는 경우는 일반적으로 항뇌전증제의 용량 감량은 필요하지 않다. 급성기 뇌전증 치료에 PB, BZD를 사용하는 경우 간성뇌증

Table 1. Pharmacokinetic properties of AEDs in the case of hepatic impairment, renal impairment and/or hemodialysis

	Hepatic metabolism	Plasma protein binding (%)	Dose adjustment in renal impairment (RI)	Dose adjustment in hemodialysis (HD)
BZD	++		=	=
CBZ	++	75	=	=
ESM	++	0	↓ 25% of dose if Cr<10%	50% can be eliminated in 6 h of HD. Best given after HD
GBP	-	0	Cr>80: = Cr 50-79: 200-600 mg/8 h Cr 30-49: 100-300 mg/8 h Cr 15-29: 300/48 h to 600/24 h Cr<15: 300/48 h to 300/24 h	200-300mg after HD in a single dose or 100-150 mg/day + SD of 125-250 after HD
LEV	+	<10	Cr 50-79: 0.5-1 g/12 h Cr 30-49: 250/750 mg/12 h Cr<30: 250-500 mg/12 h	250-500mg after HD
LTG	++	55	↓ dose in moderate and severe RI	20% is eliminated in 4 h of HD. Best given after HD
OXC	++	40	↓ 50% of dose if Cr<30%	? Avoid in HD due to insufficient data
PB/PRM	++	45	↓ Normal dose	SD
PHT	++	90	=	=
PGB	-	0	Cr>60: = Cr 30-59: 25-100/8 h Cr 15-30: 25-50/8 h Cr<15: 25-75/day (3 intakes)	Single SD of 25-100mg after HD
TGB	++	96	=	=
TPM	+	15	↓ 50% in moderate and severe RI.	50-100 mg/12 h 50-100mg after HD
VPA	++	90	=	SD may be needed
ZNS	+	40	↓ Slower dose adjustment	200-400 mg/day after HD SD of 100-200mg the morning before HD

Mainly hepatic metabolism: ++; partly hepatic metabolism: +; extrahepatic metabolism: -; Cr: creatinine clearance in ml/min; (?) no data available, use with caution; = no dose adjustment required; SD: supplementary dose.

(hepatic encephalopathy)를 일으킬 수 있어 사용을 피해야 한다. 만약 사용이 필요하다면 가급적 용량을 감량하여 사용해야 한다.⁵ 따라서 간질환이 있는 뇌전증 환자의 급성기 치료로는 LEV를 추천한다.^{3,6} 만성적인 항뇌전증제 사용을 해야 경우 GBP, LEV, OXC, PGB, TPM과 같이 단백결합능이 높지 않고, 간대사에 영향이 적은 항뇌전증제를 추천한다.⁷

3. 혈액 질환

많은 항뇌전증제들이 혈소판감소, 빈혈, 백혈구 감소, 골

수기능부전(bone marrow failure)과 같은 다양한 혈액학적 장애를 일으킨다. 그러나 무형성 빈혈(aplastic anemia)과 같은 치명적인 질환을 일으키는 경우는 흔하지 않다. 항뇌전증제가 혈액학적 이상을 일으키는 기전은 명확하지 않으며, 면역학적 기전에 의한 것으로 추정된다.⁸ 최근 개발된 항뇌전증제 보다는 과거에 개발된 항뇌전증제가 혈액학적 이상을 보다 빈번하게 일으키므로 CBZ, PHT, VPA와 같은 항뇌전증제 사용시 주기적인 혈액검사를 실시해 혈액학적 이상 발생 여부를 감시해야 한다(Table 2).

Table 2. Hematological alterations associated to AED

AED	Hematological alterations	Frequency
BDZ	Thrombocytopenia, leukopenia, agranulocytosis, pancytopenia, acute granulocytopenia, acute thrombopenic purpura	Rare
CBZ	Aplastic anemia, agranulocytosis, pancytopenia	From 1:38,000
	Mild anemia	<5%
	Thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia	Less frequent
ESM	Aplastic anemia, agranulocytosis	Extremely rare
PHT	Thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia, agranulocytosis, pancytopenia, pure red cell aplasia, aplastic anemia, macrocytosis, megaloblastic anemia	Rare
PB	Aplastic anemia, panmyelopathy	Rare
	Megaloblastic anemia, leukopenia, agranulocytosis, thrombocytopenia	Not reported
PRM	Megaloblastic anemia, thrombocytopenia	Frequent
VPA	Thrombocytopenia	5-60%
	Hypofibrinogenemia	Frequent
	Pancytopenia, neutropenia, leukopenia, bone marrow suppression	Rare
FBM	Aplastic anemia, thrombocytopenia	Rare
GBP	Neutropenia	Very rare
LTG	Thrombocytopenia, agranulocytosis, aplastic anemia, bone marrow depression, pancytopenia, disseminated intravascular coagulation	Rare
	Leukopenia, neutropenia	More frequent
LEV	Anemia	4.6%
	Leukopenia	4.8%
	Ecchymosis	4
	Neutropenia and pancytopenia	Not reported
OXC	Leukopenia, thrombocytopenia, neutropenia, pancytopenia, hemolytic anemia	Rare
TPM	Leukopenia	2.7
	Anemia	Rare
	Epistaxis	1-4%
ZNS	Anemia, immunodeficiency, thrombocytopenia, leukopenia, lymphadenopathy, microcytic anemia, petechiae, ecchymosis	Rare

4. 뇌종양

뇌종양이 동반되는 경우 항뇌전증제와 스테로이드 및 뇌종양 치료에 사용되는 약제와의 약물 상호 작용을 중요하게 고려해야 한다(Table 3). 따라서 간효소를 유도하는 약제 사용은 가급적 피해야 한다. 신경아교종(glioma)을 대상으로 실시한 연구에서 LEV와 VPA를 조합하여 사용했던 경우 경련 조절에 효과가 가장 좋았다.⁹ 그러나 뇌종양환자에서 항뇌전증제 투여에 대한 연구가 많지 않아 정확한 진료 지침을 정립하기는 어려운 상황으로, 약물 상호 작용과 부작용이 적은 LEV, PGB, GBP, LTG, OXC, TPM, LCS사용을 고려해 볼 수 있다.

5. 불안증 및 우울증

뇌전증 환자들은 불안증 및 우울증의 발생 빈도가 높다.

이점은 자살사고를 초래하고, 항뇌전증제의 복용순응도를 저하 시킬 수 있고, 개인 삶의 질을 더욱 떨어뜨릴 수 있다.¹⁰ 정신적 동반질환(psychiatric comorbidity)이 항뇌전증 선택에 중요한 요인이 되는 경우 다음과 같은 기준을 고려해 볼 수 있다. “항뇌전증제가 정신적 동반질환을 악화 시킬 가능성은 없는가?”, “사용중인 항우울제, 항불안제, 항정신병약물(antipsychotics)이 경련을 악화 시킬 가능성은 없는가?”, “사용중인 약제 간 주요한 약물 상호작용은 없는가?” 등이다(Table 4). amoxapine, maprotiline, bupropion과 같은 항우울제, clozapine, chlorpromazine은 경련발생의 위험도를 증가 시킬 수 있다.¹¹ 또한 SSRI는 저나트륨혈증을 일으킬 수 있어 CBZ 혹은 OXC와 함께 사용시 주의를 해야 한다.¹²

Table 3. Pharmacological interactions between AEDs and cytotoxic and corticosteroid drugs

	CBZ	PB	PHT	VPA
Anthracyclines	↓	↓	↓	↓
Cyclophosphamide	↓	↓	↓	
Cisplatin	↓	↓	↓	↓↑
Corticosteroids	↓	↓	↓	↓↑
Etoposides	↓	↓	↓	↑
Fluoropyrimidines			↓	
Irinotecan topotecan	↓	↓	↓	
Methotrexate	↓	↓	↓	↓
Nitrosureas	↓	↓	↓	↑
Taxoides	↓	↓	↓	↑
Vincristine	↓	↓	↓	

The arrows on the left hand side of the boxes indicate the effect of interaction on the plasma levels of the cytotoxic and corticosteroid drugs and the ones on the right hand side indicate the effect on plasma levels of AEDs. (↑) Increased plasma level. (↓) Decreased plasma level. (=) No significant effect.

Table 4. Recommended AED in patients with epilepsy and psychiatric disorder

	Antiepileptic treatment		Psychiatric treatment	
	Recommended	To be avoided	Recommended	To be avoided
Depression	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB, VPA	PB, PHT, PRM, TGB, TPM	Citalopram Escitalopram Sertraline Trazodone Venlafaxine	Amoxapine Maprotiline Bupropion
Anxiety	BZD, GBP, PGB, VPA	LEV	BZD SSRIs	-
Psychosis	LTG, OXC, VPA	ESM, LEV, TPM	Olanzapine Quetiapine Risperidone	Chlorpromazine Clozapine

6. 고연령

고연령의 뇌전증 환자는 동반질환 질환이 많고, 신기능, 간기능이 저하 되어 있을 가능성이 높다. 간질환이 있는 경우 주로 간에서 대사가 되지 않는 LEV와 같은 항뇌전증제를 선택해 볼 수 있고, 신장 질환이 있는 경우 CBZ, VPA를 선택할 수 있다. 많은 항뇌전증제가 혈장 단백질과 결합하고, 약물상호작용이 있어서 상대적으로 이런 작용이 적은 LEV, GBP와 같은 항뇌전증제를 고연령에서 사용해 볼 수 있다.¹³ 그러나 항뇌전증제와 관련한 연구에서 고연령이 참여하는 경우가 점차 증가하고 있다 하더라도 젊은 연령에 비하여 상대적으로 고연령이 연구에 참여하는 비율은 작다. 따라서 고연령에서 항뇌전증제의 사용에 대한 지침을 만들기 위해서는 추가적인 연구가 더욱 필요한 상황이다.¹⁴

결론

다양한 임상 상황을 고려한 항뇌전증제의 사용은 항뇌전증제의 약동학, 약물상호작용, 뇌전증 환자의 나이, 성별, 내과적 및 정신적 동반질환을 고려해서 선택한다. 또

한 항뇌전증제 사용시 심한 혈액학적 이상을 동반하는 경우는 많지 않으나, 과거에 개발된 항뇌전증제를 사용하는 경우 주기적인 혈액 검사가 필요 할 수 있다.

약어

BZD, benzodiazepines; CBZ, carbamazepine; CLB, clobazam; ESM, ethosuximide; FBM, Felbamate; GBP, gabapentin; LCS, lacosamide; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigine; OXC, oxcarbazepine; PB, phenobarbital; PGB, pregabalin; PHT, phenytoin; PRM, primidone; PRP, perampanel; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitors; TGB, tiagabine; TPM, topiramate; VPA, valproic acid; ZNS, zonisamide.

References

1. Bruun E, Virta LJ, Kalviainen R, Keranen T. Co-morbidity and clinically significant interactions between antiepileptic drugs and other drugs in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;73:71-76.

2. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *Med Clin North Am* 2005;89:649-687.
3. Ramael S, Daoust A, Otoul C, Toublanc N, Troenaru M, Lu ZS, et al. Levetiracetam intravenous infusion: a randomized, placebo-controlled safety and pharmacokinetic study. *Epilepsia* 2006;47:1128-1135.
4. Vulliemoz S, Iwanowski P, Landis T, Jallon P. Levetiracetam accumulation in renal failure causing myoclonic encephalopathy with triphasic waves. *Seizure* 2009;18:376-378.
5. Ochs HR, Greenblatt DJ, Eckardt B, Harmatz JS, Shader RI. Repeated diazepam dosing in cirrhotic patients: cumulation and sedation. *Clin Pharmacol Ther* 1983;33:471-476.
6. Di Bonaventura C, Mari F, Fattouch J, Egeo G, Vaudano AE, Manfredi M, et al. Use of levetiracetam in treating epilepsy associated with other medical conditions. *Acta Neurol Scand* 2006;113:82-86.
7. Ahmed SN, Siddiqi ZA. Antiepileptic drugs and liver disease. *Seizure* 2006;15:156-164.
8. Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci* 2014;35:983-993.
9. van Breemen MS, Rijsman RM, Taphoorn MJ, Walchenbach R, Zwinkels H, Vecht CJ. Efficacy of anti-epileptic drugs in patients with gliomas and seizures. *J Neurol* 2009;256:1519-1526.
10. Kwon OY, Park SP. Validity of the Liverpool Adverse Events Profile as a Screening Tool for Detecting Comorbid Depression or Anxiety Disorder in People with Epilepsy. *J Epilepsy Res* 2018;8:74-80.
11. Mula M, Monaco F, Trimble MR. Use of psychotropic drugs in patients with epilepsy: interactions and seizure risk. *Expert Rev Neurother* 2004;4:953-964.
12. Ovsiew F. Antiepileptic drugs in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1655-1658.
13. Jankovic SM, Dostic M. Choice of antiepileptic drugs for the elderly: possible drug interactions and adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2012;8:81-91.
14. Desmarais P, Miville C, Milan-Tomas A, Nguyen QD, Ojeda-Lopez C, Masellis M, et al. Age representation in antiepileptic drug trials: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res* 2018;142:9-15.