

카바마제핀/서방정과 토피라메이트의 복합급성중독에서 체외치료의 유용성

김민정 권오영 김도형 유상경 박동준^a 정희정 손승남 김수경 강희영 박기종 최낙천
임병훈

경상대학교 의학전문대학원 신경과학교실 경상대학교 건강과학연구원, 내과학교실^a

Usefulness of Extracorporeal Treatment for Combined Intoxication with Controlled-Release Carbamazepine and Topiramate

Minjung Kim, MD, Oh-Young Kwon, MD, PhD, Do-Hyung Kim, MD, Sangkyeong Yoo, MD, Dong-jun Park, MD^a, Heejeong Jeong, MD, Seungnam Son, MD, Soo-Kyoung Kim, MD, Heeyoung Kang, MD, Ki-Jong Park, MD, Nack-Cheon Choi, MD, ByengHoon Lim, MD

Department of Neurology, Internal Medicine^a and Institute of Health Science, Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Controlled-release carbamazepine (CBZ) could be more harmful than the regular form in special situations due to their respective biochemical characteristics. When primary treatment is not effective in acute intoxication, extracorporeal treatment (ECTR) could be an option. We recently applied ECTR to a patient with combined intoxication of topiramate and controlled-release CBZ who deteriorated despite receiving primary treatment. The patient improved after administering ECTR. Early ECTR intervention may be beneficial for the treatment of CBZ intoxication, especially of the controlled-release form.

J Korean Neurol Assoc 34(1):37-40, 2016

Key Words: Carbamazepine, Topiramate, Extracorporeal circulation

카바마제핀(carbamazepine, CBZ)의 급성중독이 발생했을 때 제형에 따라 상황이 다르다. 서방정은 장에서 서서히 유리되기 때문에 일반정에 비해 최고 혈중농도에 도달하는 시간이 늦다.¹ 다량의 서방정을 복용한 경우에는 장에서 응집이 일어나고, CBZ에 의한 항콜린작용으로 장이 마비되어 흡수는 더욱 느려진다.¹ CBZ중독은 심장세포의 소다움이온채널을 차단하고 항콜린 효과를 나타내기 때문에 심장독성이 나타나고 치명적인 결과를 유발하기도 한다.^{2,4}

토피라메이트(topiramate, TPM)혈중농도를 연속으로 측정하여 TPM중독의 회복과정을 감시하기는 쉽지 않다. TPM은 탄산탈수

소효소를 억제하여 혈중증탄산염을 감소시킨다.⁵ 따라서 혈중증탄산염을 연속적으로 측정하여 TPM중독의 임상경과를 감시하는 대처 방안을 생각해 볼 수 있다.

CBZ중독이 발생하면 일차적으로 활성탄위세척을 한다.² 위세척을 해도 약물이 충분하게 제거되지 않고 독성작용이 심각해지면 활성탄혈액관류(activated-charcoal hemoperfusion, ACH), 지속성정맥혈액여과(continuous venovenous hemofiltration, CVVH), 혈액투석 같은 체외치료를 할 수 있다.² 저자들은 다량의 CBZ서방정과 TPM에 의한 약물중독이 보존적 치료만으로 회복되지 않아 체외치료를 한 후에 상태가 회복된 환자를 경험하였다.

증례

Received July 12, 2015 Revised September 14, 2015

Accepted September 14, 2015

Address for correspondence: Oh-Young Kwon, MD, PhD
Department of Neurology, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea
Tel: +82-55-750-8077 Fax: +82-55-755-1709
E-mail: mnkwon21@hanmail.net

32세 남자가 반흔수상태로 응급실에 이송되어 왔다. 5세 때 지붕에서 떨어지면서 오른쪽 대뇌반구의 측두두정엽에 뇌挫상을 입어 뇌조직이 손상되었다. 환자는 우울감을 이기지 못하여

30분 전에 CBZ서방정 41.6 g과 TPM 10.9 g을 한꺼번에 복용한 후 의식을 잃은 상태로 발견되었다. 혈액검사에서는 LDH가 121 U/L 중탄산염은 19 mmol/L로 감소하였고 다른 특이한 소견은 없었다. 가슴단순촬영검사와 심전도도 정상이었다. 뇌단층촬영에서는 뇌좌상에 의한 조직소실이 오른쪽 측두부정엽에 관찰되었고 급성병변은 없었다. 보호자의 진술과 빈 약통이 환자의 옆에 있던 상황으로 미루어 급성약물중독 가능성이 가장 높다고 생각하고 치료를 시작하였다. 활성탄위세척을 한 후에 환자는 전신강직간대발작을 반복하였다. 기계호흡기로 환자의 호흡을 유지한 후에 미다졸람(midazolam)을 정맥으로 투여하여 발작을 조절하였다. 발작이 조절된 후에는 더 이상의 재발은 없었다. 이후 유지할 항뇌전증약으로 gabapentin을 사용하였다. Gabapentin의 용량은 300 mg씩 하루 세 번 투약을 시작하고 그대로 유지하였다.

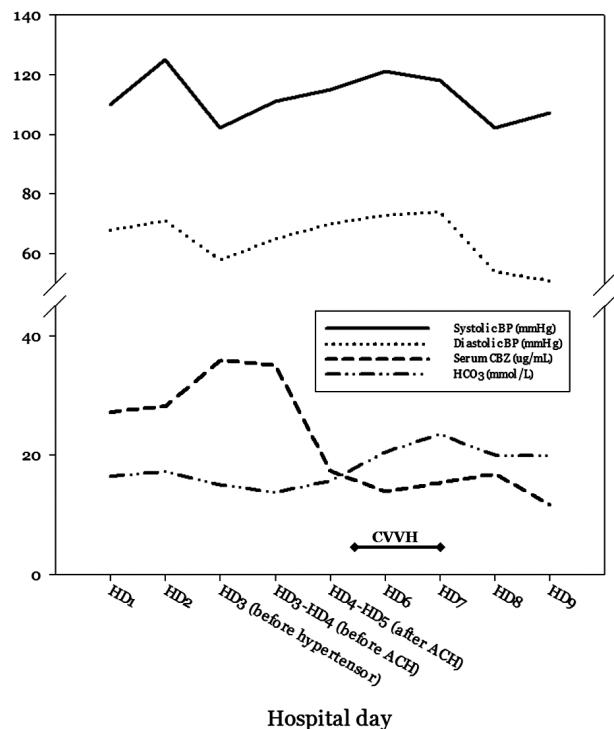


Figure. Biochemical and vital monitoring of the 32-year old male with combined intoxication of controlled-release carbamazepine (CBZ) with topiramate. Blood pressure was dropped with the concordant increment of serum CBZ level. After the extracorporeal treatments, blood pressure was gradually recovered with the accompanied reduction of the serum CBZ level. The decrement of serum value of bicarbonate was also progressively improved by the extracorporeal treatments. Each value of bicarbonate or blood pressure was the averaged value of each day. BP; blood pressure, HCO₃; bicarbonate, HD; hospital day, CVVH; continuous venovenous hemofiltration, ACH; activated-charcoal hemoperfusion.

Midazolam을 줄여서 끊은 후에도 환자의 의식은 호전되지 않았다. 매일 측정한 혈중 CBZ농도가 기대와 달리 첫 3일간 증가하였고 입원 3일째 환자의 혈압이 심하게 떨어졌다. 하루 동안 평균 혈압이 102/58 mmHg였으며, 최소 80/50 mmHg까지 떨어지고 맥박도 하루 평균 112회/분으로 빨라졌다. 입원 4일째 승압제로 혈압을 올린 후에 CBZ과 TPM을 제거하기 위해 체외치료를 적용하였다. 부작용을 고려하여 반복적으로 사용하기 어려운 ACH로는 1회만 치료하였고 이어서 입원 5일째부터 7일째까지는 CVVH로 치료를 지속하였다(Fig.). 환자가 응급실에 도착한 시점부터 9일간 혈중 CBZ농도를 매일 검사하였다. CBZ농도(단위: ug/mL)는 처음 3일간에 각각 27.2, 28.2, 35.9로 증가하였으나, ACH를 시작한 입원 4일째부터는 35.1에서 17.4, 13.9, 15.4, 16.9, 11.7로 점차 감소하였다(Fig.). 혈중 CBZ농도가 점차 감소되면서 하루 평균 혈압이 115/70 mmHg로 유지되어 승압제를 중단하였다. 혈중 중탄산염수치도 매일 검사하였다(Fig.). 첫날 하루 평균 혈중 중탄산염수치는 16.5 mmol/L로 현저하게 감소하였고, 입원 4일째 ACH로 치료하기 전의 평균 수치는 13.8로 더욱 저하되었다. ACH로 치료한 후에도 혈중 중탄산염수치는 15.7로 대사산증이 지속되었다. ACH에 이어서 3일간 CVVH로 치료한 후 수치가 20.5로 호전되었다.

ACH로 치료하고 난 직후에 환자는 기면상태로 회복되었다. 입원 6일째에는 간단한 지시수행이 가능하였고, 7일째에는 의식이 명료해졌다. 체외치료 전에 발생한 저혈압도 회복되었다. 기계호흡이 없어 호흡도 정상이었다. 신경학적 진찰에서도 남아 있는 후유증이 없었다.

고 찰

CBZ혈중농도가 40 ug/mL 이상이 되면 심장에 독성효과가 나타날 수 있다.^{3,6} 심장에 미치는 독성효과는 CBZ이 심장세포의 이온채널에 미치는 영향과 항콜린작용과 관계가 있다.⁶ 독성효과로 인해 서맥, 부정맥, 전도장애, 저혈압이 나타날 수 있고, 심하면 심장의 활동이 억제되기도 한다.^{4,6} 부정맥은 소다음이온 채널이 차단되어 심장세포의 탈분극이 방해되어 발생하는데, 부정맥이 발생하면 사망의 가능성성이 높다.^{6,7} 항콜린작용은 동성빈맥을 초래하고 폐모세혈관쇄기압을 증가시켜 심실부전을 일으키고 결과적으로 저혈압을 유발한다.⁴ 저혈압이 한 번 발생하면 24시간이 지난 이후에도 혈압이 저하된다는 보고가 있었다.³ CBZ의 제형중에 서방정을 사용하면 일반정을 사용할 때보다 최고 혈중농도에 도달하는 시간이 지연된다.¹ CBZ서방정에 중독되었을 때에는 초기 혈중농도가 낮더라도 시간이 지나면서 증가할 수 있다.¹ 따라서 몸의 여러 기관에 독성이 시간이 경과하고 나서

나타나고 점점 심각해질 수 있다.

TPM에 의한 급성중독 증상이 발생한 경우에 증상의 정도는 다양하다.⁸ 가장 흔한 증상으로는 졸림, 어지럼, 안절부절 그리고 산동이었다. 이 증례들에서 관찰된 대사산증의 정도도 다양하였다. TPM 급성중독의 경과는 이전에 TPM로 치료를 받지 않은 경우에 더 심하였다.⁸ 저자들의 증례는 CBZ서방정과의 복합 중독이었고 의식이 심하게 저하되어 TPM 중독의 정도를 파악하기 위해서 대사산증을 지속적으로 모니터링하였다.

본 증례에서 처음 3일 동안에는 CBZ 혈중농도(단위: ug/mL)가 27.2, 28.2, 35.9로 증가하였고, ACH로 치료하고 나서 12시간마다 측정한 농도는 23.1, 17.4이었다. 이후 CVVH를 유지하는 동안은 매일 13.9, 15.4, 16.9, 11.7으로 속도가 감소하였다. CBZ의 반감기는 25-65시간이다.² 반감기에 따른 배출에 의한 혈중 약물농도의 감소를 기대하였으나, 처음 3일간은 혈중농도가 오히려 증가하였고 환자는 의식 호전이 없었고 저혈압도 발생하였다. 환자가 과용한 CBZ이 서방정이었기 때문에 약물이 지연되어 흡수되고 있는 것으로 판단되었고 혈중농도도 지속적으로 증가될 가능성이 높았다. 더구나 환자에게는 심한 저혈압이 발생했고 기계호흡도 유지해야 하는 상황이어서 체외치료를 적용하기로 하였다. ACH치료를 한 첫 날에는 12시간 동안 35.1 ug/mL에서 23.1 ug/mL으로 CBZ 혈중농도가 감소하는 추세로 변하였다. ACH를 중단한 이후에 CBZ 혈중농도의 감소속도는 완만해졌다. 본 증례와 같이 CBZ 혈중농도를 모니터링하고 환자의 임상양상을 관찰하고 체외치료를 결정할 수도 있다. 그러나 지연되어 흡수되고 부작용도 지연되어 나타나는 서방정의 특성을 고려하면 서방정에 의한 약물중독 특히 장마비를 유발할 수 있는 CBZ서방정의 급성중독에는 즉각적으로 체외치료를 적용하는 것도 좋은 방안으로 판단한다.

탄산탈수소효소를 억제하는 작용이 TPM가 대사산증을 발생시키는 기전이다. 탄산탈수소효소는 이산탄소분자와 물분자를 결합시키고 중탄산염을 증가시켜서 혈액의 pH를 유지한다. TPM를 복용하던 중 혈중중탄산염이 감소한 소아에서 이 수치와 TPM 혈중농도와의 관계를 관찰한 증례가 있다. 이 환아에서 TPM농도가 감소되면서 혈중중탄산염의 수치가 정상으로 돌아오는 반비례 관계가 관찰되었다.⁵ 일반적으로 TPM의 혈중농도는 검사 기관에 의뢰하기 때문에 결과를 확인할 수 있는 기간이 오래 걸리고 비용도 많이 들어 혈중TPM농도를 연속적으로 모니터링하기는 어렵다. 본 증례에서는 혈중중탄산염을 연속적으로 측정하였는데 TPM의 영향을 고려할 때 TPM중독이 있을 때 이 수치가 혈중TPM농도를 대치할 가능성이 있을 것으로 판단하였다. 본 증례에서 환자의 혈중중탄산염수치는 ACH로 치료하기 전에 13.8로 현저히 저하되어 있었다. ACH로 치료한 후에는 이 수치

가 15.7로 약간 증가되었고, TPM제거에 효과가 있을 것으로 판단되는 CVVH로 3일간 치료한 후에는 수치가 20.5로 상승하였다. 혈중중탄산염수치를 연속적으로 측정하면 혈중TPM농도의 모니터링을 대치하여 TPM중독의 임상경과를 모니터링할 수 있다고 판단한다.

심한 CBZ 중독에서 활성탄을 반복하여 복용하는 치료가 권장되지만, 장의 활동이 줄어든 환자들에서는 적절한 효과를 기대하기 어렵다. 더구나 CBZ에는 해독제가 없으므로 심한 CBZ 중독에는 체외치료를 고려해야 한다. 보고된 체계적 고찰에서 다음과 같은 상황에서 체외치료가 권장된다고 하였다: 1) 치료에 반응하지 않는 발작이 여러 번 발생하는 경우, 2) 생명을 위협할 정도의 이상박동, 3) 지속적 혼수, 4) 기계호흡을 사용해야 하는 경우, 5) 반복적 활성탄복용과 보존적 치료로 혈중농도가 감소하지 않는 경우.²

ACH는 체외에 위치한 카트리지로 환자의 혈액을 흘려 보내는 방법으로, 카트리지에는 활성탄이 포함되어 있다. 활성탄은 물에 친화성이 낮고 유지와 친화성이 높은 친유성물질에 흡착된다. 따라서 ACH는 혈액투석에 비해 친유성물질을 제거하는데 유리하고, 단백결합력이 높거나, 분자량이 큰 물질을 선택적으로 제거하는데 도움이 된다.¹⁰ CBZ은 분자량이 크고 단백결합력이 높은 편이며, 친유성 물질이다.² 친수성이며 분자량이 작은 물질을 제거하는 체외치료들은 CBZ과 같은 성질의 물질에는 효과가 적다.¹⁰ ACH는 혈소판감소, 백혈구감소, 전해질불균형, 저혈압과 등의 부작용을 초래할 가능성이 있어 반복적으로 적용하기는 어렵다. 본 증례에서도 ACH 치료는 1회만 시행하였다.

CVVH는 정맥과 정맥 사이에 혈장이 흐르도록 하여 독성물질을 여과하는 방법으로 신장의 기능을 대체하는 치료이다. 혈액투석과 비슷하지만 압력을 가하여 여과기를 통과하게 하는 점이 다르다. 단백결합력이 높은 물질은 ACH 만큼 효과적으로 제거하지는 못하지만, CVVH를 사용하면 40,000 이하의 분자량을 가진 물질을 제거하기 좋다. 따라서 CVVH는 ACH로 치료한 후에 남아있는 독성물질을 낮은 혈류속도로 지속적으로 여과하는데 유용하다.^{9,10} TPM은 체내에서 9-17%만 혈장단백질과 결합하며 70%가 신장으로 배출된다. 혈액투석과 유사한 CVVH는 단백결합력이 낮고 대부분 신장으로 배설되는 TPM의 제거에 도움이 되었을 것이다.

REFERENCES

1. Graudins A, Peden G, Dowsett RP. Massive overdose with controlled-release carbamazepine resulting in delayed peak serum concentrations and life-threatening toxicity. *Emerg Med (Fremantle)* 2002;14:89-94.

2. Ghannoum M, Yates C, Galvao TF, Sowinski KM, Vo TH, Coogan A, et al. Extracorporeal treatment for carbamazepine poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:993-1004.
3. Gheshlaghi F, Yaraghi A, Soh EH, Ghoreishi A. Relationship of cardiovascular complications with level of consciousness in patients with acute carbamazepine intoxication. *Med Arh* 2012;66:9-11.
4. Tibballs J. Acute toxic reaction to carbamazepine: clinical effects and serum concentrations. *J Pediatr* 1992;121:295-299.
5. Malik R, Iacoune J. Metabolic acidosis in a pediatric patient receiving topiramate. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2003;8:287-292.
6. Spiller HA. Management of carbamazepine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:452-456.
7. Bardai A, Blom MT, van Noord C, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Tan HL. Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart* 2015;101:17-22.
8. Sein Anand J, Chodorowski Z, Zbikowska-Bojko M. Acute suicidal intoxication with topiramate. *Przegl Lek* 2005;62:519.
9. Bayliss G. Dialysis in the poisoned patient. *Hemodial Int* 2010;14:158-167.
10. Henrich WL. *Principles and practice of dialysis*. 4th ed. Philadelphia: LWW, 2009; 570-575.