

두부외상 환자에서 Valproate의 대사의 변화

김원주 · 이진구 · 오승헌 · 김현숙

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 신경과학교실

Metabolism of Valproate in Traumatic Brain Injury Patients

Won-Joo Kim, M.D., Jin-Goo Lee, M.D., Seung-Hun Oh, M.D. and Hyun-Sook Kim, M.D.

Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Traumatic brain injuries induce plasma clearance of several compounds. Phenytoin is usually used for the prevention of posttraumatic seizure, and it is known that its clearance is increased in traumatic brain injury patients. Valproate is another important anti-epileptic drug for the prevention of posttraumatic seizure. We evaluated the metabolism of valproate in acute traumatic brain injury patients.

Methods : Fourteen traumatic brain injury patients were selected. They were given a loading dosage (15-20 mg/kg), and maintained with valproate. Trough serum valproate level was obtained during 7-20 days after an acute injury.

Results : The total clearance level of valproate was higher in acute traumatic brain injury patients than patients with chronic valproate use (7.70 ± 1.36 ml/kg/hr vs. 9.05 ± 1.91 ml/kg/hr, $p < 0.05$).

Conclusions : Acute traumatic brain injury results in the induction of valproate metabolism during 7-20 acute days, and it is related to the enhancement of multiple metabolic pathways. (J Korean Epilep Soc 2003;7(1):33-36)

KEY WORDS : Valproate · Metabolism · Brain injury · Drug clearance.

서 론

급성 두부 외상 환자에서 급성기 동안에 몇 종류의 약물들에 대한 대사 작용이 촉진되어 혈중 약물 농도가 저하된다는 보고가 있다.¹⁾ 이러한 약물들은 급성 두부 외상 후에 간에서 다양한 대사 경로가 활성화되어 이차적으로 청소율(Clearance)이 증가하며 대사가 촉진된다고 알려져 있다.

Phenytoin은 현재까지 외상 후 경련의 예방 목적으로 널리 사용되었던 항경련제로 이 약물도 두부 외상 후에는 대사의 속도가 빨라지는 약물이다. 그러므로 급성기에는 정상시의 유지 용량보다 투여 용량을 증량 시켜야 혈중 치료 농도를 유지시킬 수 있다.

그러나 phenytoin을 사용하는데 여러 가지 부작용인 과민증이나 신경정신학적 검사에서 지능저하가 발생한다는 보고가 있는 후부터, 근래에는 외상 후 경련의 예방 목적으로 phenytoin 보다는 valproate가 점차적으로 널리 사용되고 있다.

아직 두부 외상 환자에서 valproate의 대사에 대한 연구가 별로 이루어지지 않았으나 이 약물도 급성기 두부 외상 기간에는 대사가 증가된다는 보고가 있어, 이에 본 연구에서도 두부 외상 환자군에서 valproate 대사의 변화를 보기 위하여 이 연구를 시행하였다.

연구대상과 방법

연구대상

본 연구는 영동세브란스병원에서 2000년 1월 1일부터 2002년 2월까지 급성 두부외상으로 입원하여 외상 후 경련을 예방하기 위하여 valproate를 투여 받은 환자를 대상으로 하였다.

환자군으로 분류한 기준은 다음 중 한가지 이상을 충족

Received 18 February 2003

Accepted 21 April 2003

Corresponding author: Won-Joo Kim, M.D. Department of Neurology, Yongdong Severance Hospital, 146-92, Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

E-Mail: kzoo@yumc.yonsei.ac.kr

사기를 환자도 제외하였다. 즉 대뇌 피질에 이상이 있는 환자, 함몰 두개골 골절이 있는 환자, 경막하, 경막외, 지주막하, 뇌출혈이 있는 환자 등이었다. 이 중에서 간 기능이 비정상인 환자, 응고 장애가 있는 환자와 간의 대사를 촉진시키거나 억제 시켜 다른 약물의 대사에 영향을 미치는 약물을 동시에 복용하고 있는 환자는 제외를 하였다. 연령별로도 소아기와 노년기에는 valproate의 대사율이 변하기 때문에 15세 미만과 65세 이상의 환자를 제외한 청, 장년군의 환자를 대상으로 하였다. 상기의 기준에 의하여 환자군으로 총 14명의 급성 두부 외상 환자를 선정하였다. 이들 총 14예의 환자의 성별은 남자는 11예, 여자가 3예 였다.

대조군으로는 간질 환자로 장기간에 걸쳐 valproate를 복용하고 있는 환자군을 대상으로 하여 14명을 선정하였으며 이들의 성별은 각각 남자 9명, 여자 5명이었다. 대조군은 valproate만을 복용하는 환자를 대상으로 하였으며 복합 약물 투여환자는 제외하였다.

이들의 평균 valproate 복용 용량은 988 mg이었고 복용기간은 8개월에서 32개월까지였다.

간질의 원인은 특발성 간질이 3명, 외상 후 간질이 4명, 뇌 종양이 3명, 뇌 낭미충증이 2명, 뇌졸중 후 간질이 2명이었다.

연구 방법

환자들은 본원에 입원 직후 24시간 이내부터 valproate를 15~20 mg/kg의 용량으로 정맥 주사를 하였다. 정맥 주사 후에 유사 용량으로 경구를 통하여 유지 용량을 투

약하였다. 혈중 약물 농도 측정은 환자의 외상 후 7일에서 20일 이내로 경과된 시점에서 오전 항경련제 복용 직전에 혈액을 검출하며, 동시에 간 효소치와 혈장 알부민도 같이 측정하였다. 측정 방법은 효소 배수 면역법(Enzyme Multiplying Immunoassay Technique, EMIT)으로 Dade사의 ACA[®] kit(USA)를 사용하였다.

혈장내의 valproate 약물 예측 농도는 time-variant one-compartment Michaelis-Menten model parameter를²⁾ 사용하여 혈중 최고 농도와 최저 농도를 예측 계산하였다.

$$\text{약물의 청소율은 } Cl = \frac{(S)(F) \frac{(Dose)}{\tau}}{C_{pss\ ave}} \text{ 으로 구하였다.}$$

여기서 F는 bioavailability factor, S는 투여되는 약물의 양 중에서 활성형의 비율, τ는 투여되는 약물 간격이며 C_{pss ave}는 평균 유지 상태의 약물 농도이다.

통계는 SPSS 프로그램을 사용하였으며 각 군간의 통계적 비교는 비모수 검정방법인 Mann-Whitney 분석방법을 이용하였다.

결 과

본 연구에서 환자군으로 선정된 급성 두부 외상 환자 14예 중에서 두개골 골절이 5명이며 이 중에서 4명은 경막외나 뇌실질 출혈이 동반되었다. 이외에 뇌좌상이 1예, 경막외 출혈이 3예, 지주막하 출혈이 3예, 뇌 실질 출혈이 2예 였다(Table 1).

환자군의 연령은 41세(19~57세)이었고 대조군의 평균

Table 1. Demography of acute brain injury patients

Patients	Sex	Age	Height	Weight	Diagnosis
1	M	48	160	60	ICH, skull fracture
2	M	52	168	75	EDH, skull fracture
3	M	48	168	70	ICH, skull fracture
4	F	19	157	47	Cbr contusion
5	M	27	174	67	EDH
6	M	57	164	67	SAH
7	M	52	160	53	SAH
8	M	50	165	62	EDH
9	M	32	180	86	SAH
10	M	22	160	65	EDH, SAH, skull fracture
11	M	24	176	68	IVH
12	F	55	158	70	ICH
13	F	57	156	52	Skull fracture
14	M	28	180	80	EDH

Cbr : Cerebral, EDH : Epidural hematoma, ICH : Intracranial hemorrhage, IVH : Intraventricular hemorrhage, SAH : Subarachnoid hemorrhage

Table 2. Comparison between Control and Head injury group

	Control group	Brain injury group
Age (yr)	41 ± 19	41 ± 14
Height (cm)	169.2 ± 8.0	166 ± 8.8
Weight (kg)	64.3 ± 9.6	65.8 ± 10.7
Albumin (mg/dl)	3.9 ± 0.4	3.4 ± 0.6
Trough level (μg/ml)	64.5 ± 17.6	53.0 ± 20.0
Peak level (μg/ml)	87.3 ± 15.4	81.1 ± 19.7
Clearance (ml/kg/hr)	7.70 ± 1.36	9.05 ± 1.91*
Half-life (hr)	12.2 ± 2.2	10.4 ± 2.2

* : p<0.05

연령은 41세(18~64세)였다(Table 2). 환자군에서 신장은 166.0±8.8 cm 이며 체중은 65.8±10.7 cm로 대조군과 통계학적 차이는 없었다. 혈청 검사상에 알부민 수치도 3.4±0.6 mg/dl로 대조군의 3.9±0.4 mg/dl와 통계적 차이가 없었다.

환자군에서 예상되는 Valproate의 혈청 최고 농도와 최저 농도는 각각 81.1±19.7 μg/ml와 53.0±20.0 μg/ml 으로 대조군의 최고, 최저 농도인 87.3±15.4 μg/ml와 64.5±17.6 μg/ml과는 차이는 없었다. 그러나 약물의 청소율이 대조군의 7.70±1.36 ml/kg/hr에 비하여 9.05±1.91 ml/kg/hr으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며(p<0.05), 이로 인하여 약물의 반감기도 10.4±2.2 시간으로 대조군의 12.2±2.2시간보다 의미 있게 감소되었다.

고 찰

두부 외상 환자에서 급성기간 동안에 대사량이나 혈류량의 변화, 생화학적 변화 등의 여러 가지 원인에 의하여 약물의 대사 속도에 변화가 온다. 이러한 원인 중에 대사량이나 혈류량의 변화는 환자의 입원 시부터 집중 치료를 받으며 다량의 수액제와 영양분을 공급받아서 신진 대사가 활발해지고, 이 결과로 약물의 대사도 빨라진다고 알려졌다.³⁾

생화학적 변화는 두부 외상 자체가 신체의 약물대사 속도 증가에 영향을 미치게 되기 때문에 발생하는 현상으로 두부 외상 후에 간에서 여러 효소들의 활동이 증가되어 약물의 대사 속도도 증가되는 것이다.⁴⁾ 그러나 아직 어떠한 기전으로 두부 외상이 간의 효소 활동을 촉진시키는 지는 불확실하다.

두부 외상 후 경련을 예방하기 위하여 여러 항경련제가 사용되었으나, 이 중에서 phenytoin이 대표적인 약물이었

다.⁵⁾ Tomkin 등 이 시행한 phenytoin의 전향적인 이중 맹검 연구에서도 혈중 약물 농도를 지속적으로 측정하여 치료 유효 농도 내로 유지되도록 약의 용량을 조절하였을 때 phenytoin이 초기 외상 후 경련을 예방하는 효과가 있다고 보고하였다. 이와 같은 이유로 급성 두부 외상 환자에서 phenytoin이 널리 쓰이며 병행되어 농도 변화에 대한 연구도 여러 각도로 이루어 졌다.⁷⁾

소아 환자에서는 phenytoin의 free level은 증가하면서 혈중 내의 알부민의 양은 큰 변화를 보이지 않아 약물의 결합력에 변화가 생긴다고 보고하였다.⁸⁾

성인에서는 약력학적으로 처음 7일 동안 phenytoin의 비 결합형이 증가하고, 혈중 단백질이나 알부민 수치도 두부 외상 후에 변화가 생기게 된다.⁹⁻¹¹⁾ 두부 외상 환자를 입원시킨 후에 18일 까지 환자의 변화를 관찰하였는데, 여기서 저 알부민이 초기 입원 시부터 관찰되어, 약 2주 후 까지 지속되는 현상을 보고하였다. 이것은 cytokine 중에서 interleukin-1과 같은 물질이 증가하여 혈관 내피 세포의 투과성을 변화시키게 되고 이로 인한 알부민 수치가 저하된다고 설명된다.

그러나 phenytoin을 사용하였을 때 신경정신학적 수행 능력이 저하된다고 보고된 후,¹²⁾ phenytoin에 비하여 신경정신학적 영향이 적고¹³⁾ 주사제로 투여가 가능한 valproate가 많이 사용되었다. 실험적으로도 valproate는 쥐의 kindling 모델에서 epileptogenesis를 억제하는 작용이 보고되었다.¹⁴⁾¹⁵⁾

Valproate는 short chain fatty acid의 구조를 가지고 있으며 흡수가 된 후에 90%에서 단백질과 결합을 하고, 97% 이상이 간에서 대사가 되며 3% 정도는 소변으로 배설된다. 가장 중요한 대사 경로는 glucuronidation에 의한 대사와 β-oxidation이고, 이외에도 cytochrome P450에 의한 산화와 desaturation reaction으로 ω-oxidation 등의 여러 경로로 대사가 된다. 대사 되는 속도는 전체 양의 경우나 자유형태의 약물에서 유사한 변화를 보이며, 약물의 농도가 100 μg/ml이상 증가하거나 소아인 경우, 노인 환자군이나 다른 항경련제를 복용하고 있으면 대사의 속도가 빨라진다.¹⁶⁾

초기 두부 외상 환자의 연구에서 valproate의 농도가 두부 외상 후 변화하는 요인이 혈중의 albumin 수치가 감소되기 때문이고 이에 따라 전체적인 혈중 valproate의 농도가 감소되지만 혈중 자유형태의 valproate의 양은 이와 비례하여 감소하지 않는다는 보고¹⁷⁾도 있으나 이 연구에서는 청소율이나 반감기를 측정하지 않았으며, 최근의 연구에서 두부 외상 환자의 초기 외상 후 3일 째와 외상 후

7~14일 채 소변에서 valproate의 대사물인 valproic acid (VPA) glucuronide, 2-ene-VPA, 4-ene-VPA, 4-OH-VPA, 5-OH-VPA의 배설을 비교하여 외상 후 7일 이상 경과하였을 때에 유의하게 증가되었으며, 간접적인 간의 효소 대사 촉진의 지표로 사용되는 소변의 6 β -hydroxycortisol과 cortisol의 비율도 증가된 결과를 보고하여, 두부 외상 환자에서는 외상 후 7일 이상 경과하였을 때에 비효소 특이적인 대사 활성이 증가된다고 보고하였다.¹⁸⁾¹⁹⁾ 본 연구에서는 만성적으로 valproate를 복용한 군과 외상 후 7일 이상 경과된 환자군을 비교하여, 급성 외상 후 환자군을 대조군과 비교하였을 때에 혈중의 albumin 농도가 유의하게 감소되지 않았으나 청소율의 증가와 약물의 반감기가 짧아지는 결과를 보아서 두부 외상 환자의 valproate 대사가 증가한다고 추정할 수 있다. 그러나 외상 후에 대사의 변화가 즉시로 나타나지 않고 7일 이후부터 증가하여 4주 정도까지 지속되는 이유는 아직 밝혀지지 않았다.

급성 두부 외상 환자에서는 이와 같이 약물 대사에 미치는 요소가 다양하게 작용을 하여 각 환자의 약물농도가 치료 범위 안으로 유지되기 어려우며, 환자가 의식이 없는 경우 과다 용량에 따른 부작용을 호소하지 못하는 경우도 흔하기 때문에 valproate를 사용하는 경우 혈중 약물 농도의 변화에 더욱 주의를 기울이는 것이 바람직하며, 향후 두부외상 환자에서 알부민에 결합되지 않는 비 결합 형태의 valproate 농도의 변화를 측정하는 연구가 필요하다고 사료된다.

REFERENCES

1. Boucher BA, Kuhl DA, Fabian TC, et al. Effect of neurotrauma on hepatic drug clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1991;50:487-97.
2. D'Argenio DZ, Schumitzky A. A program package for simulation and parameter estimation in pharmacokinetic systems. *Comp Prog Biomed* 1979;9:115-34.

3. Clifton GL, Robertson CS, Grossman RG, et al. The metabolic response to severe head injury. *J Neurosurg* 1984;60:687-96.
4. Boucher BA, Rodman JH, Jaresko GS, et al. Phenytoin pharmacokinetics in critically ill trauma patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;44:675-83.
5. Young B, Rapp RP, Brooks W, et al. Post-traumatic epilepsy prophylaxis. *Epilepsia* 1979;20:671-81.
6. Tempkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, et al. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497-502.
7. Boucher BA, Rodman JH, Fabian TC, et al. Disposition of phenytoin in critically ill trauma patients. *Clin Pharm* 1987;6:881-7.
8. Griebel ML, Kearns GL, Fiser DH, et al. Phenytoin protein binding in pediatric patients with acute traumatic injury. *Crit Care Med* 1990;18:385-91.
9. McClain CJ, Hennig B, Ott LG, et al. Mechanisms and implications of hypoalbuminemia in head-injured patients. *J Neurosurg* 1988;69:386-92.
10. Silberman H, Eisenberg D, Shofler R, et al. Nutrition related factors in acutely injured patients. *J Trauma* 1982;22:907-9.
11. Anderson GD, Pak C, Doane KW, et al. Revised Winter-Tozer equation for normalized phenytoin concentrations in traumatic and elderly patients with hypoalbuminemia. *Ann Pharmacother* 1997;31:279-84.
12. Dikmen SS, Temkin NR, Miller B, et al. Neurobehavioral effects of phenytoin prophylaxis of posttraumatic seizures. *JAMA* 1991;265:1271-7.
13. Dikmen SS, Machamer JE, Winn HR, et al. Neuropsychological effects of valproate in traumatic brain injury: A randomized trial. *Neurol* 2000;54:895-902.
14. Silver JM, Shin C, McNamara JO. Antiepileptogenic effects of conventional anticonvulsants in the kindling model of epilepsy. *Ann Neurol* 1991;29:356-63.
15. Schmutz M, Klebs K, Baltzer V. Inhibition or enhancement of kindling evolution by antiepileptics. *J Neural Transm* 1988;72:245-57.
16. Rowan AJ. Valproate. In: Engel J, Pedly TA. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. 1st ed. Vol 2. New York: Lippincott-Raven, 1997:1599-607.
17. Scheyer RD, Scheuer ML, Cramer JA. Linearity of unbound valproic acid kinetics. *Epilepsia* 1997;38 (suppl 8):103.
18. Anderson GD, Gidal BE, Hendryx RJ, et al. Decreased plasma protein binding of valproate in patients with acute head trauma. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:559-62.
19. Anderson GD, Awan AB, Adams CA, et al. Increases in metabolism of valproate and excretion of 6 β -hydroxycortisol in patients with traumatic brain injury. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:101-5.