

뇌전증지속상태에서 토피라메이트의 치료약물농도

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 ¹진단검사의학과, ²임상약리학과, ³경기여자고등학교,

⁴서울대학교 의과대학 보라매병원 신경과, ⁵충남대학교 의과대학 충남대병원 신경과, ⁶성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신경과

구대림^{4*} · 서수연^{3*} · 김대영⁵ · 홍승봉⁶ · 주은연⁶ · 이수연^{1,2}

Therapeutic Drug Monitoring of Topiramate in Status Epilepticus

Dae Lim Koo^{4*}, Suyeon Seo^{3*}, Daeyoung Kim⁵, Seung Bong Hong⁶, En Yon Joo⁶, Soo-Youn Lee^{1,2}

¹Department of Laboratory Medicine and Genetics, ²Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, ³Gyunggi Girls' High School, ⁴Chungnam National University Hospital, ⁵Seoul National University College of Medicine, Boramae Medical Center, ⁶Department of Neurology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Status epilepticus (SE) is a pathologic state where pharmacokinetic alterations can be more pronounced and more rapid than during the other epileptic states. The consequences of such changes can exert negative influences on the timely adequate treatments for stopping uncontrolled seizures during SE. Topiramate (TPM) is one of new antiepileptic drugs with high efficacy in epilepsy, which can also be effectively used in SE. The aim of this study was to evaluate the pharmacokinetic changes during the SE by an analysis of the therapeutic drug monitoring (TDM) of TPM in patients with SE.

Methods: We retrospectively analyzed 49 serum measurements of TPM from 22 subjects with SE. The serum concentrations of TPM were measured by HPLC-tandem mass spectrometry. TDM data were categorized into malignant status epilepticus (MSE), refractory status epilepticus (RSE), and non-status epilepticus (NSE) groups. We compared concentration-to-dose ratio (CDR) among those groups.

Results: Among 49 cases, 11 were in MSE, 19 in RSE, and 19 in NSE. The daily dose of TPM was higher in MSE (median, interquartile range: 600, 600-800 mg) than in RSE (300, 250-600 mg) and NSE (200, 150-400 mg). The daily dose adjusted for body weight was also higher in MSE (12.2, 10.4-13.9 mg/kg) than in RSE (4.5, 3.8-12.2 mg/kg) and NSE (4.1, 2.3-7.1 mg/kg) ($p<0.01$). Serum concentrations of TPM were less in MSE (5.8, 4.2-7.3 mg/L) and RSE (4.9, 2.9-6.0 mg/L) than in NSE (5.5, 3.3-9.0 mg/L), which were not significantly different among the groups ($p>0.1$). However, the concentration-to-dose ratio (CDR) was significantly lower in MSE (0.41, 0.35-0.59 kg/L) and RSE (0.85, 0.39-1.23 kg/L) than in NSE (1.72, 0.96-2.24 kg/L) (post hoc analysis, $p<0.005$, 0.05).

Conclusions: The serum concentrations of TPM can be influenced by SE, particularly in MSE. The higher range of dose of TPM could be needed for an adequate treatment of SE.

Keywords: Status epilepticus, Topiramate, Therapeutic drug monitoring

서 론

뇌전증지속상태는 뇌전증 발작을 멈추는 뇌의 능력이 소

실된 상태다. 따라서 뇌신경세포 손상은 물론 사망까지 이를 수 있는 위험한 상태다. 특히 경련성 뇌전증지속상태는 더욱 위중하여 사망률이 30%까지 이르게 된다. 따라서 매우 응급

Address for correspondence: Soo-Youn Lee, MD

Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-1834, Fax: +82-2-3410-2719, E-mail: suddenbz@skku.edu

*Dae Lim Koo and Suyeon Seo equally contributed to this work as the first author.

한 상황으로 가능한 한 발작을 빨리 멈추게 하는 것과 원인을 확인하고 조절하는 것이 필요한 질환이다.

뇌전증지속상태는 실제적으로 빠른 진단과 빠른 치료를 유도하기 위해 현재 기준이 되는 발작지속시간은 30분에서 5분으로 좁혀졌다.^{1,4} 또한 치료 면에서 다양한 시도가 이루어지면서 시기에 따라 예후의 차이를 확인할 수 있게 되면서 뇌전증지속상태도 세분하여 초기단계와 확립단계로 나누게 되었다. 초기 단계는 5분 이상 전신적 경련성 발작이 지속되거나 15분 이상 부분적 발작 혹은 비경련성 발작이 지속될 때, 또는 두 발작 사이에 완전한 의식 회복 없이 발작이 다시 나타나는 단계다.⁵ 따라서 5분부터 30분까지는 실제적인 뇌전증지속상태에 이르게 되는 절박 뇌전증지속상태(impending status epilepticus)로 볼 수 있다. 그 후 30분 이상 지속되면 사망률이 급격히 증가하여 확립단계(established status epilepticus)로 구분하게 된다. 즉 발작지속 후 30분부터 120분까지는 뇌전증지속상태는 이미 확립되었고 뇌전증지속상태의 유형에 따라 매우 적극적인 치료를 시행하게 된다.⁶ 우선 벤조디아제핀과 페니토인 등의 적극적인 치료에도 발작이 멈추지 않고 2시간 이상 지속되면 그 이후 2시간부터 난치성 또는 약물저항성 뇌전증지속상태(refractory status epilepticus, RSE)로 볼 수 있다. 그 후 24시간 이상 발작이 지속될 때 초난치성 또는 악성 뇌전증지속상태(malignant status epilepticus, MSE)로 따로 구분하게 된다.^{7,9} 이러한 SE 단계에 따른 약물농도의 변화에 대해서는 아직 알려져 있지 않다.

악성 뇌전증지속상태는 단계적으로 주사제 치료를 시도했지만 발작조절에 실패한 상황으로 추가적인 치료가 필요하다. 우선 일단계로 정맥마취제, 항뇌전증제를 사용하게 된다. 그 후 이단계로 면역조절제, 저체온법, 케톤생성식이법, 신경

외과적 수술, 등을 사용할 수 있다.¹⁰⁻¹⁴ 또한 여러 항뇌전증제를 사용할 수 있다. 새로운 항뇌전증 약제로 토피라메이트[2, 3:4, 5-Bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose sulfamate]는 일반적으로 강력한 발작 조절효과를 보이는 것으로 알려져 있고¹⁵ 뇌전증지속상태에서도 사용되는 항뇌전증제로 잘 알려져 있다.^{12,13,16-20} 그러나 악성 뇌전증지속상태에서 토피라메이트를 사용할 때는 외래에서 사용할 때와는 상황이 다르다. 정제보다는 분말로 투브를 통해서 투여해야 하며 용량 증강보다는 처음부터 고용량을 투여할 수 있다. 또한 신체 상태도 위장관 흡수는 물론, 대사, 분포, 배설의 약동학적 변화도 일어나게 된다. 특히 대부분의 악성 뇌전증지속상태에서는 다양한 정맥 주사제는 물론 고용량의 바비ਊ레이트, 벤조디아제핀, 프로포폴, 등을 사용하는데, 이 때 약물 상호작용이 강력히 일어날 수 있게 된다. 그러나 항뇌전증제를 뇌전증지속상태에서 사용할 때 용량과 농도에 대한 연구는 아직 보고되지 않았다. 특히 토피라메이트 역시 뇌전증지속상태에서 사용할 때 약물농도는 어떤 변화가 있는지 연구된 바가 없다. 발작을 멈춰야 하는 긴박한 상황에서 대부분 고용량의 토피라메이트를 사용하게 되지만 어느 정도 혈중농도를 유지하게 되는지는 아직 확인되지 않았다.

본 연구에서는 뇌전증지속상태에서 토피라메이트를 투여할 때 용량과 혈중농도의 변화를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상군과 약물농도 측정 상태

본 연구는 2005년부터 2012년까지 삼성서울병원에 신경과

Table 1. Clinical characteristics of the subjects

N		22
Sex	M	4
	F	18
Age (median, IQR)		37.5, 27.25-51.50 years old (range, 19-84 years old)
Body weight (median, IQR)		57.6, 50.50-63.75 kg (range, 45-75 kg)
Types	GCSE	12
	NCSE	9
	PSE	3
Causes	Infection	10
	Immunology	3
	Vascular	3
	Withdrawal	4
	Unknown	2

GCSE, generalized convulsive status epilepticus; NCSE, nonconvulsive status epilepticus; PSE, partial status epilepticus; EIAED, enzyme-inducing antiepileptic drug; IQR, interquartile range.

입원하여 뇌전증지속상태에서 토피라메이트를 투여한 성인 24예를 대상으로 연구하였다. 그 중 1예는 지속상태로 사망했으며 1예는 토피라메이트의 투여가 처방대로 이루어지지 않아 제외해서 총 22예를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 뇌전증지속상태는 국제뇌전증 퇴치 연맹의 기준을 따랐다. 성별은 여자 18예, 남자 4예였다. 연령은 19세부터 84세까지로 37.5세가 중위값을 보였다. 대상군의 체중은 45 kg부터 75 kg였으며 중위값은 57.6 kg였다. 뇌전증지속상태의 유형은 전신 경련성은 12예, 비경련성 9예, 부분 경련성은 3예였다. 뇌전증지속상태의 원인은 감염성으로 뇌염 10예, 면역성 3예, 혈관성 3예, 약물중단 4예, 원인미상은 2예였다(Table 1).

토피라메이트를 투여한 후 농도는 50 mg에서 1,000 mg이었으며, 중위값은 300 mg이었다. 토피라메이트의 혈중농도는 49회 측정할 수 있었다. 측정된 토피라메이트의 농도는 0.9 mg/L부터 42.0 mg/L였으며 중위값은 5.0 mg/L이었다. 토피라메이트의 혈중농도를 측정할 당시의 상태는 악성 뇌전증지속상태는 11예, 난치성 뇌전증지속상태는 22예, 비뇌전증지속상태는 21예였다. 또한 악성뇌전증 상태 중에는 10예에서 혼수요법을 사용하고 있었다. 혼수요법 약제로 바비튜레이트는 펜토바비탈, 벤조디아제핀으로는 미다졸람, 정맥마취제는 프로포폴을 사용했다. 혼수요법 약제로 바비튜레이트는 2예, 바비튜레이트와 벤조디아제핀을 병용했던 상태는 1예, 벤조디아제핀만 사용한 예는 5예, 벤조디아제핀과 프로포폴을 같이 사용한 상태는 3예였다. 또한 혈중 약물 농도를 측정할 당시 같이 사용하고 있었던 항뇌전증제는 1-8개로 중위값은 4개였다. 항뇌전증제를 간호소유도제를 포함하는 상태와 아닌 상태로 구분하여 볼 때, 11예는 간호소유도제를 포함하지 않는 경우는 38예였다(Table 2).

2. 혈중약물농도측정

혈중 토피라메이트 농도는 뇌전증지속상태에 입원하여 1주 이상 동일 용법의 토피라메이트 투약을 받은 환자에서 다음 투약 전 농도를 측정하였다. 혈중농도 측정에는 고성능액체크로마토그라피-탠덤질량분석기(high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry)를 사용하였다. 분석대상 혈청은 황산아연(ZnSO₄)을 이용해 단백 침전시키고 나서 내부표준액(I.S.; bromperidol)과 혼합하였고 4분간 원심분리하여 얻은 상층액을 장비에 주입하였다. 분석컬럼은 3-mm Atlantis® dC18 (2.1×30 mm), 이동상 A는 2 mM 암모니움 아세테이트, 이동상 B는 아세토나이트릴을 포함한 증류수액을 이용하였다. 분석장비는 Agilent Technologies Series 1200 HPLC system (Agilent, USA)와 API 4000 tandem mass spectrometer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA)였다. 다중반응모

Table 2. The clinical features when the therapeutic drug monitoring of topiramate are performed (n=49)

SE type	
malignant SE	11
refractory SE	22
non-SE	21
Coma therapy	
Barb	2
Barb+Benzo	1
Benzo	5
Benzo+Propofol	3
none	38
Combined medications	
AED number (median, IQR)	4, 3-5
one	2
two	7
three	8
four	15
five	8
six	3
seven	3
eight	2
EIAED	
no	11
yes	38
Total daily dose of topiramate (mg)	
dose (median, IQR)	300, 200-600
Range	50-1,000
Level of topiramate (mg/L)	
level (median, IQR)	5.0 3.25-7.95
range	0.90-42.00

SE, status epilepticus; Barb, barbiturates; Benzo, benzodiazepine; AED, antiepileptic drug; EIAED, enzyme inducing AED; IQR, interquartile range.

니터링(multiple reaction-monitoring) 방식을 이용하여 혈중 토피라메이트 농도를 정량분석하였다(m/z 340.1→264.1 for TPM; 422.0→165.1 for I.S.). 정량분석범위는 0.5-50 ng/mL ($r^2 > 0.99$)이었고 검사일 내 및 검사일 간 정밀도는 변이계수는 10% 이하였다.

3. 분석

악성 뇌전증지속상태(MSE), 난치성 뇌전증지속상태(RSE), 비 뇌전증지속상태(NSE) 간에 용량당 농도비(concentration-to-dose ratio)에 차이가 있는지 비교하였다. 우선 세 군 간에

연령, 성별, 체중의 차이를 확인했으며 원인과 발작의 양상에 따른 차기가 있는지 확인했다. 그 후 용량당 농도비는 체중으로 보정을 한 용량으로 측정된 혈중 농도를 나누어 체중에 따른 변화 폭을 보정하고 세 군 간에 차이가 있는지 확인했다. 또한 간효소증가제(EIAED)의 사용에 차이가 있는지 확인했으며 뇌전증지속상태를 치료를 위해서 사용하고 있는 약제에 따라 차이가 있는지 분석하였다.

수치는 평균±표준편차로 표시하였으며 평균을 사용할 수 없을 때는 중위값과 25%와 75%범위를 제시하였다. 악성/난치성/비 뇌전증지속상태(MSE/RSE/NSE) 군의 비교로 단일변량분석은 크루스칼-왈리스 검정(Kruskal-Wallis test)을 시행했고 빈도 분석은 카이제곱 검증(chi-square test)을 시행했다. 특정군의 차이를 확인하기 위해서 사후검증(post-hoc analysis)으로 Tukey 방법을 사용했다. 또한 다변량회귀분석(multiple regression test)을 시행하여 세 군 간의 변수에 따른 토피라메이트의 용량당 농도비와 체중 등의 유의한 차이를 살펴보았다. 유의수준은 0.05%로 하였으며 통계처리는 IBM SPSS Statistics 20 (SPSS Inc, Chicago, IL) 프로그램을 사용했다.

결과

토피라메이트의 혈중 농도를 측정할 당시의 환자 상태가 악성 뇌전증지속상태는 11예, 난치성 뇌전증지속상태는 19예, 그리고 비뇌전증지속상태는 19예였다(Table 3).

토피라메이트를 사용한 용량은 악성 지속증 600 mg (interquartile range: 600-800 mg), 난치성 지속증 300 mg (interquartile range: 250-600 mg), 비지속증 200 mg (interquartile range: 150-400 mg)으로 악성 지속증에서 유의하게 높았다 ($p<0.005$). 토피라메이트의 용량은 체중에 따라 보정을 해도 악성 지속증 12.2 mg/kg (interquartile range: 10.4-13.9 mg/kg), 난치성 지속증 4.5 mg/kg (interquartile range: 3.8-12.2 mg/kg), 비지속증 4.1 mg/kg (interquartile range: 2.3-7.1 mg/kg)으로 악성에서 가장 높았다($p<0.01$). 측정된 토피라메이트의 농도는 악성 지속증 5.8 mg/L (interquartile range, 4.2-7.3 mg/L), 난치

성 지속증 4.9 mg/L (interquartile range: 2.9-6.0 mg/kg), 비지속증 5.5 mg/kg (interquartile range: 3.3-9.0 mg/kg)으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 체중에 대해 보정한 용량당농도비는 악성 지속증 0.41 kg/L (interquartile range: 0.35-0.59), 난치성 지속증 0.85 kg/L (interquartile range: 0.39-1.23 kg/L), 비지속증 1.72 kg/L (interquartile range: 0.96-2.24 kg/L)로 악성 지속증에서 가장 낮으며 세 군 간의 유의한 차이를 보였다 ($p<0.001$) (Table 3). 특히 사후검증에서 악성 지속증과 난치성 지속증은 유의한 차이를 보이지 못했지만($p>0.05$) 악성 지속증은 비지속증에 비해 유의하게 농도가 낮았으며($p<0.005$) 난치성 지속증은 비지속증에 비해 유의하게 낮았다 ($p<0.05$) (Figure 1).

농도 측정할 당시에 간효소 유도 뇌전증제(EIAED)를 사용한 경우는 악성 지속증 9예(23.7%), 난치성 지속증 14예(36.8%), 비지속증 15예(39.5%)로 세 군간의 차이는 없었다.

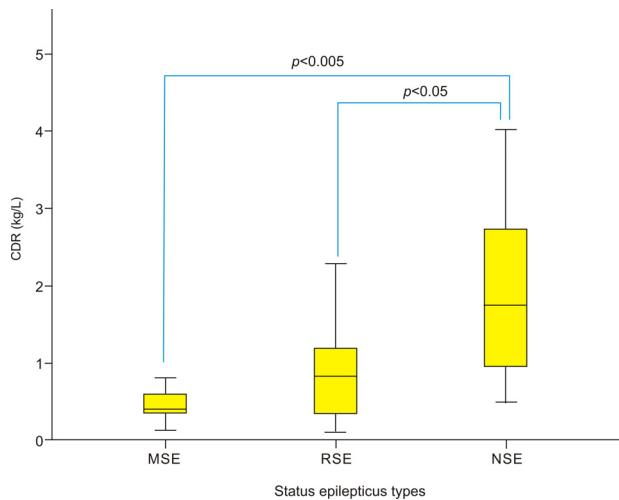


Figure 1. Comparison of concentration-to-dose ratio (CDR) in MSE, RSE and NSE groups. There are significant differences of CDR according to the groups. The CDRs in MSE and RSE are less than in NSE ($p<0.005, 0.05$). MSE, malignant status epilepticus; RSE, refractory status epilepticus; NSE, non status epilepticus.

Table 3. The clinical findings according to the types of status epilepticus when each therapeutic drug monitoring of topiramate is performed (n=49)

	MSE	RSE	NSE	p-value
N	11	19	19	
Daily dose (mg) (median, IQR)	600, 600-800	300, 250-600	200, 150-400	0.002
Daily dose adjusted by weight (mg/kg) (median, IQR)	12.2, 10.4-13.9	4.5, 3.8-12.2	4.1, 2.3-7.1	0.007
Concentration (mg/L) (median, IQR)	5.8, 4.2-7.3	4.9, 2.9-6.0	5.5, 3.3-9.0	0.507
CDR (kg/L) (median, IQR)	0.41, 0.35-0.59	0.85, 0.39-1.23	1.72, 0.96-2.24	<0.001

Numbers in the parentheses are percentage, MSE/RSE/NSE, malignant/refractory/non status epilepticus; GCS, generalized convulsive seizure; EIAED, enzyme-inducing antiepileptic drug; CDR, concentration-to-dose ratio; IQR, interquartile range.

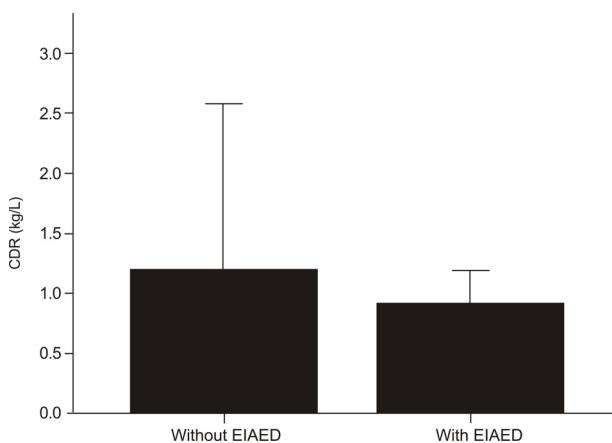


Figure 2. Comparison of concentration-to-dose ratio (CDR) between non-EIAED and EIAED groups. The CDR with EIAED is lower, but not statistically significant ($p>0.05$). EIAED, enzyme inducing antiepileptic drugs.

간효소유도제를 사용한 군과 사용하지 않은 군에서 용량당 농도비는 간효소유도제를 사용한 군의 중위값이 0.59 kg/L (interquartile range: 0.41-1.73 kg/L)으로 사용하지 않는 군의 중위값 1.19 kg/L (interquartile range: 0.81-2.01 kg/L) 보다 낮았지만 유의한 차이를 보이지 않았다(Figure 2).

흔수요법의 종류에 따라 약물의 용량당 농도비를 비교하면 펜토바비탈을 사용한 군의 용량당농도비는 0.33 kg/L으로 미다졸람을 사용한 군 0.66 kg/L보다 낮았다. 그러나 대상수는 각각 2예와 5예로 적었다.

고찰

본 연구에서 뇌전증지속상태에서 토피라메이트의 농도는 비뇌전증지속상태보다 낮았다. 본 연구는 환자의 상태에 따라 다양한 용량으로 투여했으며 측정된 토피라메이트의 혈중농도는 0.9 mg/L부터 42.0 mg/L였으며 중위값은 5.0 mg/L 이었다. 악성 지속상태군에서는 고용량의 토피라메이트로 평균 600 mg 이상을 투여했다. 이에 비해 비지속상태군에서는 일반적인 300 mg 정도를 투여했다. 그러나 체중으로 변환하여 보면 악성 지속상태군에서는 12.0 mg/kg로 비 지속상태군의 5.8 mg/kg보다 2배 이상 높았다. 그러나 혈중 농도는 악성 지속상태군에서는 5.6 mg/L로 비지속상태군의 8.1 mg/L 보다 낮았다. 이를 용량당농도비로 비교한다면 악성 지속상태군은 0.51 kg/L로 비지속군의 1.64 kg/L보다 3배 이상 낮았다. 이러한 점을 고려할 때 악성지속상태에서 고용량의 토피라메이트는 체중에 따라 감안해서 적어도 3배는 사용해야 된다고 볼 수 있다.

본 저자들의 토피라메이트에 대한 외래 환자를 대상으로

한 연구에서 간효소유도제를 같이 사용했을 때 약제의 용량당 농도비의 중위값은 유도군에서 1.25 kg/L로 비유도군의에서 2.08 kg/L로 나왔다.²¹ 본 연구에서도 유도군에서 낮았지만 통계적인 유의성은 없었다. 뇌전증지속상태에서 발생하는 다양한 영향은 일반적인 항뇌전증제에 의해서 일어나는 간대사의 변화를 능가할 것으로 생각할 수 있다. 특히 전반적으로 변화되는 신체상태, 다양한 약물요법 특히 고농도의 바비튜레이트와 미다졸람 등이 크게 영향을 주었을 것으로 생각할 수 있다.

뇌전증지속상태에서 토피라메이트 사용은 여러 연구에서 보고되었으며 안전성 면에서 가벼운 대사성 산증 이외에는 문제없이 사용할 수 있었다.¹² 또한 실험적인 면의 연구에서 발작조절효과 이외에 인지기능과 병리조직 면에서 신경보호 효과를 보였다.²² 이러한 결과로 현재까지의 상황을 고려할 때 뇌전증지속상태에서 발작이 지속되는 난치성 상태라면 토피라메이트의 추가를 고려해 볼 수 있겠다. 토피라메이트는 6세 이상의 소아와 성인의 부분발작 치료에 단독요법으로 사용할 수 있고, 2세 이상의 소아와 성인의 부분발작, 일차 강직/간대성 전신발작, 레녹스-가스토 증후군과 관련된 발작 치료에 부가요법으로 사용되고 있다. 토피라메이트는 단백질인산화효소-A (protein kinase A)의 리간드 또는 전압의존성 이온통로 작용 부위에 결합하여 인산화를 억제하여 다양한 이온통로의 조정역할을 한다.²³ 수용체 전압의존성 소디움 통로 차단으로 빠른 비활성화를 일으키며 전압의존성 L형 칼슘통로를 억제하며 AMPA/kainate 수용체를 억제하여 흥분전달을 감소시키며 GABA_A 수용체의 비벤조디아제핀 위치에 작용하여 GABA 수용체를 활성화시킨다. 또한 탄산탈수효소(carbonic anhydrase) 중 뇌에 많이 분포하는 CA-II와 CA-IV를 억제하여 산화상태를 유지시키며 신경계의 흥분을 억제시킨다.²⁴ 특히 이온성 글루타민성 수용체인 AMPA 관련 작용이 뇌전증지속상태에서 중요한 역할을 할 것으로 보인다.¹² 이렇게 다양한 작용기전을 갖고 강력한 광범위 항뇌전증약제로 알려져 있다. 외래에서 토피라메이트의 권장용량은 200 mg에서 400 mg이며, 약물의 용량과 농도는 선형의 관계를 가지고 있다고 알려져 있다.²⁵ 성인 뇌전증지속상태에서 토피라메이트는 바로 고용량을 부하하여 사용하며¹⁸ 800 mg까지 사용하기도하며 최대 1,600 mg/day까지 사용된 보고도 있다.^{12,19,26} 토피라메이트는 빠르게 위장관에서 흡수되어 2-4시간 내에 최고 혈장최고 농도에 도달하며 생체이용률(bioavailability)은 80% 이상으로 음식과도 무관하며 15% 이하의 낮은 단백결합을 보이면서 60% 이상은 신장으로 배설되며 반감기는 20시간 정도로 보고 있다.²⁷ 그러나 간효소유도제로 카바마제핀을 같이 복용하는 경우에는 신장으로 배설되는 경우는 30% 정도로 감소하게 된다.²⁸ 따라서

일반적으로 간대사효소를 증가시키는 약제와 병용해서 사용할 때 성인에서는 1/2 정도, 소아에서는 1/3 정도로 감소되는 것으로 알려져 있다.^{21,29} 뇌전증지속상태에서도 이와 같은 영향을 받을 수 있을 것으로 생각할 수 있나 어느 정도 영향을 받는지 보고되지는 않았지만 본 연구에서는 3배 정도 차이를 보이고 있다. 따라서 효과적인 투여를 위해서는 이에 대해서 반드시 고려해야 하겠다. 그러나 고용량의 토피라메이트 사용시에 뇌전증지속상태가 오히려 유발된 경우도 보고되어 지나친 용량의 증가도 고려해야 한다.^{30,31}

뇌전증지속상태는 다양한 장기 기능의 변화로 위장관에서의 흡수, 간에서의 대사, 혈액에서의 분포 신장에서의 배설 기능 역시 변화될 수 있다. 이러한 다양한 약동력학적 지표들의 변화로 약물 농도는 일반인에서와는 다를 것으로 보인다.³² 뇌전증지속상태에서의 항뇌전증약제에 대한 약력학적 지표에 대한 연구는 주로 정맥주사제에 대해서 알려져 있다. 벤조디아제핀과 페니토인 등의 지용성 정맥주사제에 대한 보고가 있으며^{33,34} 최근의 신약으로 정맥주사제가 있는 레비티라세탐에 대한 연구에서는 초기 뇌전증지속상태에 정맥주사해서 일반인 혈중농도에 비해 90% 정도로 감소된 결과를 보여 주었다.³⁵ 그러나 경구투여제에 대한 보고는 미비하다.³⁶ 본 연구에서도 한 번의 측정으로 다른 약력학적 지표를 얻기는 어려웠다. 그러나 혼수요법에서는 토피라메이트를 고용량으로 사용함에도 불구하고 일반인보다는 낮은 농도-용량 반응을 보였다. 혼수요법에 사용되는 약제로 바비튜레이트는 간효소 CYP450 유도제로 잘 알려져 있다. 바비튜레이트에 따라 다소 차이가 있지만 혼수요법에서 사용하는 펜토바비탈은 페노바비탈과 같이 강력하게 유도작용을 보이는 것으로 알려져 있다.³⁷ 벤조디아제핀은 다양한 종류가 다양한 임상적 효과를 보이고 있으며 단백결합, 분포, 대사도 종류에 차이가 있지만 작용기전은 GABA_A 수용체에 작용하여 염소 통로를 열어 주는 공통점을 갖는다. 뇌전증지속상태에 사용하는 종류는 중간작용제(intermediate acting agent)인 로라제팜이지만 혼수 요법에 사용하는 종류는 초단작용제(ultra-short acting agents)의 하나인 미다졸람이다. 미다졸람은 빠르게 이미다졸 고리에 있는 메칠군의 수화(hydroxylation)가 일어나서 대사되며 반감기가 2-3시간이며 간효소의 유도 작용을 일으키지 않는 것이지만 펜토바비탈과 같이 CYP450을 유도하는 것으로 알려져 있다.³⁸ 프로포폴의 간 대사효과에 대해서는 아직 명확하지 않다. 본 연구의 대상환자의 제한으로 구분하여 통계적으로 혼수약제 간의 유의한 비교는 어려웠지만 바비튜레이트에서 미다졸람보다 낮았다. 따라서 단순한 뇌전증지속상태의 일반적인 여러 장기의 변화보다는 간 대사변화와 관련된 약물 상호작용에 더욱 밀접한 관계가 있을 것으로 생각할 수 있다.

결론적으로 뇌전증지속상태에서 토피라메이트를 사용할 때는 외래와는 다른 사항을 고려해야 하며 특히 용량면에서 적절한 치료를 위해서는 혈중약물 농도의 측정이 필요하며 용량-농도와의 관계를 이해한 후 적절한 고용량의 약제 투여가 필요할 것으로 생각된다.

ACKNOWLEDGEMNETS

This study was supported by the Korean Ministry of Education, Science and Technology, FPR08A2-130 of the 21C Frontier Functional Proteomics Program and a grant from the Korea Healthcare technology R&D Project, Ministry of Health, Welfare & Family Affairs, Korea (A070001).

REFERENCES

1. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA* 1993;270:854-9.
2. Bleck TP. Convulsive disorders: status epilepticus. *Clin Neuropharmacol* 1991;14:191-8.
3. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia* 1999;40:120-2.
4. Meldrum BS. The revised operational definition of generalised tonic-clonic (TC) status epilepticus in adults. *Epilepsia* 1999;40:123-4.
5. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol* 2006;5:246-6.
6. DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40:164-9.
7. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Masuhr F, Schielke E, Meierkord H. A "malignant" variant of status epilepticus. *Arch Neurol* 2005;62:1428-31.
8. Holtkamp M, Othman J, Buchheim K, Meierkord H. Predictors and prognosis of refractory status epilepticus treated in a neurological intensive care unit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:534-9.
9. Shorvon S. Super-refractory status epilepticus: an approach to therapy in this difficult clinical situation. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:53-6.
10. Shorvon S, Ferlisi M. The outcome of therapies in refractory and super-refractory convulsive status epilepticus and recommendations for therapy. *Brain* 2012;135:2314-28.
11. Abend NS, Dlugos DJ. Treatment of refractory status epilepticus: literature review and a proposed protocol. *Pediatr Neurol* 2008;38: 377-90.
12. Hottinger A, Sutter R, Marsch S, Ruegg S. Topiramate as an adjunctive treatment in patients with refractory status epilepticus: an observational cohort study. *CNS Drugs* 2012;26:761-72.
13. Stojanova V, Rossetti AO. Oral topiramate as an add-on treatment for refractory status epilepticus. *Acta Neurol Scand* 2012;125:7-11.
14. Lupashko S, Malik S, Donahue D, Hernandez A, Perry MS. Palliative functional hemispherectomy for treatment of refractory status epilepticus associated with Alpers' disease. *Childs Nerv Syst*

- 2011;27:1321-23.
15. Lyseng-Williamson KA, Yang LP. Topiramate: a review of its use in the treatment of epilepsy. *Drugs* 2007;67:2231-56.
 16. Kahriman M, Minecan D, Kutluay E, Selwa L, Beydoun A. Efficacy of topiramate in children with refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2003;44:1353-56.
 17. Kubera M, Budziszewska B, Jaworska-Feil L, et al. Effect of topiramate on the kainate-induced status epilepticus, lipid peroxidation and immunoreactivity of rats. *Pol J Pharmacol* 2004;56:553-61.
 18. Perry MS, Holt PJ, Sladky JT. Topiramate loading for refractory status epilepticus in children. *Epilepsia* 2006;47:1070-71.
 19. Synowiec AS, Yandora KA, Yenugadhati V, Valeriano JP, Schramke CJ, Kelly KM. The efficacy of topiramate in adult refractory status epilepticus: experience of a tertiary care center. *Epilepsy Res* 2012;98:232-7.
 20. Tarulli A, Drislane FW. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2004;62:837.
 21. Huh HJ, Joo EY, Hong SB, Ahn JH, Seo DW, Lee SY. Factors influencing serum topiramate concentrations in routine therapeutic drug monitoring in korean adult patients with epilepsy. *Ther Drug Monit* 2013;35:177-82.
 22. Shatskikh T, Zhao Q, Zhou JL, Holmes GL. Effect of topiramate on cognitive function and single units from hippocampal place cells following status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009;14:40-7.
 23. Dodgson SJ, Shank RP, Maryanoff BE. Topiramate as an inhibitor of carbonic anhydrase isoenzymes. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1:S35-9.
 24. Shank RP, Maryanoff BE. Molecular pharmacodynamics, clinical therapeutics, and pharmacokinetics of topiramate. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:120-142.
 25. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* 1997;19:1294-08.
 26. Towne AR, Garnett LK, Waterhouse EJ, Morton LD, DeLorenzo RJ. The use of topiramate in refractory status epilepticus. *Neurology* 2003;60:332-4.
 27. Contin M, Riva R, Albani F, Avoni P, Baruzzi A. Topiramate therapeutic monitoring in patients with epilepsy: effect of concomitant antiepileptic drugs. *Ther Drug Monit* 2002;24:332-7.
 28. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, Kramer LD, Nayak RK, Doose DR. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* 1996;37:774-80.
 29. Bialer M, Doose DR, Murthy B, et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:763-80.
 30. Montenegro MA, Guerreiro MM. Electrical status epilepticus of sleep in association with topiramate. *Epilepsia* 2002;43:1436-40.
 31. Brandt C, Elsner H, Furatsch N, H, et al. Topiramate overdose: a case report of a patient with extremely high topiramate serum concentrations and nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia* 2010;51:1090-93.
 32. Browne TR. The pharmacokinetics of agents used to treat status epilepticus. *Neurology* 1990;40:28-2.
 33. Ogutu BR, Newton CR, Muchohi SN, et al. Pharmacokinetics and clinical effects of phenytoin and fosphenytoin in children with severe malaria and status epilepticus. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:112-9.
 34. Treiman DM. Pharmacokinetics and clinical use of benzodiazepines in the management of status epilepticus. *Epilepsia* 1989;30 Suppl 2:S4-10.
 35. Uges JW, van Huizen MD, Engelsman J, et al. Safety and pharmacokinetics of intravenous levetiracetam infusion as add-on in status epilepticus. *Epilepsia* 2009; 50:415-21.
 36. Bodmer M, Link B, Grignaschi N, et al. Pharmacokinetics of midazolam and metabolites in a patient with refractory status epilepticus treated with extraordinary doses of midazolam. *Ther Drug Monit* 2008;30:120-4.
 37. Ioannides C, Parke DV. Mechanism of induction of hepatic microsomal drug metabolizing enzymes by a series of barbiturates. *J Pharm Pharmacol* 1975;27:739-46.
 38. Hoen PA, Bijsterbosch MK, van Berkel TJ, Vermeulen NP, Commandeur JN. Midazolam is a phenobarbital-like cytochrome p450 inducer in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2001;299:921-7.