

항경련제의 다약물치료의 합리적인 방법

Rational Combination of Antiepileptic Drugs : How?

허 경
 Kyoung Heo, M.D.

다약물 치료의 효과에 회의적인 주장은 충분한 용량으로 투여된 단독 약물 요법보다 다약물 요법이 더 효과적이라는 증거가 빈약하다는 것이다. 잘 정의된 심한 간질 환자에서 단독 약물 요법과 다약물 요법을 비교한 적절한 연구들이 많지 않다는 점에서 이러한 주장은 설득력이 있다. 그러나 새로운 항경련제의 연구들을 포함한 최근의 보고와 임상적인 경험을 통해 단독 약물 요법으로 조절되지 않는 환자의 상당수에서 다약물 요법이 도움이 될 수 있다는 것은 인정되고 있다.

Before Polytherapy

단독 약물 요법의 우수성은 매우 보편화된 사실이기 때문에 다약물 요법을 결정하기 전에 반드시 확인되어야 하는 사항들이 있다.

- 1) 환자의 증상이 발작이 확실한지 확인되어야 한다.
- 2) 각 환자의 발작 유형과 간질 증후군에 적합한 일차 항경련제로 치료를 받았는지 확인되어야 한다.
- 3) 약물에 대한 환자의 순응도와 피할 수 있는 유발요인으로 발작이 발생되었는지 조사되어야 한다.
- 4) 약물의 혈중농도에 의존하지 않고 최대한 인내할 수 있는 용량으로 투여되었는지 확인해야 한다.
- 5) 수술적 치료로 쉽게 조절될 수 있는 간질 증후군인지 고려되어야 한다. 내측 측두엽 간질, 뚜렷한 구조적 병변이 발견되는 간질, 한쪽 반구에 미만성 병변과 연관된 유아 및 아동기 간질, 심한 drop attack이 동반된 이차성 전반성 간질 같은 우수한 수술 성적, 약물치료의 한계 혹은 발달과정에 미치는 조기 수술의 중요성이 알려진 증후군의 경우는

연세대학교 의과대학 신경과학교실
 Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

교신저자 : 허 경, 120-752 서울 서대문구 신촌동 134
 TEL : (02) 361-5460 · FAX : (02) 393-0705
 E-mail : kheo@yumc.yonsei.ac.kr

단독 약물이나 비교적 간단한 다약물 치료가 효과적이지 않을 때 수술적 치료가 고려되어야 한다.

Rational Basis for Polypharmacy : Clinical evidence

다약물 치료의 유용성에 관한 보고는 매우 적은데, 대규모 환자를 대상으로 한 VA 연구¹⁾에서 첫 번째 단독 약물에 조절되지 않았던 부분 혹은 전반 강직성-간대성 발작을 가진 82명 환자의 40%가 두 번째 약물을 부가하였을 때 호전되었고 11%의 환자에서는 완전 조절이 가능하였다. 난치성 부분 간질 환자를 대상으로 한 새로운 항경련제의 controlled 연구에서는 약물에 따라 완전조절은 7% 이하였지만 환자의 20~44%에서 50%이상의 발작 감소를 보였다.²⁾ 심한 간질을 가진 환자에서 다약물 요법을 감소시키는 치료를 시행하였을 때 발작조절이 종종 현저한 악화가 일어났다.³⁾ 두가지 약물을 사용하여 각각의 단독 요법에 듣지 않는 환자에서 두가지 약물을 병용하여 효과를 조사한 두 개의 연구가 있는데, Hakkarainen의 연구⁴⁾에서는 100명의 새로 진단된 간질환자를 대상으로 phenytoin 혹은 carbamazepine을 단독으로 치료하여 실패한 50명을 다시 다른 약물의 단독치료로 발작 조절이 실패한 33명중 phenytoin과 carbamazepine의 병합요법으로 5명(15%)에서 발작의 조절이 이루어졌다. 또한 Tanganell와 Regesta⁵⁾의 연구에서는 carbamazepine과 vigabatrin을 사용하여 각각의 단독요법에 듣지 않은 14명중 5명(36%)에서 병용 요법으로 발작의 조절이 이루어졌다.

어떤 항경련제가 다약물 요법에 우선적으로 투여되어야 하는지, 어떤 항경련제의 조합이 더욱 효과적인지에 대한 임상적 증거는 빈약하거나 확실하지 않다. 그 이유는 각 약물들을 부가적인 약물로 사용하면서 직접적으로 비교한 연구가 거의 없기 때문이다. Table 1에 효과, 부작용, 약물동

Table 1. Choice of antiepileptic drugs for different seizure types

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 : ox-carbazepine, PB : phenobarbital, PHT : phenytoin, PIR : piracetam, PRM : primidone TMP : topiramate, VGB : vigabatrin, VPA : valproic acid, ZNS : zonisamide, 2nd GTC : secondarily generalized tonic-clonic

력학, 임상 연구, 임상 경험, 약물의 가격 등을 고려하여 발작 유형에 따라 선택하는 일차 약물, 대치 단독 약물, 병용 약물이 열거되어 있다. 난치성 간질 환자를 대상으로 임상 연구를 통해 효과가 우수할 것이라고 생각되는 약물의 병용은 carbamazepine과 valproate.⁶⁾ valproate와 clonazepam,⁷⁾ lamotrigine과 vigabatrin,⁸⁾ lamotrigine과 valproate⁹⁾¹⁰⁾이 있고, valproate와 ethosuccimide¹¹⁾의 병용은 난치성 absence 발작에 효과적인 조합이라고 알려져 있다. 이 중 valproate와 lamotrigine 병용의 상승효과에 대해서는 valproate, carbamazepine, phenytoin 각각의 약물에 조절이 충분치 않은 환자를 대상으로 한 lamotrigine 대체 연구⁹⁾에서 carbamazepine과의 병용(41%), phenytoin과의 병용(38%) 보다 lamotrigine이 valproate와 병용하였을 때 더 효과적이었고(64%의 환자에서 50% 이상의 발작 감소), 이러한 효과는 valproate가 lamotrigine의 혈중농도를 올려주는 약물 동력학적 기전과 관계없이 일어났다.

다약물 치료의 유용성에 대한 논의는 새로운 항경련제의 등장으로 인해 많은 부분이 기인되었다고 할 수 있는데 이는 새로운 항경련제가 기존의 약물에 비해 부작용 면에서, 약물동력학적인 면에서 우수하기 때문에 부가적인 약물로 쉽게 사용될 수 있고 controlled 연구를 통해 부가적인 약물로서 그 효과가 증명되었기 때문이다. 심한 난치성 간질 환자에서 장기적인 사용 시 지속적으로 새로운 항경련제를 복용하고 있는 환자는 14%정도로 높지 않다는 보고¹²⁾도 있지만, 이전의 연구보다 더 느린 용량 증가와 상대적으로 약한 난치성 부분 간질 환자를 대상으로 51%의 환자에서 50%이상 발작 감소를 보였고, 8%의 환자가 발작의 완전 조절을 보였다는 최근의 topiramate 부가요법 연구¹³⁾를 고려할 때 실제 임상에서는 더 효과적일 수 있다고 추측된다. 상대적으로 약한 난치성 간질 환자나 발작 유형에 따라 더

효과적일 가능성이 있다. 어떤 새로운 항경련제가 먼저 선택되어야 할지는 직접적으로 비교한 연구가 없기 때문에 확실히 않다. 난치성 부분 간질 환자를 대상으로 한 연구들을 metaanalysis한 논문²⁾에서 topiramate와 vigabatrin이 효과 면에서 상대적으로 우수하였고 부작용 면에서는 gabapentin과 lamotrigine이 상대적으로 우수하였으나 confidence interval이 겹치기 때문에 통계학적인 의미는 없었다. 또한, topiramate나 vigabatrin은 용량 증가에 따른 효과의 한계가 나타났으나 gabapentin과 lamotrigine은 용량 증가에 따른 효과의 증가 여부가 더 많은 연구를 통해 결정되어야 한다. 발작 및 간질의 유형별로 보면 lamotrigine, topiramate, zonisamide는 부분 및 전반 간질에 모두 효과적인 약물임에 반해 gabapentin과 vigabatrin은 전반 간질에는 효과가 없다. Vigabatrin은 infantile spasm에 일차 약물로 추천될 정도로 효과적이고, lamotrigine과 topiramate는 이중맹검 위약 비교 연구¹⁴⁾¹⁵⁾에서 Lennox-Gastaut 증후군에 효과가 있다는 것이 증명되었다.

Rational Basis for Polypharmacy : Theoretical Considerations

동물실험(mouse)을 통해 항경련제의 병용이 각각의 단독요법 보다 더 효과가 있는지에 대한 연구가 시행되었는데 항경련 효과와 독성의 측면을 고려할 때 각각의 단독 요법 보다 우수할 수 있을 것이라 생각되는 약물의 조합으로는 valproate와 carbamazepine, valproate와 ethosuximide, valproate와 phenytoin이었다.¹⁶⁾ 또한 felbamate가 phenytoin, carbamazepine, valproate나 phenobarbital과 병용하였을 때 항경련 작용의 상승이 일어났다.¹⁷⁾ 이러한 동물실험으로부터의 결과의 신뢰성은 효과나 독성을 알아내는 방법의 단순성, 사람에게의 적용 등의 측면에

서 한계를 가지고 있지만 사람에게도 그 효과의 가능성과 임상실험을 하는데 있어 약물 조합의 수를 줄일 수 있다는 점을 고려할 때 그 의의가 있을 것으로 생각된다.

이론적인 관점에서 어떤 항경련제의 조합이 바람직할 것이냐를 생각해보면

1. 서로 다른 신경 생물학적 과정(작용 기전)에 작용하는 항경련제의 병용

난치성 absence 발작에 효과적인 T-type calcium channel에 작용하는 ethosuximide와 valproate의 병용처럼 같은 기전을 가진 약물이나, 동물 실험¹⁸⁾이나 일화적으로 효과가 조장될 수 있다고 보고된 GABA-ergic inhibition 과정의 다른 장소에 작용하는 vigabatrin과 tiagabine 병용¹⁹⁾처럼 동일한 신경생물학적 과정의 다른 분자적 표적에 작용하는 약물의 병용도 작용하는 뇌 지역이 차이가 날 수 있고 상대적으로 소량의 용량으로 효과를 증대시킬 수 있다는 점에서 바람직 할 수도 있다. 그러나 일반적으로 특정한 기전을 가진 단독 약물의 치료가 실패하였을 때 다른 기전을 가진 약물을 병용하는 것이 효과적일 것이고, 같은 신경생물학적 과정에 작용하는 약물은 독성작용을 더 조장시킬 것이라고 생각된다. 이런 점에서 신경학의 sodium channel에 작용하는 기존의 약물과 특정한 신경전달 체계에 작용하는 새로운 항경련제와의 병용이 양호할 것이라고 생각된다. 그러나 특정한 신경전달 체계에 작용하는 새로운 항경련제는 아직 밝혀지지 않은 작용기전을 가질 수 있고 다른 신경생물학적 과정에 작용할 수 있기 때문에 그렇게 단순하지는 않다. 또한, 이론적으로는 GABA-ergic inhibition을 조장시키는 약물은 그로 인한 막의 과전극화가 sodium channel에 작용하는 약물의 능력을 감소시킬 수 있다.

2. 비슷한 부작용을 가지지 않거나 부작용이 적은 항경련제의 병용

Barbiturate와 benzodiazepine을 병용하는 경우 진정이나 인지기능의 장애를, topiramate와 zonisamide의 병용은 인지기능 장애나 신석의 발생을 조장시킬 수 있다. 적은 부작용으로 병용하기 쉬운 약물로는 gabapentin, lamotrigine, vigabatrin 등이 선호될 수 있다.

3. 약물 상호작용을 적게 일으키는 항경련제의 병용

기존 약물의 대사에 영향을 주는 약물보다는 약물 동력학적 측면에서 상호작용이 적은 약물(gabapentin, vigaba-

trin, lamotrigine, valproate 등)이 병용 약물로 사용되기 쉽다.

4. 기존약물의 약물 동력학을 긍정적으로 변화시키는 약물의 병용

기존약물의 흡수나 반감기를 증가시키거나 중추신경계로의 분포를 증진시키는 약물을 병용할 수 있다. 예를 들면, valproate는 lamotrigine의 대사를 억제하여 lamotrigine의 혈중 농도를 높이므로 고가의 lamotrigine의 적은 용량으로도 효과를 기대할 수 있고(약물 역동학적으로도 효과가 있다고 알려져 있다) 항경련제로 개발 중인 stiripentol은 carbamazepine의 대사를 억제하여 carbamazepine-epoxide/carbamazepine ratio를 감소시킨다.

5. 부작용을 감소시키거나 발작의 유발요인을 피하는데 도움을 주는 약물의 병용

valproate에 의한 진전 조절을 위해 propranolol이, 수면 박탈이나 불안, 긴장으로 인해 유발되는 발작의 조절에 도움을 주기 위해 수면제나 항우울제 등이 사용될 수 있다. 월경과 관련된 발작(catamenial seizure)에 clobazam이나 acetazolamide가 간헐적으로 사용될 수 있고 열과 관련되어 발작이 일어나는 경우 열이 나면 해열제를 조기에 사용하는 것이 바람직하다.

6. 환자적 측면

약물에 의한 순응도를 증진시키기 위해(특히 기존약물의 반감기가 상대적으로 짧을 때) 상대적으로 반감기가 긴 약물이 병용약물로 선택될 수 있다. 소아 간질 치료에 있어서는 행동장애를 일으킬 수 있는 phenobarbital, primidone, benzodiazepine 등의 약물은 가능한 병용약물에서 피하고, 임신을 원하는 여성에게는 valproate나 기형 발생에 대한 정보가 부족한 새로운 항경련제는 되도록 선택하지 않아야 하며, 매우 비만한 환자에게 valproate나 vigabatrin를 일차 병용약물로 사용하기 어렵다. 신장이나 간기능에 심각한 장애가 있는 환자에서는 용량조정에 어려움이 있기 때문에 배출통로에 따라 일차적으로 사용되는 병용약물이 선택되어야 하고(신장으로 전부 배출되거나 주로 배출되는 gabapentin, vigabatrin, topiramate 등은 심각한 간기능 장애가 있는 경우 사용하기 편리하다) 새로운 항경련제의 대부분은 고가의 약물이기 때문에 병용약물의 선택에 있어 경제적인 측면이 고려되어야 한다.

7. 간질 형성 및 진행을 예방하는 약물의 병용

뇌외상, 뇌졸중, 중추신경계 감염 등의 급성기에 일어나는 발작의 경우 아직까지 발작의 발생을 예방할 수 있는 항경련제나 임상적으로 유용하다고 알려진 약물은 없지만 장래에는 간질 형성 및 진행을 막을 수 있는 약물의 병용이 바람직할 것이다.

다약물 요법의 실제적 방법

1) 발작유형에 따라 약물이 선택되어야 하고, 다양한 발작 유형을 가지고 있는 경우 처음부터 다약물 요법으로 치료하는 것이 바람직하다. 또한, 비전형적 absence 발작의 경우 valproate를 사용하여 반응이 불충분할 때 부가약물로 대체를 고려하는 것 보다 병용하는 것이 효과적일 것이다.

2) 새로이 진단되거나 불충분하게 치료된 간질환자의 경우 단독약물 치료로 발작조절이 불충분할 때 다약물 치료를 고려하는 것보다는 대치 단독약물로 발작조절을 시도하는 것이 보편적인 치료방법이다. 이 경우 대치할 다약물 치료를 고려하던지 기존의 약물에 부가하여 두 번째 약물을 투여하게 되는데 두 번째 약물의 부작용과 약물 동력학적 특성, 발작의 정도를 감안하여 용량의 증가가 이루어지고 발작조절이 이루어지면 기존의 약물을 중지시킨다. 이 때 환자들은 발작의 조절이 이루어진 상태에서 약물을 변화시키는 것을 원치 않는 경우가 많다. 첫 번째 약물을 중지시키면서 발작이 재발될 경우에는 다시 첫 번째 약물을 이전 용량으로 함께 투여한다.

3) 앞서 기술하였듯이 수술치료의 효과가 우수할 것이라고 기대되는 환자에서 다약물 요법을 장기간 지속적으로 시

도하는 것은 바람직하지 않다. 그러나 수술치료의 효과가 양호할 것으로 생각되지 않거나 수술치료를 위한 평가에서 적합하지 않다고 판단된 환자에서는 다약물 요법을 지속적으로 시행한다. 두 가지 약물로 듣지 않는 경우 그 중 가장 효과적이고 부작용이 적은 약물에 또 다른 약물을 부가하는 과정을 거치게 된다. 세 가지 약물을 병용하는 것이 적절한 용량으로 투여된 두 가지 약물의 병용요법보다 우수하다는 뚜렷한 증거는 없으나 경험적으로 그 가능성은 인정되어져 왔다. 그러나 부작용이 가중될 수 있고 과도한 치료로 발작 횟수의 역설적인 증가를 초래할 수 있으며 약물의 용량 감소나 중단 시 발작 횟수가 감소되었다는 임상경험도 존재하기 때문에 환자의 발작 상태에 대한 세심한 관찰이 필요하다.

4) 약물 부가과정에서 기존의 한 약물을 점차 줄이면서 중단을 시도하게 되는데 valproate와 phenytoin은 비교적 빨리 중단시킬 수 있으나 phenobarbital, benzodiazepine, vigabatrin 등의 약물은 천천히 감소시키는 것이 안전하다. 또한 약물 부가과정(점진적인 용량 증가)에서 일어나는 발작에 대해 약물의 효과가 없다고 판단을 내릴 때 성급한 결정이 안되도록 신중하게 생각해야 한다.

5) 특히 새로운 항경련제를 부가약물로 사용 시 부분 발작에 효과적인 약물과 전반 간질에 효과적인 약물을 하나씩 선택하여 이 약물들의 부작용, 약물 동력학, 약물 상호작용 등의 특징에 친숙해지도록 노력해야 한다. 또한 기존약물에 비해 새로운 항경련제가 널리 상용된 기간이 짧기 때문에 드물지만 새로운 부작용이 발생할 수 있다는 점을 유의해야 한다.

중심 단어 : 간질 · 항경련제 · 다약물치료.

REFERENCES

1) Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *N Engl J Med* 1985;313:145-51.

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) Shorvon S, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *BMJ* 1979;2:1023-5.

4) Hakkarinen H. Carbamazepine vs diphenylhydantoin vs their combination in adult epilepsy. *Neurology* 1980;30:354.

5) Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional crossover study. *Epilepsy Res* 1996;25:257-62.

6) Harden CL, Zisfein J, Atos-Radzion CE, Tuchman AJ. Combination valproate-carbamazepine therapy in partial epilepsies resistant to carbamazepine monotherapy. *J Epilepsy* 1993;6:91-4.

7) Mireles R, Leppik IE. Valproate and clonazepam comedication in patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1985;26:122-6.

8) Stolarek I, Blacklaw J, Forrest G, Brodie MJ. Vigabatrin and lamotrigine in refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:921-4.

9) Brodie MJ, Yuen AWC, and 105 Group Study. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate. *Epilepsy Res* 1997;26:423-32.

10) Pisani F, Oteri G, Russo MF, di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-elamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for pharmacodynamic interaction. *Epilepsia*

- 1999;40:1141-6.
- 11) Rowan AJ, Meijer JWA, de Beer-Pawlikowski N, van der Geest P, Meinardi H. Valproate-ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983;40:797-802.
 - 12) Walker MC, Li LM, Sander JWAS. Long term use of lamotrigine and vigabatrin, in severe refractory epilepsy: audit of outcome. *BMJ* 1996;313:1184-5.
 - 13) Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia* 1999;40:1767-74.
 - 14) Motte J, Trevathan E, Arvidsson JFV, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997;337:1807-12.
 - 15) Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G, the Topiramate YL Study Group. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999;52:1882-7.
 - 16) Levy RH, Bourgeois BFD. Drug-drug interactions In: Engel J Jr, Pedley TA eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1175-9.
 - 17) Gordon R, Gels M, Wichman J, Diamantis W, Sofia RD. Interaction of felbamate with several other antiepileptic drugs against seizures induced by maximal electroshock in mice. *Epilepsia* 1993;34:367-71.
 - 18) Klitgaard H, Knudsen ML, Jackson HC. Synergism between drugs with different mechanisms of action against audiogenic seizures in mice. *Epilepsia* 1993;34(suppl 6): 93-4.
 - 19) Leach JP, Brodie MJ. Synergism with GABAergic drugs in refractory epilepsy. *Lancet* 1994;343:1650.