

# 항전간제의 약물상호 작용

## Drug Interactions of Antiepileptic Drugs

신 재 국

Jae-Gook Shin, M.D., Ph.D.

### 서 론

간질치료를 위한 약물요법은 단독요법(monotherapy)이 우선적으로 선택되지만 일부 간질 환자 및 단독요법으로 치료에 실패하는 경우(여러 가지 형태의 간질발작이 나타나거나 단독요법에 반응하지 않는 간질 환자)에는 한가지 이상의 항전간제들을 장기간 병용 투여하게 된다. 이때 약물의 병용 투여는 약물상호작용의 발생 가능성을 높이며, 특히 항전간제는 약동학적 상호작용의 발생 가능성이 큰 약물들이 많이 포함 되어있다. 다행히도 상당히 많은 상호작용이 임상적으로 심각한 결과를 초래하지는 않지만, 한가지 이상의 항전간제를 병용 투여시에는 항상 이러한 상호작용의 발생 가능성을 염두에 두어야 하며, 새로운 약물의 추가 병용 투여시에는 물론 병용 투여중 한가지 이상 약물의 투여를 중단할 때에도 이로 인한 기존의 임상효과의 변형, 즉 부작용의 발생 혹은 간질발작의 악화 등을 초래하지 않도록 유의하여야 한다.

약물상호작용은 크게 약물의 체내 동태의 여러 단계에서 발생하는 약동학적 상호작용과 약물 수용체 이후의 단계에서 발생하는 약력학적 상호작용의 두 가지로 대별된다. 약력학적 상호작용은 그 나타나는 결과에 따라서 상가적(additive), 상승적(synergistic), 복합독성(combined toxicity) 혹은 길항적(antagonistic) 상호작용으로 구별되는데, 일반적으로 항전간제의 약력학적 상호작용은 병용 투여되는 항전간제의 치료효과 혹은 진정, 수면 등과 같은 부작용의 효과가 상가적으로 나타나는 경우가 대부분을 차지한다. 약력학적 상호작용은 그 기전이 단순할 뿐만 아니라 일부

인제대학교 의과대학 약리학교실, 부산백병원 임상약리센터  
 Department of Pharmacology, Inje University College of Medicine,  
 Clinical Pharmacology Center, Pusan Paik Hospital

교신저자 : 신재국, 614-735 부산광역시 진구 개금동 633-165  
 TEL : (051) 890-6709 · FAX : (051) 893-7761  
 E-mail : phshinjg@ijnc.inje.ac.kr

항전간제들의 상호작용에서 제한적으로 알려져 있으므로 항전간제의 상호작용은 주로 약동학적 상호작용에 초점을 맞추게 된다. 본 연재에서도 항전간제의 약동학적 상호작용을 대상으로 상호작용의 발생 기전 및 그 정도, 그리고 이로 인한 약물용법의 조정의 필요성 여부 등 임상적 의의에 관해서 간단히 요약하고자 한다.

### 알려져 있는 기존의 자료를 활용한 두 약물간의 상호작용 예측

항전간제의 약동학적 상호작용은 주로 약물대사능의 변형에 기인하며 일부 약물에서는 혈장단백결합의 변화에 기인한다. 항전간제의 체내 대사에 관여하는 주요 효소는 마이크로솜 cytochrome P450(CYP), epoxide hydrolase, 및 uridine diphosphate glucuronosyltransferase(UDPGT)이며, 대표적인 항전간제의 약물대사 경로 및 전체 대사에서 이들 대사효소들이 차지하는 정도를 Table 1에 요약하였다. 상당수 항전간제들은 특정 약물대사효소의 기질(substrate)이면서 동시에 특정 효소들을 유도 하거나 혹은 특정 대사효소의 억제제로 작용한다. 주요 항전간제들의 약물대사 유도 혹은 억제작용에 관해서는 Table 2에 요약하였다. 이상 Table 1과 2로부터 두가지 이상의 약물을 병용시 약물대사 과정에서 상호작용의 여부는 어느 정도 추정이 가능 하다. 예를들면, phenytoin과 carbamazepine을 병용 투여할 경우, Table 2의 자료로 부터 phenytoin의 경우 CYP2C 및 CYP3A를 유도할 뿐만 아니라, UDPGT 및 epoxide hydrolase 도 함께 유도할 수 있음을 확인하고 Table 1로부터 carbamazepine이 phenytoin에 의해 유도되는 CYP 및 UDPGT 효소의 기질 약물임을 확인할 경우 대사유도상호작용에 의해 carbamazepine의 혈장 약물농도가 낮아질 것으로 예측하게 되는 것이다. 하지만, 약물상호작용의 정도는 다음과 같은 여러 가지 요인에

**Table 1.** 항전간제들의 약물대사 경로

Drug	Proportion of drug eliminated (%) by			
	CYP	UDPGT	Other known pathways	Renal
Phenytoin	90 (CYP2C9/19)	No	Negligible	<5
Phenobarbital	30 (CYP2C19)	Negligible	20 (glycosylation)	20
Carbamazepine	65 (CYP3A4/2C8/1A2)	15	Negligible	<1
Valproic acid (sodium valproate)	10	40	35 (β-oxidation)	<4
Ethosuximide	65 (CYP3A/2E)	Negligible	Negligible	20
Oxcarbazepine <sup>a</sup>	<5	45	No	45
Lamotrigine	No	65	Negligible	10
Felbamate	17 (CYP3A4/2E1)	10	25	45
Vigabatrin	No	No	No	All
Gabapentin	No	No	No	All
Topiramate	>10	NA	NA	>60
Zonisamide	>20 (CYP3A/2C19)	NA	Acetylation	30
Tiagabine	Yes (CYP3A)	NA	NA	-

a : 활성대사물인 monohydroxy-carbamazepine 제거를 기준으로 나타난 자료임.  
 \*각 숫자는 전체 투여된 약물용량중 해당 대사경로에 의해 제거되는 값을 평균치로 나타낸 값임.  
 \*괄호안은 해당 약물의 대사에 일부라도 관여하는 것으로 알려진 CYP 동효소를 표시

**Table 2.** 항전간제들이 주요 약물대사효소에 미치는 효과

Drug	CYP system	UDPGT system	Epoxide hydrolase
Phenytoin	Induction (CYP2C/3A)	Induction	Induction
Phenobarbital	Induction (CYP2C/3A)	Induction	Induction
Carbamazepine	Induction (CYP2C/3A)	Induction	Induction
Primidone	Induction (CYP2C/3A)	Induction	Induction
Valproic acid (sodium valproate)	Inhibition	Inhibition	Induction
Ethosuximide	None	None	None
Oxcarbazepine	Slight induction (CYP3A3)	NA	NA
Lamotrigine	None	NA	None?
Felbamate	Inhibition (CYP2C19) Induction (CYP3A4)	None?	Inhibition?
Vigabatrin	None	None	None
Gabapentin	None	None	None
Topiramate	Inhibition (CYP2C19) Induction (CYP3A)	Inhibition?	None
Zonisamide	None	NA	None
Tiagabine	None?	NA	None

\*약어 및 표시 : CYP=cytochrome P450 ; NA=information not available ; UDPGT=uridine diphosphate glucuronosyltransferase ; ?=results not definitive ; UDPGT=uridine diphosphate glucuronosyltransferase ; ?=data not conclusive  
 \*괄호 안은 영향을 받는 cytochrome P450 (CYP) 동효소들을 나타낸다.

의해서 영향을 받게 되므로 이를 함께 고려하여 예측하여야 한다. 1) 이미 병용 투여되고 있는 타 약물, 음식물 혹은 여러 가지 환경관련 화합물 등에 의해 이미 약물대사가 유도 혹은 억제되어져 있는 상태인지 2) 유전적 요인에 의해 약물대사능이 결핍되어 있거나 혹은 대사능이 높은 상태인지 3) 약물 대사 유도제(inducer) 혹은 대사 억제제(inhibitor)의 용량 혹은 혈중 농도는 어느 정도인지, 특히 약물대사 부위에서 이들 약물들의 농도, 즉 간 조직내 약물의 축적

정도가 어느 정도인지 4) 어떤 약물대사 효소가 상호작용에 관여하는지 5) 마지막으로 가장 중요한 요인으로는 실제 상호작용에 관여하는 효소가 기질 약물의 대사에 어느정도 관여하는지, 즉 해당 약물의 전체 청소율중 특정 효소에 의한 대사 청소율이 차지하는 비중이 어느정도 인지 등이 중요한 요인 들이다. 이들 약물상호작용이 치료약물의 임상 효과에 미치는 정도는 약물 상호작용 대상 기질 약물의 치료농도 범위(therapeutic range) 혹은 안전역(safety margin)

**Table 3.** 항전간제 단독요법중에 새로운 항전간제를 추가시에 예측되는 상호작용의 임상적 유효효과 및 부작용을 최소화 하기 위해 제시되는 접근법

Drug	Potential clinical consequences	Suggested strategy
Felbamate added		
Phenobarbital, primidone, phenytoin, valproic acid	Toxicity	20% dosage reduction, monitor phenytoin plasma concentrations
Carbamazepine	Toxicity	Careful clinical monitoring ; possible felbamate dosage reduction
Vigabatrin, gabapentin, ethosuximide	None	None
Lamotrigine	None?	Careful clinical monitoring
Benzodiazepine	Risk of diazepam toxicity?	Careful clinical monitoring
Tiagabine, topiramate	NA	Careful clinical monitoring
Topiramate added		
Phenytoin	Toxicity	Careful clinical monitoring
Phenobarbital, phenytoin, valproic acid, primidone	None?	Careful clinical monitoring
Benzodiazepine	Risk of diazepam toxicity?	Careful clinical monitoring
Other antiepileptic drugs	NA	Careful clinical monitoring
Zonisamide added		
Carbamazepine	Efficacy reduction or toxicity	Careful clinical monitoring
Phenobarbital, phenytoin, valproic acid, ethosuximide	None	None
Other epileptic drug	NA	Careful clinical monitoring
Tiagabine added		
Phenobarbital, phenytoin, primidone, carbamazepine, valproic acid	None?	Careful clinical monitoring
Other antiepileptic drugs	NA	Careful clinical monitoring
Phenobarbital or primidone added		
Phenytoin	efficacy reduction or toxicity	monitoring plasma concentration
Carbamazepine, valproic acid(valproate sodium), ethosuximide, lamotrigine, felbamate, topiramate, zonisamide, tiagabine	efficacy reduction	50 – 100% dosage increase
Oxcarbazepine, vigabatrin, gabapentin	none	none
Benzodiazepine	clonazepam and diazepam efficacy reduction	careful clinical monitoring
Phenytoin added		
Phenobarbital, primidone	risk of phenobarbital toxicity	careful clinical monitoring
Carbamazepine, valproic acid, zonisamide, lamotrigine, felbamate, topiramate, tiagabine, ethosuximide	efficacy reduction	50 – 100% dosage increase
Oxcarbazepine, vigabatrin, gabapentin	none	none
Benzodiazepines	clonazepam and diazepam efficacy reduction	careful clinical monitoring
Valproic acid added		
Phenobarbital, Primidone	Toxicity	30 – 40% dosage reduction
Phenytoin	Toxicity	Careful clinical monitoring ; monitor concentration considering the increased unbound fraction
Carbamazepine	Toxicity	Careful clinical monitoring
Lamotrigine	Risk of toxicity	50% dosage reduction
Ethosuximide, oxcarbazepine, vigabatrin, gabapentin, felbamate, topiramate	None	None
Zonisamide, tiagabine	NA	Careful clinical monitoring
Benzodiazepines	Risk of diazepam toxicity	Careful clinical monitoring
Ethosuximide and gabapentin added		
Phenobarbital, phenytoin, primidone, carbamazepine, valproic acid	None	None
Other antiepileptic drugs	NA	Careful clinical monitoring

Table 3. Continued

Drug	Potential clinical consequences	Suggested strategy
Vigabatrin added		
Phenytoin	Efficacy reduction	Monitor plasma concentration
Phenobarbital, phenytoin, primidone, valproic acid, carbamazepine	None	None
Other antiepileptic drugs	NA	Careful clinical monitoring
Lamotrigine added		
Carbamazepine	Risk of transitory toxicity	Careful clinical monitoring; change to controlled release formulations or slight dosage decrease
Phenobarbital, primidone, phenytoin, valproic acid, vigabatrin, ethosuximide	None	None
Other antiepileptic drugs	NA	Careful clinical monitoring

a : Possibly not a pharmacokinetic interaction

Abbreviations and symbol : NA=information not available : ?=not definitive

및 약물농도-반응 곡선(concentration-response curve)의 경사도 등에 의해 결정된다. 마찬가지로 약물대사 상호작용의 경시적인 변화도 어느정도 예측이 가능하다. 예를 들면, 약물대사 억제제의 주된 기전인 경쟁적 상호작용을 하는 약물상호작용의 경우 대사 억제제를 추가로 병용 투여시 곧 바로 상호작용이 일어나며, 병용 투여하던 대사 억제제를 제거할 경우 바로 상호작용으로부터 벗어나게 된다. 이로 인해 더 높은 농도로 새로운 항정상태에 도달하는 시간은 약물대사가 억제된 기질 약물의 혈장반감기에 의해 결정되며, 이때 상호작용으로 인한 대사 억제의 정도 및 새로운 항정상태 약물의 농도증가의 정도는 대사 억제제의 농도에 의해서 결정 될 것이다. 이와는 달리 약물대사 유도제는 상호작용으로 인한 효과가 발생하기까지는 시간을 요한다. 즉, 대사유도제에 의해 새로운 효소를 합성하는 시간이 필요하며 이로 인해 혈장농도가 최대로 감소하기까지는 이들 효소가 합성되는 시간 및 체내에서 이들 효소의 제거속도(turnover rate)에 따라 다르게 결정되며 대개 1주일 이상 시간경과가 요구된다. 마찬가지로 약물대사 유도제의 병용투여 중단으로 인해 이전상태로 되돌아 가기까지도 이미 증가된 효소의 제거속도에 따라 원상태로 회복되기까지 시간이 요구되어 진다. 이때 약물대사 유도의 정도도 유도제의 용량 혹은 농도와 상관관계가 있다.

약물의 혈장단백 결합율도 약물상호작용의 발생 가능성을 예측하는데 도움이 된다. 대부분의 항진간제는 간 제거율(hepatic extraction ratio)이 낮은, 즉 약물이 일회 간 통과시에 유입된 총 약물중 간에서 제거되어지는 분획의 정도가 낮은, 약물들이어서 약물의 청소율이 혈장단백결합율에 의해 영향을 받게된다. 추가로 병용투여된 약물이 혈

장단백과 결합되어 있는 타 항진간제를 단백질결합으로부터 유리시킬 경우 이로 인해 유리약물 분획이 증가하며 순간적으로 유리 약물농도가 증가할수 있다. 하지만, 이 경우에는 곧 바로 증가된 혈장 유리약물들이 증가된 총 혈장청소율(total clearance)로 인해 빠르게 체내에서 제거 되어지거나 혹은 증가된 혈장 유리약물의 조직으로의 분포가 증가하게 되어 곧 혈장 유리약물농도는 단백질결합 부위에서의 상호작용 발생 이전으로 돌아가게 된다. 따라서 이 경우 총 혈장 약물농도는 감소하지만 실제 약물의 효과와 관련되는 유리 약물농도는 상호작용 이전과 변하지 않으므로 약물용량을 증가 시킬 필요는 없다. 단, 이때 약물농도를 모니터링 할 경우 일반적으로 측정되는 총 혈장농도가 감소하였다고 해서 용량을 증가시키지 않는것이 바람직하다. 이 경우 유리 약물농도를 직접 측정하는 것이 바람직하나 대부분의 임상적 상황에서는 유리약물농도의 측정이 용이하지 않으므로 혈장단백 농도 변화를 기준으로 단백질결합을 변화를 추정해 볼수는 있지만 정확하게 예측하기가 용이하지 않으므로 우선적으로는 기존의 용량을 변경하지 않는 것이 원칙이다.

### 항진간제들 간의 상호작용의 구체적인 예

대표적인 항진간제들간의 상호작용의 예를 Table 3에 요약하고 그 임상적 의의 및 상호작용으로 인한 문제의 해결 방안을 제시하였다. 앞서 언급한 대로 모든 상호작용이 다 임상적으로 심각한 위해를 초래하는 것은 아니므로 상호작용에 대한 정확한 이해를 토대로 약물을 병용 투여하되 약물을 새로이 추가 투여할 때나 병용 투여 약물에서 한가지 약물의 투여를 중지할 경우에는 상호작용의 발생 가능성을

예측하고 상호작용의 가능성이 의심될 경우는 환자에서 임상효과를 주의 깊게 관찰하고 또한 가능하다면, 혈장 약물 농도를 모니터링하여 일정한 약물농도를 유지할수 있도록

용법을 조정하는 것이 바람직 할 것이다.

**중심 단어 :** 항전간제 · 약물상호작용 · 약동학 · 약물대사.

---

**REFERENCES**

신재국 · 신상구 외. 임상약리학(약물상호작용 편). 서울대학교 출판부 1994.

Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:470-93.  
Anderson GD. A mechanistic approach to an-

tiepileptic drug interactions. *Ann Pharmacother* 1998;32:554-63.