

난치성 부분간질에서 라모트리진(Lamotrigine)과 소듐 발프로에이트(Sodium Valproate) 병용요법에 의한 카바마제핀(Carbamazepine)의 치환

Substitution of Carbamazepine by Lamotrigine and Sodium Valproate Combination in Medically Refractory Partial Epilepsies

이병인 · 김정연 · 조정훈 · 박동철

Byung-In Lee, M.D., Jeong-Yeon Kim, M.D., Jeong-Hoon Cho, M.D. and Dong-Chul Park, M.D.

ABSTRACT

Background: To evaluate the efficacy of lamotrigine (LTG) and sodium valproate (VPA) combination therapy in patients with partial epilepsies resistant to the maximally tolerable carbamazepine (CBZ) therapy. **Methods:** Patients with partial epilepsies taking maximally tolerable dose of CBZ with or without other antiepileptic drugs (AEDs) should have one or more episodes of complex partial seizures or secondarily generalized tonic-clonic seizures (2^oGTC) per every 4 week period during 12 weeks of baseline phase. LTG and VPA were introduced with gradual tapering off of CBZ over 12 to 16 weeks. Seizure frequencies measured during the 12 week period starting from the 5th week of complete withdrawal of CBZ were compared with that of the baseline phase. **Results:** Complete substitution of CBZ by LTG and VPA in maximally tolerable doses was achieved in 32 of 35 patients included to the study. Mean number of seizures decreased from 6.0 ± 10.7 episodes/4weeks to 2.2 ± 3.5 episodes/4 weeks ($p = 0.009$). Complete freedom of seizures was achieved in 7 patients (21.9%) with the responder rate ($\geq 50\%$ seizure frequency reduction) of 65.6%. The first 4 weeks after complete withdrawal of CBZ were the most vulnerable period for the acute exacerbation of seizures or development of adverse experiences, which required a careful clinical observation and dose adjustment. **Conclusion:** Complete substitution of CBZ by LTG and VPA combination therapy was worthwhile to try in patients resistant to maximally tolerable CBZ therapy. (J Korean Epilep Soc 2 : 26-30, 1998)

KEY WORDS: Carbamazepine · Lamotrigine · Sodium valproate · Pharmacodynamic interaction.

서 론

라모트리진(lamotrigine, 이하 LTG)은 부분성 간질 발작뿐 아니라 전신성 간질발작에서도 효과가 입증된 새로운 항경련제로서 난치성 간질에서의 LTG 병용투여는 간질 발작의 횟수를 18~59%까지 감소시켰다고 보고되고 있다.^{1,2)} 새로이 간질로 진단 받은 환자들을 대상으로 시행된 카바마제핀(CBZ)이나 페니토인(PHT)과의 단독투여 비교 연구에서도 LTG는 이들 기존의 항경련제들과 동등한 효과가

연세대학교 의과대학 신경과학교실

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 이병인, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134

TEL : (02) 361-5460 · FAX : (02) 393-0705

있었으며 내성(tolerability)은 더 우수한 것으로 알려지고 있다.^{3,4)} LTG는 기존의 다른 항경련제들과 많은 상호 약물작용이 있어서 CBZ 또는 PHT같은 간 효소유도 약물(hepatic enzyme inducing drugs)들은 LTG의 반감기와 혈중 농도를 50%까지 줄이며, sodium valproate(VPA)같은 효소 억제 약물(enzyme inhibiting drugs)은 오히려 이를 두배로 증가 시킨다. 또한 CBZ를 복용중인 환자에게 LTG를 추가 병용투여시에는 어지럼증, 실조증과 같은 여러 가지 CBZ의 중독 증상들이 흔히 발생하는데 이러한 현상들은 LTG와 CBZ의 약동학적 상호작용(pharmacodynamic interaction)에 기인한 것으로 생각되기 때문에 이들 두 약물의 병용투여는 임상적으로 바람직하지 못 할 것 같다. 또한 VPA를 투여중인 환자에게 LTG를 추가투여시

에는 피부 발진의 빈도가 증가되어⁶⁾ 두 약물의 병용요법에 있어 문제점이 될 수도 있으나 서서히 증량을 하는 경우에는 그 발생빈도를 줄일 수 있기 때문에 약력학적 상호작용 (pharmacokinetic interaction)이 이에 관계가 있을 것으로 생각된다. 최근 Brodie 등⁷⁾이 발표한 바에 따르면 난치성 간질에서 CBZ 또는 PHT와 LTG의 병용요법 보다는 LTG와 VPA의 병용요법이 유의하게 효과가 좋은 것으로 보고되고 있는데 이는 두 약물간의 약동학적 상호작용에 의한 것으로 생각된다.

CBZ는 부분 발작에서 가장 널리 처방되는 기존의 항경련제이기 때문에 대부분의 난치성 간질환자들은 CBZ를 단독으로 또는 다른 항경련제와 병용해서 복용하고 있다. 이러한 상황에서 LTG와 CBZ 또는 VPA와의 약물 상호작용을 고려한다면 단순히 LTG를 추가하는 것 보다는 CBZ를 LTG와 VPA의 병용요법으로 바꾸는 것이 부작용의 빈도를 줄이고, 효과를 극대화시키며, 아울러서 LTG의 사용 용량을 줄일 수 있기 때문에 비용 절감면에서도 효과 적일 것으로 생각된다. 따라서 본 연구에서는 난치성 간질로 CBZ를 복용중인 환자들에서 CBZ를 최대용량의 LTG와 VPA로 치환한후 간질 발작에 대한 효과를 평가 하고자 하였다.

연구대상 및 방법

본 연구는 유병기간이 2년 이상이고 12주동안의 관찰기 간중에 매 4주마다 최소한 1회 이상의 부분복합발작(CPS) 또는 이차성 전신성 대발작(2°GTCS)이 있는 환자로, 임상적으로 최대용량의 CBZ 단독요법 또는 병용요법을 시행하고 있는 환자(그 이상의 용량에서 약물 독성이 나타남이 규명된 환자)들을 대상으로 하였다. 1996년 7월부터 1997년 6월까지의 기간동안 LTG와 VPA 병용요법에 의한 CBZ의 치환을 시도 했던 환자는 모두 46명이었으며 이중 35명이 본 연구대상환자로 선택되었는데 제외된 11명은 Lennox-Gastaut 증후군(3명), 경련 일기 및 발작의 묘사가 단순 부분 발작과 복합 부분 발작을 식별하기 어려웠던 경우(2명), 12주간의 관찰 기간 동안에 최소한도 4주 이상 발작이 없었던 경우(4명), 약물복용의 문제점(2명) 때문이었다. 모든 환자들에서 최소한 1회 이상의 뇌파검사와 뇌전산화 단층촬영 또는 뇌 자기공명 영상을 시행하였다.

CBZ의 LTG와 VPA 병용요법으로의 치환은 다음과 같은 방법으로 하였다. 12주간의 관찰기(baseline period)가

지난 후 첫 2주동안 LTG 50 mg/day로 투여를 시작하고 다음 2주 동안은 LTG 100 mg/day로 증량하였다. 5주째 부터는 4주마다 CBZ를 1/3씩 줄이면서 LTG용량을 100 mg/day씩 증량하였다. VPA를 쓰지 않고 있던 환자들은 5주째부터 VPA를 600 mg/day로 시작하고 4주마다 300~500 mg/day를 증가시켰으며 환자가 견딜 수 있는 양까지 증량하였다. 여러 가지 약물을 병용하고 있던 환자들에서 다른 항경련제는 그대로 유지하였으나 phenobarbital 또는 PHT같은 간효소 유도약물들은 CBZ와 같은 방법으로 약물을 줄어나갔으며 연구 기간동안 다른 새로운 항경련제는 사용하지 않았다. 환자들은 4주마다 간질크리닉을 방문하였으며 이때 간질 일기에 간질 발작의 횟수를 기록하여 오도록 하였다. 약물 치환의 결과는 CBZ를 끊은 후 5주째 부터 시작하여 12주동안 관찰된 간질 발작의 횟수를 기준으로 하여 다음과 같이 평가하였다. (1) seizure free(SF), (2) marked improvement(MA) : 75% 이상의 간질 발작 횟수 감소, (3) moderate improvement(MO) : 50~75%의 감소, (4) mild improvement(MI) : 25~50%의 감소, (5) no change(NC) : 25%이하의 횟수 감소 또는 25% 미만의 횟수 증가, (6) worse(W) : 25%이상의 횟수 증가. 간질횟수를 계산함에 있어 전조증상(aura)만 있었던 경우는 제외하였다.

결 과

LTG와 VPA의 병용요법의 시행전과 후의 환자에 대한 임상적 소견은 Table 1에 요약하였다. 대상환자들은 관찰 기간중에 4명만이 CBZ 단독치료를 받고 있었고, 10명은 2가지 약물을, 18명은 3가지 약물을, 그리고 3명은 4가지 약물을 복용하고 있었으며 이중 19명이 VPA를 복용하고 있었다. 약물 치환과정중 한명의 환자에서 심각한 피부발진이 발생하여 연구에서 제외되었고 나머지 34명의 환자들은 CBZ의 투여를 중지하였을 때 최소한 300 mg/day의 LTG를 복용하고 있었으며 일부 환자들에서는 CBZ를 끊은 직후 부작용이 나타나 LTG또는 VPA의 양을 줄여야 했다. 4명의 환자에서는 완전히 약물을 치환한 이후 간질 발작의 횟수 증가로 다시 CBZ를 복용해야 하였고 이중 2명에서는 다시 CBZ를 서서히 줄여서 끊을 수가 있었다.

성공적으로 약물을 치환할수 있었던 32명의 환자들중 7명은 SF(21.9%), 5명은 MA(15.6%), 9명은 MO(28.1%).

Table 1. Demographic data and seizure outcomes

| | Baseline phase (12 weeks) | Post-Substitution (5 - 16th weeks) |
|---|---------------------------|--|
| Sex ratio (M : F) | 21 : 14 | 18 : 14 |
| Mean age (yrs) | 28±8.4 | |
| Duration of epilepsy (yrs) | 16±9.1 | |
| AEDs : mean No. of AEDs | 2.6± 0.8 | 2.6± 0.6 |
| mean dose (mg) of CBZ | 1143.8±269.9 (n=35) | |
| mean dose (mg) of VPA | 1142.9±304.3 (n=19) | 1453.1±471.1 (n=32) |
| mean dose (mg) of LTG | 1142.9±304.3 (n=19) | 275.0± 70.7 (n=32) |
| Seizure types & frequency (episodes/4weeks) | | |
| CPS (n=30) | 6.1± 10.6 | 2.2± 3.1 (n=0.014) |
| 2°GTCS (n=8) | 1.9± 1.0 | 0.4± 1.1 (p=0.026) |
| combined (n=32) | 6.0± 10.7 | 2.2± 3.5 (p=0.009) |
| Seizure outcome | | SF : 7 (21.9%) MA : 5 (15.6%) MO : 9 (28.1%) MI : 5 (15.6%) NC : 6 (18.6%) |

All patients had > 1 seizures/4 weeks for 3 consecutive period during baseline phase (12weeks)

SF : seizure free

MA : >75% seizure frequency reduction

MO : 50~75% reduction

MI : 25~50% reduction

NC : seizure frequency reduction <25% or increase <25%

AEDs : antiepileptic drugs

CBZ : carbamazepine

VPA : sodium valproate

LTG : lamotrigine

5명은 MI(15.6%), 그리고 7명은 NC(21.9%)에 해당되었으며 W에 해당되는 환자는 없었다. 평균 간질 발작횟수는 6.0±10.7회/4주에서 2.2±3.5회/4주로 감소되었으며 반응률(50%이상의 발작횟수 감소)은 65.6%였다. 32명의 환자들중 24명의 환자들은 복합 부분 발작(CPS)만 나타났으며 2명은 2°GTCS 만을 나머지 6명은 두가지 간질 발작을 모두 보였다. CPS를 보였던 30명의 환자들에서 그 횟수는 6.1±10.6회/4주 에서 2.2±3.1회/4주로 줄었으며 2°GTCS 을 보인 8명의 환자들에서는 그 횟수가 1.9±1.0회/4주에서 0.4±1.1회/4주로 감소하였다. 또한 2°GTCS를 보인 8명의 환자들중 7명에서 간질 발작이 없어졌으나, CPS를 보인 30명의 환자중에서는 5명만이 간질 발작이 소실되었다. 피부 발진을 보인 1명을 제외한 모든 환자에서 약물 치환을 할 수 있었는데 약물 치환과정중 CBZ를 완전히 끊고 난후 첫 4주가 부작용의 발현 및 간질 발작의 증가 등의 이유로 가장 힘든 시기 이었으며 결국 4명에서는 다시 CBZ를 추가하여야 했지만 이중 두명에서는 다시 CBZ를 끊는 시도에서 성공할 수 있었다. 가장 흔한 부작용은 수전증(hand tremor) 이었으며 26명의 환자에서 이런 증상을 보였고 이중 12명은 LTG(9명)또는 VPA(3명)을 줄여야 했다. 하지만 첫 4주이후에는 모든 환자들이 특별한 부작용 없이 LTG와 VPA를 잘 견딜 수 있었다. 이 연구중에 관찰된 각종 부작용은 Table 2와 같다.

Table 2. Adverse experiences

| Adverse events | Number of patients (n=35) |
|-------------------------------|---------------------------|
| Tremor | 26(74.3%) |
| Dizziness | 6 (17.1%) |
| Diplopia/Amblyopia | 3 (8.6%) |
| G-I discomfort | 2 (5.7%) |
| Somnolence | 2 (5.7%) |
| Insomnia | 2 (5.7%) |
| Skin rash | 1 (2.9%) |
| Increase of seizure frequency | 4 (11.4%) |
| No adverse events | 4 (11.4%) |

고 찰

대부분의 환자들에서 CBZ를 완전히 LTG와 VPA의 병용요법으로 바꿀 수 있었으며 간질발작의 조절에 있어서도 발작의 빈도가 50%이상 감소된 경우(responder rate)가 32명중 21명(65.6%)이었으며 이중 7명(21.9%)의 환자에서는 간질 발작이 완전히 소실되는 매우 우수한 결과를 나타냈다. 본 연구가 엄격히 잘 고안된 연구 디자인을 가지고 시작된 것은 아니지만 결과는 기존의 다른 연구들^{7,8)}에서 발표된 LTG와 VPA의 병용요법의 결과와 일치하고 있다. Brodie 등⁹⁾은 VPA, CBZ, PHT의 단독 약물요법을 시행하고 있는 난치성 간질환자에서 LTG의 병용요법을 시행한 후에 다시 LTG의 단독 약물요법으로의 전환을 시도하였는데 병용요법 기간중에 관찰된 효과는 LTG와 VPA를

병용한 환자들에서의 반응률이 64%로서 LTG와 CBZ를 병용한 경우(41%)나 PHT를 병용한 경우(38%)보다 유의성 있는 효과가 관찰된 반면에 이들을 다시 LTG단독 약물요법으로 전환시킨 경우에서는 단지 17%만이 성공적인 결과를 보였으므로 이들은 LTG와 VPA는 약동학적 상호작용에 의한 상승효과 작용을 가지고 있다고 보고하였다. 과거에 저자들이 보고한 최대용량의 CBZ를 쓰고 있는 환자에게 LTG를 추가병용한 연구⁸⁾에 따르면 반응률은 23%에 불과하였던 반면 많은 수의 환자들에서(75%) CBZ독성과 같은 약물부작용을 관찰할 수 있었는데 이러한 결과들은 CBZ를 LTG와 VPA로 치환하는 방법의 이론적인 근거를 제시한다고 할 수 있다.

본 연구에서는 임상적으로 투여할 수 있는 CBZ의 최대용량을 최대 용량의 LTG와 VPA의 병용요법으로 바꾸고자 하였다. 아직 정확한 LTG투여량과 효과면에서의 관계가 정립된 것은 아니지만 고용량의 LTG가 더 효과적이라는 몇몇 보고^{10,11)}가 있다. 본 연구에서 관찰된 LTG의 일일 평균 투여량은 275 mg/day이었는데, LTG, CBZ 및 VPA의 약력학적 상호작용을 고려한다면, 이 용량은 LTG를 단독투여하는 경우의 사용량인 550 mg/day이나 CBZ에 추가병용으로 쓰는 경우의 사용량인 1100 mg/day에 해당한다고 할 수 있다. 이전에 본 저자들이 CBZ 단독치료를 받고있는 환자들에서 LTG를 병용투여한 연구⁸⁾에서는 환자가 견딜 수 있는 LTG의 최대용량이 240 mg/day에 불과하여 CBZ를 줄이지 않고는 LTG를 300 mg/day 또는 그 이상 투여하기가 어려웠다. 이러한 사실은 CBZ의 투여를 중지함으로써 환자들의 LTG에 대한 내성이 크게 향상된다는 것을 의미하며 본 연구에서 관찰된 VPA와 LTG병용투여의 우수한 효과는 두 약제의 약물학적 상승효과 뿐만 아니라, 고용량의 LTG효과에도 기인할 것 이라고 추론할 수 있다.

CBZ를 LTG와 VPA로 치환하는 과정에서 가장 힘든 시기는 CBZ를 완전히 끊은 후 첫 4주이다. 이는 아마도 이미 잘 알려진 대로 CBZ를 줄이는 경우 간질 발작의 빈도가 증가한다는 사실¹²⁾과 CBZ에 의해 유도되었던 간효소들의 기능이 정상적으로 회복¹³⁾되면서 LTG의 혈중농도가 높아지게 되어 나타나는 부작용 때문이라고 생각한다. CBZ를 완전히 끊은후 첫 4주 이내에 나타나는 가장 흔한 부작용은 수전증으로서 이는 Reuten 등¹⁴⁾의 보고와 일치한다. 수전증은 일상생활에 지장을 줄 정도로 아주 심한 경우도 있었으나 대부분의 경우에서 LTG 또는 VPA를 줄임으로서 증상을 호전시킬 수 있었다. CBZ를 끊은 초기에 수전증이 발생한다는 것으로 고려해보면 LTG의 혈중 농도가 너무 높아져서 이런 현상을 일으키는 것으로 생각되나 LTG와 VPA의 상호 작용의 결과를 완전히 배제할 수는 없는 것 같다. 반면에 피부 발진은 LTG와 VPA를 병용하는 경우에 나타나는 가장 심각한 부작용으로 본 연구에서는 단지 한명의 환자에서만 이런 현상을 볼 수 있었는데, 이는 아마도 CBZ를 복용하고 있는 상태에서 LTG를 서서히 증량했기 때문으로 생각된다.

본 저자들은 CBZ를 LTG와 VPA병용요법으로 치환하는 방법이 난치성 간질환자들의 치료에 있어 또하나의 중요한 약물치료요법이 될 수 있을 것으로 생각되며 향후 LTG와 VPA의 임상적 효능 및 부작용에 대한 본격적인 임상연구(controlled trail)를 기대하는 바이다.

중심 단어 : 카바마제핀 · 라모트리진 · 소듐 발프로에이트 · 약물상호작용.

- 논문접수일 : 1998년 3월 10일
- 심사완료일 : 1998년 7월 10일

REFERENCES

- 1) Fitton A, Goa KL. Lamotrigine: An update of pharmacology and therapeutic use in epilepsy. *Drugs* 1995;50:691-713.
- 2) Yuen AWC. Lamotrigine: A review of antiepileptic efficacy. *Epilepsia* 1994;35 suppl. 5:33-6/
- 3) Brodie MJ, Richens A, Yuen AWC. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995;345:476-9.
- 4) Steiner TJ, Silveira C, Yuen AWC, et al. Comparison of lamotrigine (Lamictal) and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy (abstracts). *Epilepsia* 1994;35 suppl.7:61.
- 5) Reunanen M, Dann M, Yuen YWC. A randomized open multicenter comparative trial of lamotrigine and carbamazepine as monotherapy in patients with newly diagnosed or recurrent epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;23:149-55.
- 6) Yuen AWC. Safety issues. In: Richens A, ed. Clinical update on lamotrigine: A novel antiepileptic agent. Kent UK: Wells Medical Ltd, 1992:69-75.
- 7) Brodie MJ, Yuen AWC. 105 study group. Lamotrigine substitution study: Evidence for synergism with sodium valproate?. *Epilepsy Res* 1997;26:423-32.
- 8) Lee BI, Park SC, Park HK, Kim DS, Ok P. Lamotrigine add-on therapy in patients with complex partial seizures receiving carbamazepine monotherapy (abstracts). *Epilepsia* 1995;36 suppl.3:115.
- 9) Pisani F, Di Perri R, Perucca E, Richens A. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993;341:1224.

- 10) Mims J, Penovich P, Ritter F, Frost M. Treatment with high doses of lamotrigine in children and adolescents with refractory seizures. *J Child Neurol* 1997;12:64-7.
- 11) Matsuo F, Bergan D, Faught E, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. *Neurology* 1993;43:2284-91.
- 12) Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Discontinuation of phenytoin, carbamazepine and valproate in patients with active epilepsy. *Epilepsia* 1990;31:324-33.
- 13) Bertilsson L, Tomson T. Clinical pharmacokinetics and pharmacological effects of carbamazepine and carbamazepine 10, 11-epoxide: An update. *Clin Pharmacokinetics* 1986;11:177-98.
- 14) Reutens DC, Duncan JS, Patsalos PN. Disabling tremor after lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993;342:185-6.