간질의 약물치료

Epilepsy : Drug Treatment

허 경
연세의대 세브란스병원 신경과
서울 서대문구 신촌동 134
Kyoung Heo, M.D.
Department of Neurology
Yonsei University College of Medicine, Severance Hospital
E-mail : kheo@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

The prognosis of epilepsy has improved considerably, and about 80% of patients can now be expected to achieve a complete seizure control with antiepileptic drug treatment. It is important to understand that the response to individual drugs may vary considerably in relation to the seizure type or epilepsy syndrome, so that optimization of treatment requires careful individualization of the dosage, and that rational polytherapy should be performed in consideration of the mechanisms of action of antiepileptic drugs, adverse effects, and drug interactions. Although newly developed antiepileptic drugs have some advantages in terms of adverse effects and pharmacokinetics compared with traditional antiepileptic drugs, they have demonstrated no significant difference in efficacy in comparative studies. The purpose of this chapter is to review the basic principles, which should guide the optimal treatment with antiepileptic drugs in patients with epilepsy.

Keywords : **Monotherapy; Combination therapy; Pharmacokinetics; Toxicity**
핵 심 용 어 : 단독약물요법; 복합약물요법; 약물역학; 독성

간질의 일차적인 치료는 약물치료이며 간질 환자의 약 80% 정도는 적절한 치료에 의해 완전한 발작 조절이 가능하고, 이 중의 약 70%는 한가지 약물(monotherapy)에 의해 조절된다. 이러한 측면에서 항경련제 치료의 일반적인 원칙을 이해하는 것은 중요하다.

약물치료의 목표

간질의 일차적 치료는 약물치료이지만 약물치료가 간질발작의 재발을 예방하고 발작 자체로 인한 간질의 악화를 방지하여 자연사(예후)를 변화시킬 것이라는, 과거부터 주장되어 온 가설은 최근 여러 연구결과에서 지지되지 못하고 있다. 따라서 현재의 항경련제 치료는 간질의 치유보다는 발작을 억제하는 대증요법의 범주에 속한다고 볼 수 있으며, 이러한 관점에서 약물치료의 목표는 간질의 완치보다는 약제의 부작용 없이 간질발작의 재발을 효과적으로 억제함으로써 환자가 정상적인 삶을 지속하고 유지하도록 하는 데에 있다.

약물치료는 언제 시작되어야 하는가?

첫번째 유발되지 않은(unprovoked) 발작을 가진 환자

에서 약물치료는 재발의 위험을 감소시킬 수 있다. 그러나 치료하지 않았을 경우에 두번째 발작이 재발하는 경우가 약 40% 정도이기 때문에 첫번째 발작 후의 약물치료는 과반수의 환자를 불필요한 약제(antiepileptic drugs`: AEDs)의 부작용에 노출시키는 것이며, 또한 약물치료가 환자의 장기적인 예후에 커다란 도움을 주지 못하기 때문에 약물치료는 두번째 발작이 발생되기까지 기다리는 것이 원칙이다(두번째 발작 후에는 세번째 발작이 일어날 위험성은 70~80%로 높기 때문에 치료해야 한다). 그러나 재발되는 발작으로 인한 신체적 손상, 사회적 여건 및 운전장애 등의 문제점들을 고려할 때 첫번째 발작 후의 약물치료 여부는 개인의 사정 또는 재발 가능성의 고저(예 : 증후성 원인, 뇌파 이상 등)에 따라서 결정되어야 한다. 또한 두번째 발작이 일어난 경우에도 항경련제 치료가 원칙이지만 어린 시절의 양성 부분 간질(benign partial epilepsies), 소아에 있어 일상생활에 거의 영향을 주지 못하는 경도의 발작, 드물게 일어나는 수면중 발작 등의 경우에는 즉각적인 약물치료의 시행보다는 약물치료의 문제점과 재발되는 발작에 의한 문제점 등을 비교하여 환자에게 유리한 것을 선택해야 하며 환자나 보호자의 의향도 고려되어야 한다. 반사성 간질(reflex epilepsy)의 경우는 유발되지 않은 발작이 동반되지 않고, 반사가 피할 수 있는 자극인 경우 약물치료가 필수적인 것은 아니다. 약물치료에 대한 순응이 의심스러운 알코올이나 약물남용과 관계된 발작은 그 원인을 제거하는 것이 우선적인 치료방침이다. 약물치료와 더불어 수면박탈이나 과도한 음주 등의 유발요인이 있다면 이것 역시 피하도록 권고해야 한다.

단독 약물치료 혹은 다약물치료?

한가지 약물로 치료가 시작되어야 한다는 점은 이론의 여지가 없다. 단독 약물치료는 기형 발생을 비롯한 여러 독성의 위험을 감소시킬 뿐만 아니라 약물상호작용의 문제를 해결하고 환자의 약물 순응도를 증진시킨다. 또한 부작용이 일어났을 때 즉각적인 대처가 이루어질 수 있다. 효과면에서도 다약물치료는 단독 약물치료에 비해 크게 차이 없이 더 많은 부작용을 초래할 수 있다.

매우 드문 경우지만 한 환자가 여러 유형의 발작을 가지고 있어 다약물치료가 필요할 때가 있다. 또한 단독 약물로 발작 조절에 실패한 경우(다른 약물의 단독치료가 시도되기도 하지만) 다른 약물이 병용되었을 때 완전 조절은 쉽지 않지만 상당수에 있어 호전을 보이기 때문에 약물의 부작용을 고려해서 약물의 용량이 선택될 때 다약물치료가 효과적일 수 있다(각각 약물의 단독요법으로 발작 조절에 실패한 환자를 대상으로 한 연구들에서 두 약물의 병용으로 25%의 환자가 무발작 상태가 되었다)(1). 어떤 약물들을 병용하는 것이 바람직하겠느냐의 문제에 대한 연구는 아직 빈약하지만 작용기전(다른 작용기전을 가진 약물의 병용, sodium chnnel 차단 효과와 다양한 작용기전을 가진 약물의 병용 등), 부작용, 환자의 특성 등을 고려한 약물들의 병용이 효과적일 것으로 기대되고 있다.

항경련제의 선택

1. 발작 및 간질 유형

항경련제의 선택은 상당한 중복이 있고 비교적 높지 않은 특이성을 가지고 있지만 효과, 부작용, 약물동력학, 연구결과, 장기간의 임상 경험, 약물의 가격을 고려할 때 발작 유형에 따라 차이가 난다(표 1). Valproate, benzdiazepines, lamotrigine, topiramate, zonisamide는 부분 및 전반 발작 모두에 사용될 수 있는 약물이고 부분 발

표 1. 발작 유형에 따른 항경련제의 선택

Type of seizure	Monotherapy, first choice	Monotherapy, second choice	Monotherapy, third choice or add−on drug (alphabetic order)
Partial seizure (2nd GTC)	CBZ	VPA, PHT	CLOBA, GBP, LTG, OCBZ, PB, PRM, TPM, VGB, ZNS
Generalized seizure Tonic−clonic	VPA	CBZ	CLOBA, GBP, LTG, OCBZ, PB, PRM, PHT, TPM, ZNS
Absence	VPA	ESM	CLOBA, CZP, LTG, TPM, ZNS
Myoclonic	VPA	CZP	CLOBA, LTG,PB, PIR, TPM, ZNS

The drug in second choice can be used in first choice depending on circumstances.
CBZ : carbamazepine, CLOBA : clobazam, CZP : clonazepam, ES : ethosuximide,
GBP : gabapentin, LTG : lamotrigine, OCBZ : oxcarbazepine, PB : phenobarbital,
PHT : phenytoin, PIR : piracetam, PRM : primidone, TMP : topiramate, VGB : vigabatrin,
VPA : valproic acid, ZNS : zonisamide, 2nd GTC : secondarily generalized tonic−clonic

작의 일차 선택약물인 carbamazepine은 전반성 발작 중에서 강직−간대(tonic−clonic) 유형에만 사용될 수 있다. Valproate는 모든 발작 유형에 작용한다는 점에서 25세 이하의 간질 환자에서 전반 발작의 형태로 나타나 그 발작 유형이 정확히 파악되지 않을 때나 여러 발작 유형을 가지고 있을 때 일차적 약물로 권장되고 있지만 원칙적으로는 특발성(idiopathic) 및 증후성(symptomatic) 전반성 발작 및 간질에서 일차 약물로 생각되고 있다. Carbamazepine은 이차성(secondarily) 전반 발작을 포함한 부분성 발작의 일차적 약물로 간주되고 있다(3). Carbamazepine, phenytoin, gabapentin, lamotrigine, vigabatrin은 근간대성 경련(myoclonus)과 결여발작(absence seizure)에 효과가 없거나 악화시키기도 한다. 따라서 복잡 부분(complex partial) 발작은 결여(absence) 발작과의 감별, 병력에서 전반성 강직−간대 발작으로 내원한 환자가 일차성(primarily) 혹은 이차성(secondarily) 전반성 강직−간대 발작이냐의 감별, 전반성 강직−간대 발작을 가진 환자에서 다른 유형의 전반성 발작을 동반하고 있느냐의 문제는 적합한 항경련제를 선택하는 데 중요하다. 특정한 간질 및 간질 증후군의 진단은 항경련제의 선택에 필수적이지 않고, 약 50%의 환자에서만 가능하지만 장기간의 예후와 약물 중단의 가능성에 대한 예측에 도움을 준다. 또한 같은 발작 유형이라도 간질 증후군에 따라 그 예후가 다르다.

약물기전에 따라 발작 유형에 따른 효과를 예측하기는 어려우나 sodium channel에 작용하여 high−frequency neuronal firing을 막는 항경련제(carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, topiramate, oxcarbazepine, valproate, gabapentin 등)는 일반적으로 부분 발작(이차성 전반 발작 포함)과 전반성 발작 중에서 강직−간대(tonic−clonic) 유형에 효과가 있고 calcium T channel을 통해 thalamic calcium conductance를 방해하는 항경련제(ethosuximide, valproate, zonisamide)는 항결여 효과(anti−absence effect)를 가진다. GABA의 억제작용을 조장시키는 약물(GABA receptor`:`phenobarbital, benzodiazepines, topiramate GABA synapse`: valporoate, gabapentin, vigabatrin, topiramate)은 약물에 따라 특정 발작 유형에 대한 효과가 다르다. Ben-

표 2. 새로운 항경련제의 시험연구의 metaanalysis

New AEDs	Efficacy OR(95% CI)	Discontinuation
GBP	2.29(1.53~4.43)	1.36(0.75~2.49)
LTG	2.32(1.47~3.68)	1.19(0.79~1.79)
TPM	4.07(2.87~5.78)	2.56(1.64~4.0)
VGB	3.67(2.44~5.51)	2.58(1.26~5.27)
ZNS	2.47(1.26~5.27)	4.23(1.71~10.49)

zodiazepines은 항결여 효과가 있으나 vigabatrin이나 gabapentin은 부분 발작에만 효과적이고 결여 발작을 악화시킬 수 있다. 덧붙여 흥분성 신경전도 억제기전도 가지고 있는 topiramate는 부분 및 전반 발작 모두에 사용될 수 있다.

1990년대에 들어와 여러 새로운 항경련제가 우리나라에 도입되어 사용되고 있다. 많은 임상연구에서 밝혀진 효과를 요약하면 lamotrigine, topiramate, zonisamide는 부분과 전반성 발작 모두에서 효과가 있는 것으로 알려져 있고 vigabatrin, oxcarbazepine, gabapentin은 부분성 발작에 효과적이라고 보고되어 진다. 각각의 항경련제 효과는 개발 당시 시행되었던 난치성 부분성 간질 환자의 placebo−controlled, add−on trial 결과의 metaanalysis, 치료받지 않은 간질 환자를 대상으로 기존의 약물과 비교한 연구 결과를 통해 비교될 수 있다.

Marson 등(2)의 metaanalysis의 결과는 표 2에 기술되어 있는데 50% 이상 발작 감소를 보인 환자의 정도(responder rate)가 측정된 효과 면에서 topiramate, vigabatrin이 우수하다고 할 수 있으나 신뢰구간(confidence interval)이 겹쳐졌고, 효과 및 부작용을 반영하는 중단율 (discontinuation rate)에서는 gabapentin과 lamotrigine이 가장 우수하였기 때문에 각각의 새로운 항경련제의 효용성 차이에 대해서 결론을 내릴 수 없다. 새로이 진단된 간질 환자를 대상으로 새로운 항경련제와 기존의 약물(carbamazepine, phenytoin, valproate)과 비교하는 연구들이 lamotrigine, oxcarbazepine, vigabatrin, gabapentin, zonisamide, topiramate에서 시행되었는데 vigabatrin을 제외한 항경련제에서는 효과 면에서 차이가 없었고 부작용 면에서는 우수하거나 비슷한 결과를 얻었고, vigabatrin의 경우는 carbamazepine에 비해 부작용 면에서 우수하다고 볼 수 있으나 효과 면에서는 carbamazepine이 우수하다는 결과를 얻었다. Vigabatrin은 최근에 vigabatrin의 중요 부작용이라고 생각되는 시야 결손을 고려할 때 새로이 진단된 환자에서 일차적 약물로서의 vigabatrin의 효용성은 떨어진다고 생각된다. 일반적으로 새로운 항경련제는 효과 면에서 기존의 약물보다 뛰어나다고 기대되기는 어렵지만 부작용, 약동력학, 약물상호작용에 있어서는 기존의 약물보다 우수한 면이 많으나 약물 가격이 상대적으로 높기 때문에 새로 진단된 간질 환자의 일차적 선택약물로 권장되기 어렵다. 앞으로 더 많은 기존의 항경련제와 새로운 항경련제간의 비교연구, 특정한 간질 유형 및 간질 증후군, 병용요법에 대한 연구 등을 통하여 그 가치가 규명될 것이다.

항경련제의 독성

발작이나 간질 유형에 따라 둘 이상의 약물이 비슷하게 효과적이라 고려될 때에 약물의 부작용이 그 환자의 안녕을 방해하지 않을 것으로 생각되는 항경련제가 선택되어야 한다. 항경련제의 독성은 효용성을 종종 떨어뜨리는 역할을 한다. 항경련제와 연관된 부작용은 거의 모든 신체조직 체계에 영향을 주나 일반적으로 신경독성이 가장 빈번하고 중요하다. 부작용의 대부분은 잘 규명되어 있고, 각 약물의 약물 동력학과 작용기전에 대한 지식으로 예측될 수 있다. 그러나 몇몇 부작용은 특이질(idiosyn-

표 3. 항경련제의 주요 이상반응

Drug	Common and/or important adverse effects		
	Dose dependent	Idiosyncratic	Chronic
Carbamazepine and oxcarbazepine	Diplopia, dizziness, drowsiness, nausea, unsteadiness`/`ataxia	Blood dyscrasias, rash	Hyponatremia
Ethosuximide	Ataxia, drowsiness, headache, unsteadiness	Blood dyscrasias, rash	Behavior change, headache
Gabapentin	Dizziness, fatigue, somnolence	?	? Weight gain
Lamotrigine	Ataxia, diplopia, unsteadiness	Rash	? Mood elevation
Phenobarbital and primidone	Behavior change, headache, nausea, sedation, unsteadiness	Blood dyscrasias, rash	Behavior changes, connective disorders, intellectual blunting, metabolic bone disease, mood change, sedation
Phenytoin	Behavior change, dizziness, headache, involuntary movements, nausea, sedation, unsteadiness	Blood dyscrasias, immunologic reactions, rash	Behavior changes, cerebellar syndrome, connective tissue and skin changes, folate deficiency, gum hypertrophy, hirsutism, intellectual blunting, metabolic bone disease mood changes, sedation
Topiramate	Fatigue, dizziness, headache, somnolence, ataxia, cognitive impairment	?	Renal calculi, weight loss
Valproate	Behavior change, sedation, unsteadiness	Acute hepatic failure acute pancreatitis, acute thrombocytopenia blood dyscrasias, rash	Behavior change, bleeding/ coagulation disorders, gastric irritation, hair loss, hyperammonemia, sedation, tremor, weight gain
Vigabatrin	Sedation, unsteadiness	Acute behavior disturbance, confusion, psychosis, rash	Visual field defect, behavior confusion, psychosis, sedation, weight gain
Zonisamide	Anorexia, ataxia, dizziness, fatigue, somnolence, cognitive impairment	?	Renal calculi, weight loss

cratic)한데 오랜 동안의 경험으로 가능한 부작용이 확인되었지만 환자 개개인으로 볼 때는 예측이 불가능하다. 특히 새로 개발된 항경련제의 경우는 아직 치료경험이 상대적으로 짧기 때문에 사람에게 처음으로 나타나는 부작용이 있을 것으로 생각된다. 특이질의 부작용은 때때로 용량이나 용량 증가의 속도와 관계있다〔carbamazepine

과 lamotrigine에 의한 피부 발진은 용량을 천천히 증가시킬 때 감소될 수 있고, 심하지 않을 경우 일시적으로 끊거나 용량을 감소시켜 투여할 수 있으며, valproate의 최기형 효과(teratogenic effect)는 용량의 정도와 관계있다고 보고되어 진다].

각 약물의 일반적이고 중요한 부작용은 표 3에 열거되어 있다. 항경련제의 부작용 내용 뿐만 아니라 약물의 투여경로, 제형, 용해와 흡수, bioavailability, 환자의 신체크기, 나이, 영양상태, 유전적 다양성, 동반된 질환, 상호작용의 가능성 있는 약물 복용 등의 요인들이 고려되어야 한다. 예를 들면 phenytoin의 경우 여드름, 다모증, 치은비대증, 거친 안면 등을 초래할 수 있기 때문에 소아나 젊은 여성에게는 되도록 사용하지 않는 것이 바람직하다. Primidone과 phenobarbital은 진정, 인지기능 장애, 행동이상 등을 일으키는 경향이 있기 때문에 젊은 환자, 고도의 각성과 인지능력을 요구하는 직업이나 사회적 활동을 하는 사람에게는 사용하지 않는 것이 바람직하다. 경구용 피임약의 대사와 관련된 간마이크로솜의 효소(hepatic microsomal enzymes)를 유도하는 항경련제(carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, phenobarbital, primidone)는 경구용 피임약을 복용하는 여성에게는 사용하기 어렵다. 임신중 사용시 신경관 결손(neuronal tube defect)과의 연관성이 상대적으로 높은 것으로 보고된 valproate와 태아의 선천성 기형에 대한 위험도가 아직 확인되지 않은 새로운 항경련제는 임신을 계획하는 여성에게 처방하지 않은 것이 바람직하다. 급성간헐성 포르피린증(acute intermittent porphyria)과 연관된 발작의 조절을 위해서는 간의 대사를 필요로 하는 대부분의 항경련제는 이 질환을 악화시킬 수 있기 때문에 신장으로 직접 배설되는 gabapentin과 vigabatrin이 사용된다. Vigabatrin은 정신 질환의 병력이 있는 경우, topiramate와 zonisamide는 신석증의 병력이 있는 경우 사용되지 않는 것이 바람직하다. Vigabatrin이 사용될 경우 시야 결손이 나타날 수 있기 때문에 이에 대한 정기적인 검사가 필요하다.

항경련제의 제형(Formulation)

장기간의 경구치료를 위해서는 손해를 끼치는 성분(예 : sucrose)이 부가되어 있고, 급속한 흡수와 연관된 부작용을 초래할 수 있는 syrup이나 powder 제형보다는 더욱 정확한 용량 투여가 가능한 tablet나 capsule이 선호된다. 5세를 넘는 거의 모든 소아는 고체약물을 복용할 수 있다. 반감기가 짧은 항경련제는 복용 횟수를 감소시키고 최고(peak)와 최저(trough) 혈중 농도의 차이를 감소시키기 위하여 서방형이 개발되어 있다. 주의할 것은 상품명이 달라질 때도 해당되는 것이지만 같은 용량이라도 다른 제형으로의 변화는 임상적으로 의미있는 혈중 약물농도의 변화가 초래될 수 있다는 것이다.

간질 지속상태나 자주 반복되는 발작, 또는 수술(특히 복부) 등의 이유로 정맥 내 혹은 근육 내 투여가 필요하다. 그러나 이런 방법으로 투여될 수 있는 항경련제는 제한되어 있다. Phenytoin, phenobarbital, benzodiazepines는 근육 내 투여가 가능하나 흡수가 느리고 예측될 수 없기 때문에 권해지지 않는다. Fosphenytoin(우리나라에 도입되지 않았음)은 phenytoin을 대신해 근육 내 투여로 편리하게 사용될 수 있다. Valproate로 정맥 내 투여 제형이 개발되어 있다. Diazepam은 직장 내 투여 제형으로 빠르고 효과적인 흡수가 기대될 수 있어 특히 열성 경련에 사용된다. 드문 경우의 환자에서 항경련제의 비경구용 제형의 존재는 항경련제의 선택에 영향을 미치는 요인이 된다.

표 4. 항경련제의 약물동력학

Drug	Half−life(hours)	Time to reach steady state(days)	Protein−binding(%)	Therapeutic level(μg/dl)
CBZ	14~27	3~4	66~69	4~12
ESM	20~60	7~10	0	50~150
GBP	5~7	−	0	−
LTG	30(15) *	−	55	−
PB	40~136(33~73) **	12~21	40~60	10~40
PHT	12~36(5~14) **	7~28	69~96	10~20
TPM	20~30(12~15) *	−	15	−
VPA	6~15(8~15) **	1~2	80~95	50~150
VGB	5~7	−	0	−
PRM	6~18(5~11) **	4~7	0	5~12
CZP	20~40	−	86	0.02~0.08

*: with enzyme−inducing drugs **: children

항경련제의 용량

각 약물의 표준화된 용량은 없고 각 환자에 따라 필요한 용량은 다르다. 이러한 다양성은 개인간의 약효에 관한 차이도 기여하지만 주로 약물동력학적 차이에 기인된다. 주요 항경련제의 약물동력학은 표 4에 기술되었다. 따라서 각 개인에 따른 세심한 용량 결정이 필요하다.

간질 지속상태나 빈번하게 일어난 발작에서는 부하용량(loading dose)을 주고 유지용량(maintenance dosage)을 투여하지만, 대부분의 경우 부작용의 빈도를 감소시키기 위해 적은 용량으로부터 시작하여 천천히 증량시켜 유지용량을 투여하게 된다. 용량 증가의 속도와 유지용량 정도는 치료에 대한 반응에 따라 다르다. 예를 들어 치료에 잘 반응할 것인가 기대되는 특발성 전반성 간질의 경우 용량 증가의 속도도 느리고 유지용량(혈중 농도)도 상대적으로 적다. 이와 반대로 예후가 나쁠 것으로 기대되는 인자, 즉 치료 전 많은 발작횟수, 증후성 간질, 부분 발작, 다발성 발작 유형, 신경학적 결손을 가진 환자의 경우 혈중 약물 측정을 참고로 상대적으로 많은 유지용량을 투여하게 된다.

대부분의 항경련제에서 중추신경계 및 위장관 부작용에 대한 적응(내성)은 천천히 이루어진다. Carbamazepine, barbiturates, valproate, ethosuximide, benzodiazepines, lamotrigine, topiramate, zonisamide 등의 약물은 처음부터 유지용량으로 시작한 경우 빈번하게 이런 부작용의 문제를 일으키기 때문에 천천히 용량을 증가시키고 부작용이 일어나는 경우는 용량을 잠시 줄였다가 다시 증량하는 것이 필요하다. Primidone은 치료 직후 현저한 부작용(기면, 현훈, 실조, 구역, 구토)을 일으킬 수 있기 때문에 매우 적은 용량(성인에서 62.5 mg)으로 시작되어야 한다. 치료에 대한 반응에 따라 유지용량의 증가가 고려되는데 일반적으로 안정농도에 이르기 위해서 약물 반감기의 약 다섯배의 기간이 필요하기 때문에 이 시간 내에는 치료에 대한 반응이 정확하게 평가될 수 없다(phenytoin의 경우 치료 혈중 농도에서 반감기의 다섯배를 크게 넘어서고 carbamazepine의 경우 수 주 내에 있게 되는 autoinduction으로 인해 혈중 농도가 감소한다).

앞서 기술된 것처럼 적정한 용량은 기본적으로 임상적 반응에 의존하기 때문에 환자가 약물 난치성이라고 하려

면 혈중 약물농도와 관계없이 최대한도로 견딜 수 있는 약물에도 불구하고 발작이 일어난 경우에 해당된다.

항경련제의 투여간격

대부분의 항경련제는 작용 장소에서 효과를 지속시키기 위해서는 안정된 혈중 농도를 유지하기 위해 충분한 복용횟수로 투여되어야 한다. 일반적으로 반감기를 넘어서지 않는 간격으로 투여되어야 한다. 투약 빈도가 낮을수록 환자의 약물에 대한 순응도를 높이고 약물과 질환에 대한 심리적 부담을 감소시킬 수 있다는 점에서 약물의 선택에 영향을 줄 수 있다.

환자의 순응(Compliance)

치료 실패의 중요한 원인 중의 하나는 처방에 대한 환자의 순응 부족이다. 어느 정도는 치료와 그 부작용에 대한 불충분한 정보에 기인되기 때문에 의사는 치료방향, 규칙적인 약물 복용의 필요성, 부작용 및 안전에 대한 설명이 환자와 보호자에게 있어야 한다. 치료를 갑자기 중단할 경우 간질 지속상태의 가능성도 지적되어야 한다. 환자가 방문할 때마다 환자가 복용횟수 및 시간을 이해하고 있는지 확인하는 것이 중요하다. 약의 숫자를 점검하는 습관을 갖게 하고 시계, 식사, 배변습관 등을 이용하여 복용시간을 상기시키도록 한다. 앞서 기술되었지만 되도록 순응도를 높이기 위해서는 가능한 한 복용횟수를 줄이는 것이 바람직하다. 같은 시각에 채혈한 항경련제의 혈중 농도가 20% 이상의 변화가 있을 때는 순응도가 나쁘다는 것을 시사하나 대부분의 항경련제가 상대적으로 짧은 반감기 때문에 혈중 농도가 순응도의 지표로 이용되기 어렵고, 일정한 범위의 혈중 농도가 측정되는 경우에도 환자방문 사이의 전체적인 기간으로 순응도를 반영하지 못한다.

초기 치료의 실패

환자가 최대로 인내할 수 있는 용량의 단일 약물의 투여에도 불구하고 발작이 일어나는 경우 진단이 정확했는지, 약물의 선택이 적정했는지, 불충분한 반응을 일으키는 교정할 수 있는 인자(낮은 순응도, 수면 부족, 알코올 남용 등)가 있는지 파악되어야 한다. 이러한 조건을 배제시킨 후에 취할 수 있는 방법은 두번째 약물로의 단독요법과 두번째 약물의 병용요법이다.

1. 두번째 약물로의 대치

같은 유형의 발작에 사용되는 두번째 약물로 대치한다. 두번째 약물의 용량을 증가시킴과 동시에 점진적으로 첫번째 약물을 끊기도 하지만 일반적으로는 두번째 약물 유지용량으로 증가시킨 후에 점진적으로 첫번째 약물을 줄여 끊는 것이 원칙이다. 이 방법은 투여중지에 따른 발작의 위험성을 감소시키는 장점이 있지만 약물상호작용(4)에 의한 부작용에 노출되게 만든다. 따라서 병용요법의 경우도 해당되는 사항이지만 최대 용량이 그 이전의 용량과 비교해 효과의 차이가 없었다면 첫번째 약물의 용량을 그 이전의 상태로 줄이면서 두번째 약물을 시도하는 것이 합리적이다. 첫번째 약물을 완전히 중지시킬 때까지의 시간은 상황에 따라 다르지만 긴 반감기를 가지고 있고 급작스런 사용 중지에 의한 발작 위험성을 내포하고 있는 phenobarbital의 경우는 수 개월이 걸리기도 한다. 단일 약물로의 전환의 장점은 각 약물의 효과를 파악할 수 있고 독성의 위험성이 감소되고 약물상호작용으로 인한 부작용을 피할 수 있다는 것이다.

단점은 부분적으로 효과적인 첫번째 약물을 효과 없는 두번째 약물로 대치하는 위험성과 병용요법으로만 조절될 수 있는 환자를 파악하는 데 시간이 많이 걸릴 수 있다는 점이다.

2. 두번째 약물의 부가

두번째 약물요법이 한정된 환자에만 발작의 완전한 조절이 일어나나 병용요법이 두번째 약물로의 대치보다 우수하다는 뚜렷한 연구결과는 없다. 다약물치료로 발작이 조절되는 환자군이 분명히 있고, 부작용을 고려한 적정한 용량이 선택된다면 작용기전이 다른 약물의 병용으로 인한 효과 상승을 기대할 수 있다는 점에서 그 가치를 찾을 수 있다. 단점은 단일약물로 잘 조절될 수 있는 환자가 다약물로 인한 부작용에 노출될 수 있다는 것이다. 이러한 점에서 병용요법의 효과를 완전히 경험한 후에는 첫번째 약물을 점진적으로 줄여 중단시키고 도중에 발작이 일어날 경우 다시 첫번째 약물을 이전의 용량으로 투여하는 것이 바람직하다고 생각된다. 그러나 많은 환자들은 병용요법으로 발작조절이 유지된 상태에서 단독 약물치료로 변화시키길 원하지 않는다.

두번째 약물의 단독요법 혹은 병용요법의 선택은 각 환자의 임상적 특징과 첫번째 약물의 반응 정도(첫번째 약물의 실패가 부작용 문제로 기인했다면 두번째 약물의 단독요법이 당연히 바람직하다)에 따라 다를 수 있다. 비전형적인 결여 발작의 경우 병용요법에 더 잘 반응할 수 있고 Lennox—Gastaut 증후군처럼 여러 발작 유형을 가지는 경우 병용요법이 바람직하다.

3. 약물 난치성 환자의 치료

최근 들어 간질의 수술적 치료에 많은 발전이 이루어져 약물에 난치성을 보이는 환자, 특히 병변을 가지고 있거나 내측 측두엽 간질이 의심될 때 수술적 평가를 위해 조기에 간질센터로 보내는 것이 바람직하다. 임상적으로 수술적 치료에 해당되지 않는 환자들이 순차적인 단일 약물치료와 병용요법 후에도 발작을 계속하는 경우는 매우 어려운 상황이다. 두가지 약물로 듣지 않는 경우 가장 효과적이고 부작용이 적은 약물에 또 다른 약물을 부가하는 과정을 거치게 된다. 세가지 약물을 병용하는 것이 드물게 도움이 될 수 있다는 것은 경험으로 인식되어 왔지만 뚜렷한 증거는 없다. 반대로 사용약물이 증가할수록 부작용은 증가한다. 더군다나 과도한 치료는 발작 횟수가 역설적으로 증가를 초래할 수 있고, 약물의 용량을 감소시키거나 중단시킬 때 발작 횟수가 감소할 수 있다. 새로운 항경련제의 등장으로 사용 가능한 약물의 수는 매우 신장되었지만 현재까지 난치성 환자를 대상으로 한 부가약물로의 연구에서 그 효과는 완전조절 면에서 5%를 넘지 못한다.

약물 난치성 환자의 약물 대치과정에서 약물을 점차적으로 줄이면서 중단을 시도하게 되는데 valproate와 phenytoin은 비교적 빨리 중단시킬 수 있으나, 특히 phenobarbital, vigabatrin 등의 약물은 천천히 감소시키는 것이 안전하다.

혈중 약물농도의 유용성

주요 항경련제의 약물동력학적 특징은 사람에 따라 현저한 편차를 보이기 때문에 같은 용량을 복용하는 환자에서 안정상태의 혈중 약물농도에 있어 큰 차이가 나타난다. 혈중에 조절하는 약물의 양은 뇌와 평형상태에 있기 때문에 치료 및 독성 효과는 복용하는 용량보다 약물농도와 잘 일치한다. 이런 점에서 혈중 약물농도는 용량 조절에 있어 지침이 될 수 있다.

1. 약물농도 측정을 위한 채혈은 언제 해야 하는가?

일반적으로 채혈은 안정상태(적어도 마지막 용량변화 이후 반감기의 다섯배가 지난 시점)에서 이루어진다. Phenobarbital처럼 반감기가 긴 약물은 하루 중 어느 때 측정해도 관계가 없으나 대부분의 약물은 하루의 첫 복용 시점 전 최저 농도를 측정하고 의미있는 혈중 농도의 변화를 보이는 약물, 즉 carbamazepine이나 valproate는 간헐적인 부작용의 원인을 찾기 위해 두번째 채혈 복용 후 수 시간 지나서 하기도 한다.

2. 치료농도의 범위

많은 항경련제에서 치료농도의 범위가 기술되었고 최소 효과적인 농도와 최대 안전적인 농도로 의미되었지만, 그 범위에 따라 환자에게 투여되는 항경련제의 용량이 조정되어야 한다는 것은 옳지 않으며 치료농도란 단순히 대부분의 환자가 반응하는 혈중농도의 범위를 의미한다. 치료농도 범위 위나 아래에서도 많은 환자들은 부작용 없이 혹은 효과적으로 발작조절이 가능하기 때문에 혈중 약물농도보다는 임상적 소견이 더 중요하며, 치료농도는 임상적 판단을 보조해 주는 참고자료로 간주되어야 한다.

여러 항경련제 중에서 혈중농도의 중요성이 가장 강조되는 약물은 phenytoin이다. Phenytoin 대사에 관여하는 효소는 쉽게 포화되기 때문에 적은 용량을 변화시켰을 경우에도 혈중농도에 있어 임상적으로 중요한 변화가 일어나게 된다. 특히 안정상태에서 혈중 농도가 치료범위의 하한치 주변에 놓여있을 때 용량 증가는 중독의 위험성을 피하기 위해 매우 적어야 한다.

Ethosuximide와 carbamazepine는 혈중 농도와 효과 사이에 양호한 관계가 있다고 알려져 있으나 앞에서 기술한 것처럼 발작조절과 부작용을 고려하여 각 환자에 있어 사용되는 용량은 많은 차이를 보인다. Phenobarbital과 benzodiazepines는 투여기간이 길어지면서 부작용에 대한 내성이 증가하기 때문에 혈중 농도의 해석이 복잡해져 독성이 나타나는 혈중 농도가 큰 편차를 보인다(phenobarbital의 진정효과의 내성은 보통 항경련 효과의 소실을 의미하지 않는다. 반면 benzodiazepines의 경우는 장기간 치료중 종종 효과에 대한 내성이 나타난다). Valproate는 농도와 효과의 관계가 빈약하고 반감기가 짧아 농도의 변화가 심해 혈중 농도를 측정하는 의미가 빈약하다.

새로운 항경련제의 치료농도의 범위는 아직 확인되지 않았다. Vigabatrin의 경우는 해당 효소의 불가역적 억제에 기인하는 항경련제 기전 때문에 혈중 농도의 측정은 의미가 없다.

3. 간질의 유형과 심각성에 따른 혈중 약물농도의 변화

간질의 유형과 심각성은 주어진 혈중 약물농도에 대한 반응에 영향을 주는 가장 중요한 인자이기 때문에 쉽게 치료될 수 있는 유형의 간질을 가진 환자는 낮은 혈청 약물농도에도 조절이 된다. 증후성 부분 간질같은 상대적으로 조절하기 어려운 간질을 가진 환자는 높은 혈중 농도가 필요하며 임상적으로 부작용이 발현되기 전까지 약제의 용량을 증가시키게 된다.

4. 활동성 대사산물과 약력학적(Pharmacodynamic) 약물상호작용에 따른 혈중 약물농도 해석의 문제

몇몇 약물은 보통 혈중 농도가 측정되지 않는 활동성 대사산물(active metabolites)로 전환된다. 이러한 활동성 대사산물은 경우에 따라 부작용이나 항경련 효과를 초래할 수 있기 때문에 원래 약물만의 혈중 농도를 해석할 때 이러한 면을 고려해야 한다(대표적인 예로는 carbamazepine-10,11-epoxide인데 다른 약물이 부가되었을 때 원래 약물 carbamazepine의 혈중 농도의 변화 없이 이물질의 혈중 농

도가 증가하여 독성 증상을 일으킬 수 있다).

다약물치료에서 각 약물의 혈중 농도가 치료농도 혹은 그 이하 범위에 있음에도 불구하고 여러 항경련제의 부작용, 특히 중추신경계의 부작용은 부가되기 때문에 독성 증상이 나타날 수 있다.

5. 혈중 약물농도 측정이 필요한 임상적 상황

1) 새로이 진단된 간질 환자에서 항경련제 치료 수 주 후 상황에 따라 용량 변화에 따른 기준을 위해
2) 충분한 용량을 투여함에도 불구하고 발작조절이 되지 않을 때 이상한 약물동력학적 양상이나 낮은 순응도를 평가하기 위해
3) 둘 이상의 약물이 투여되는 환자에서 발작조절이나 부작용의 변화와 약물농도와의 관계에 따른 한 약물의 용량 증가, 다른 약물의 용량 감소 및 중단 등의 합리적인 치료계획을 세우기 위해
4) 약물 동력학적인 약물상호작용에 따라 혈중 농도의 변화를 평가하기 위해
5) 약물에 의한 부작용의 감별진단(발작 그 자체, 임상적 발작상태, 발작의 원인 질환 등)을 위해
6) 약물동력학의 변화와 연관된 생리적 혹은 병적 상태, 이러한 상태로는 소아, 임신, 노년, 간 · 신장 · 위장관 질환 등이 있다. 간 질환에서는 간에서 대사를 거치는 약물대사의 감소와 혈중 단백결합의 감소, 신장 질환에서는 상대적인 자유(free) 혈중 약물농도의 증가, 직접 신장으로 배설되는 몇몇 약물의 배설 감소, 혈중 단백결합의 감소가 고려되어야 한다.
7) 용량의 의존적인 약물동력학을 가진 phenytoin에 일어나는 문제를 최소화시키기 위해
8) 약물 제형이 변화되었을 때 bioavailability의 임상적으로 의미있는 변화를 평가하기 위해

약물치료의 기간

마지막 발작 후 소아의 경우에서는 2년, 성인에서는 3~5년 동안 무발작이 지속된 후에 치료의 중단을 고려하는 것이 일반적인 생각이다. 치료를 중단하기로 결정했다면 갑작스런 중단에 의한 발작을 최소화하기 위해 장기간에 걸쳐 천천히 용량이 감소되면서 중단되어야 한다.

그러나 약물 중단 후에 성인에서 발작이 다시 재발되는 가능성은 약 50% 정도인 것으로 보고되고 있으며, 신경학적 검사나 MRI에서 국소성 병변이 관찰되거나 뇌파검사상 간질양 뇌파소견이 관찰될 경우, 또는 여러 약물의 복합요법에 의해 발작의 관해가 달성된 경우 등에서는 약물투여 중단 후 발작의 재발 가능성이 더 높은 것으로 알려져 있다. 따라서 이러한 재발의 위험인자가 있는 환자, 또는 사회활동이 활발하거나 운전을 하는 성인의 경우에서는 약물투여의 중지로 인한 발작의 재발 가능성에 대한 심각한 고려가 선행되어야 한다.

참 고 문 헌

1. Deckers CL, Genton P, Sills GJ, Schmidt D. Current limitations of antiepileptic drug therapy : a conference review. Epilepsy Res 2003 ; 53 : 1 - 17
2. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs : a systemic review of their efficacy and tolerability. Epilepsia 1997 ; 38 : 859 - 80
3. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Epilepsy Monotherapy Trial Group. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy : a meta—analysis. Epilepsia 2002 ; 43 : 505 - 13
4. Patsalos PN, Froscher W, Pisani F, van Rijn CM. The importance of drug interactions in epilepsy therapy. Epilepsia 2002 ; 43 : 365 - 85