여성 뇌전증 환자의 피임법

전진선

한림대학교 의과대학 강남성심병원 신경과학교실

Contraception for Women with Epilepsy

Jin-Sun Jun, MD

Department of Neurology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Received: August 8, 2020

Revised: September 15, 2020

Accepted: September 23, 2020

Corresponding author:

Jin-Sun Jun, MD

Department of Neurology, Hallym
University Kangnam Sacred Heart
Hospital, 1 Singil-ro, Yeongdeungpo-gu,
Seoul 07441, Korea

Tel: +82-2-829-5125

E-mail: junjs@hallym.or.kr

Epilepsy is a common neurological disease in women worldwide, and more than 50% of women with epilepsy experience unplanned pregnancy. Effective contraception for women with epilepsy of childbearing potential is important, as many antiepileptic drugs interact with hormonal contraception and have the risk of teratogenicity. However, many clinicians and women with epilepsy have insufficient knowledge regarding proper contraception. This article reviews the interactions of antiepileptic drugs with hormonal contraception and offers practical recommendations for contraception management in women with epilepsy.

Keywords: Women with epilepsy; Contraception

서론

뇌전증(epilepsy)은 세계적으로 흔한 신경계 질환으로 여성 1,000명당 약 6.85명의 유병률을 보인다.¹ 가임기 여성 뇌전증 환자들은 절반 이상이 계획하지 않은 임신을 한다고 알려져 있는데, 일부 항경련제가 태아의 주기형 발생을 증가시키고, 조절되지 않는 경련은 태아에게 위험을 초래할 수 있으므로 안전한 임신이나 효과적인 피임을 위한 지속적인 관심이 필요하다.^{2,4} 여성 뇌전증 환자들은 호르몬 피임법과 항경련제가 상호작용을 하여 각각의 효과를 떨어뜨릴 수 있다는 사실을 인지하지 못하는 경우가 많고 이로 인해 원치 않는 임신을 하거나 경련 조절에 실패하게 된다.^{5,6} 본 종설에서는 가임기 여성 뇌전증 환자에서 항경련제와 호르몬 피임법이 서로 어떤 영향을 미치는지 알아보고 여성 뇌전증 환자에서 효과적인 피임법에 대해서 논의해보고자 한다.

본론

1. 피임법의 종류 및 여성 뇌전증 환자의 피임 실태

여성 뇌전증 환자들은 일반 여성과 같이, 호르몬 피임법(hormonal contraception), 자궁내장치(intrauterine devices), 차단 피임법(barrier methods), 또는 복합적인 방법 등 다양한 종류의 피임법을 사용한다. 호르몬 피임법은 복합 경구 피임제(combined oral contraceptives), 프로게스테틴 피임제(progestin-only pills), 근육주사, 피하이식 피임법(subdermal implants), 피부 패치(skin patches), 호르몬방출(hormone-releasing) 자궁내장치, 그리고 질 링(vaginal ring) 등으로 이루어진다.⁷ 복합 경구 피임제에는 합성 에스트로젠(estrogen)과 프로게스테론(progesterone)이 함유되어 있고 이는 배란이나 수정을 저해하여 임신을 막는다. 그 중 에스트로젠 성분은 난포자극호르몬(follicle stimulation hormone)을 억제하여 난포의 성장과 배란을 억제하고, 프로게스테틴 성분은 황체형성호르몬(luteinizing hormone)을 억제하여 배란

을 막으며, 경부 점액의 점도를 높이고 자궁내막 환경이 난자의 착상에 적합하지 않게 하여 임신을 저해한다.^{6,8} 일반적인 실패율은 약 7% 정도로 알려져 있다. 프로세스틴 피임제는 에스트로겐 성분 섭취를 피해야 하는 경우 사용하고 그 효능은 복합 경구 피임제와 비슷하다.⁷

일반적으로 실패율이 가장 낮다고 알려진 피임법은 피하이식 피임법이다. 이식물은 얇은 막대 모양으로 여성의 팔 피부 안쪽에 삽입된다. 막대에는 프로세스틴이 함유되어 약 3년간 몸 안에 방출되며 일반적인 실패율은 0.1%로 알려져 있다. 이와 비슷하게 낮은 실패율을 보이는 피임법은 자궁내장장치이다. 자궁내장치는 프로세스틴 성분인 레보노게스트렐(levonorgestrel)을 방출하는 장치와 구리 성분을 함유한 장치로 나누어진다. 자궁내장치는 T자 모양으로 생겨서 자궁 안에 삽입되고 레보노게스트렐 성분이 포함된 장치는 3년에서 6년, 구리 자궁내장치는 10년까지 자궁 안에서 피임을 유지해준다. 일반적인 실패율은 각각 0.1%~0.4%와 0.8% 정도로 알려져 있다.⁷

피부 패치는 복부와 엉덩이에 패치를 붙여 피부로 호르몬을 투여하는 방법으로, 생리주기 첫날부터 1주일에 한 장씩 3주간 붙이고 1주간의 휴지기를 갖는 방법이다. 질 링은 바깥 지름이 54 mm인 가는 폴리머 링으로, 호르몬이 함유되어 있고 생리 1~5일째에 질 내에 스스로 삽입하여 3주간 두었다가 빼고 1주 동안 링을 사용하지 않으면 생리를 하게 된다. 두 가지 방법 모두 평균 피임 실패율은 약 7% 정도로 알려져 있다.⁷

차단 피임법으로는 대표적으로 남성용 콘돔이 사용된다. 콘돔은 바르게 사용하면 약 2%의 실패율을 보여 매우 효과적이지만, 그렇지 않은 경우는 실패율이 높아져 평균 피임 실패율은 13%로 알려져 있다. 그 외에 여성용 콘돔, 살정제 등이 있으나 피임 실패율이 21% 정도로 높다. 그 외에 주기적으로 사용되는 피임법은 아니나 피임을 하지 않고 성교를 했거나 피임이 실패할 것으로 판단되는 경우 성교 후 72시간 내에 복용하는 높은 프로세스틴 함량의 응급 피임약이 있다.⁷

뇌전증 여성의 피임에 대한 대규모 웹 기반 설문 조사인 Epilepsy Birth Control Registry에 따르면, 임신을 원치 않는 가임기 여성들 중 약 30% 이상이 피임을 하지 않거나 효과적이지 못한 피임법들을 사용하였다. 이들의 46.6%가 일반 여성에서 효과적인 피임법으로 알려져 있는 호르몬 피임법을 사용하고 있음에도 불구하고⁹ 무려 78.9%가 적어도 한번의 계획되지 않은 임신 경험 있다고 보고하였다.⁴ 이는 일반 인구에서 보고되는 계획되지 않은 임신 비율인 45%보다 훨씬 높은 수치이다.¹⁰

여성 뇌전증 환자들이 피임에 실패하는 이유 중 한 가지는 항경련제를 사용하고 있으나 이를 적절하게 고려하지 않은 피임법을 사용하고 있기 때문이다. 2015년도 한 설문조사에 따르면 가임기 여성 뇌전증 환자들 중 약 7% 미만에서만 피임 계획에 대한 상담을 받았고,¹¹ 피임에 관련된 정보가 제공되었다고 하더라

도 많은 여성 뇌전증 환자들이 이 정보에 대해서 잘 기억해내지 못했다.¹² 또한, 2000년도 보고된 한 조사에 의하면 여성 뇌전증 환자를 돌보는 의료 종사자 3,535명을 대상으로 설문을 했을 때 59%에서 몇몇 항경련제가 호르몬 피임법의 효과를 떨어뜨린다는 것을 알고 있었으나 대부분이 그것이 어떤 항경련제인지는 모른다고 답했다.¹³ 국내 실정에 대한 연구는 아직까지 시행된 바가 없다. 이처럼 여성 뇌전증 환자들이 적절한 피임법을 사용하기 위해서는 의료진이 올바른 피임법을 알고 이에 대한 정보를 적극적으로 전달할 필요가 있겠다.

2. 호르몬 피임법에 영향을 미치는 효소 유도 항경련제

1세대 항경련제로 불리는 phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine과 2, 3세대 항경련제인 oxcarbazepine, eslicarbazepine, topiramate, felbamate, rufinamide, perampanel 등이 CYP3A4 효소를 유도하여 호르몬 피임제의 프로세스틴 농도를 낮춘다. 이 중 perampanel, felbamate, topiramate는 간 효소 유도 효과가 위의 다른 약제들보다는 적어 보통은 높은 용량을 사용할 때 피임에 실패한다.^{14,15} Levetiracetam, gabapentin, pregabalin, vigabrin, tiagabine, zonisamide, lacosamide는 호르몬 피임제와 상호작용은 없다고 알려져 있다(Table 1).

피임 실패는 효소 유도 항경련제에 의해서 흔히 발생하는데 경구와 비경구 호르몬 피임법, 그리고 응급 피임법에 모두 영향을 끼칠 수 있다. 이러한 상호작용을 없애는 가장 확실한 방법은 효소 유도 항경련제와 호르몬 피임제를 병용하지 않는 것이다. 현재까지 약 20종류 이상의 항경련제가 알려져 있으므로, 가능하면 가임기 여성에서 효소 유도 항경련제의 사용을 피하는 것이 좋다. 실제 최근 조사에서 여성 뇌전증 환자들이 점차 새로운 비 효소 유도 항경련제를 사용한다고 보고하였다.^{16,17}

오래된 항경련제이지만 효소를 유도하지 않는 대표적인 약 중 valproate가 있다. Valproate는 다양한 뇌전증에서 효과가 좋은 것으로 알려져 있고 가격도 비싸지 않아 널리 사용된다. 하지만 valproate는 태아 기형 유발의 가능성이 높고 약물에 노출된 태아에서 인지 저하를 일으킨다는 보고가 있어 가임기 여성에서 사용 시 주의가 필요하다.^{18,19} 위에서 언급했듯이 여성 뇌전증 환자들 중 절반 이상이 계획되지 않은 임신을 하기 때문에, 가임기 여성에서 태아 기형 유발 가능 약물의 사용은 위험할 수 있다. 그러므로 valproate는 다른 적극적인 약물 치료에도 경련이 조절되지 않는 경우에만 처방을 고려해야 하며 불가피하게 가임기 여성에게 처방하는 경우에는 확실한 피임법이 필요하다.

효소 유도 항경련제를 반드시 사용해야 하는 경우 가장 추천되는 피임법은 자궁내장장치나 초산 메드록시프로게스테론(medroxyprogesterone acetate) 근육주사이다.²⁰ 특히 레보노게스트렐 자궁내장치는 자궁경부 점액의 국소 호르몬 매개 변화를 일으켜 임신을 저해하기 때문에 p450 효소 유도에 의한 영향을 적

Table 1. Antiepileptic drugs and hormonal contraceptive failure

Antiepileptic drugs causing hormonal contraceptive failure	Antiepileptic drugs causing hormonal contraceptive failure at higher doses	Antiepileptic drugs with no known effect on hormonal contraceptive failure
Carbamazepine	Felbamate	Clonazepam
Clobazam	Lamotrigine	Ethosuximide
Eslicarbazepine acetate	Perampanel	Gabapentin
Oxcarbazepine	Topiramate	Lacosamide
Phenobarbital		Levetiracetam
Phenytoin		Retigabine
Rufinamide		Tiagabine
		Valproate
		Vigabatrin
		Zonisamide

게 받게 된다. 하지만, 침습적 시술의 불편감 때문에 자궁내장치를 고려하기 어렵고 호르몬 피임제를 사용해야 한다면, 피임의 효과를 높이기 위해 호르몬 피임제를 휴약기 없이 사용하는 방법도 고려해볼 수 있다.²¹ 일반적으로 3주간 피임약을 복용한 후 1주간의 휴약 기간을 갖는데, 1주간의 휴약 기간에도 피임약을 지속적으로 복용하게 되면 생식샘자극호르몬(gonadotropin) 분비와 난소 기능이 지속적으로 억제되면서 피임의 효과를 강화할 수 있기 때문이다. 하지만 이런 방법을 사용하는 경우에도 효소 유도 항경련제에 의해 줄어드는 피임 효과를 완전히 막는지에 대해서는 명확하지 않기 때문에, 가능하면 호르몬 피임법과 함께 차단 피임법과 같은 다른 피임법을 사용하는 것을 추천한다.

3. 항경련제에 영향을 미치는 호르몬 피임법

효소 유도 항경련제들이 호르몬 피임법의 피임 효과를 낮춘다는 보고는 1970년대부터 있어 왔지만^{22,23} 그 반대의 경우는 비교적 최근인 2000년대부터 보고가 되었다. Sabers 등²⁴은 복합 경구 피임제가 라모트리진(lamotrigine)의 혈중농도를 약 60% 이상 낮추고 경련 조절을 어렵게 만든다고 최초로 보고하였고²⁴ 이러한 상호작용의 원인이 에스트로젠 합성물질 ethinyl estradiol (EE) 때문임을 밝혔다.²⁵

EE는 약물대사효소(drug metabolism enzyme)에 대해서 이중 효과(dual effect)를 갖는데, 이는 여러 cytochrome P450 효소들의 활성도는 떨어뜨리지만 몇몇 uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT) 효소는 활성화시킨다.²⁶ 그러므로 글루쿠론산화(glucuronidation)를 통해서 배설(elimination)되는 항경련제의 효과는 떨어진다고 생각되나 아직까지 충분한 근거는 없다. 글루쿠론산화를 통해 제거되는 대표적인 항경련제는 라모트리진이다. 그러므로 EE가 함유된 경구 피임약과 라모트리진을 함께 사용할 때에는 주의를 요한다. 먼저 라모트리진 농도는 약 50%에서 60% 정도 감소할 수 있고 경련의 빈도가 증가할 수 있다.^{24,25,27} 그러므로 돌발 경련(breakthrough seizure)을 피하기

위해서는 라모트리진의 용량을 약 두 배 정도 증가시킬 필요가 있다. 개인차는 있겠으나 라모트리진 용량을 두 배 증가시키면 1주간의 피임약 휴약 기간 동안 약물농도가 올라갈 수 있고 이에 따라 약물 부작용이 유발 또는 악화될 수 있다.^{27,29} 또한, 라모트리진의 반감기는 약 20시간에서 30시간 정도로 긴 편에 속하기 때문에, 상호작용을 하는 약물을 추가하거나 중단한 이후 약동학적으로 안정기에 접어들 때까지 약 4-5일 정도의 긴 시간이 걸린다.

종합적으로 복합 경구 피임제 사용 시 월경주기 동안 라모트리진의 혈중농도 변동이 크게 나타나게 된다. 주기적으로 시행하는 약물농도검사도 월경주기 안에서 정확히 같은 시기에 하지 않는다면 혼동이 있을 수 있다. 피임약 투약 기간에 맞춰서 역동적으로 라모트리진 용량을 조절한다면 경련 발생과 약물 부작용을 줄일 수 있겠지만 이는 의사와 환자 모두에게 어려운 일일 것이다. 결론적으로 라모트리진 복용 시 EE가 포함된 피임법을 사용하는 것은 추천하지 않는다. 반드시 두 가지를 함께 사용해야 한다면 1주간의 휴약기 없이 지속적으로 피임제를 사용하는 것을 추천한다. 휴약기 없이 복용하는 방법도 안전하다고 보고되고 있고, 우리나라에서는 판매되지 않으나 84일 연속 복용하고 7일간 휴약하는 ethinylestradiol/levonorgestrel 복합 성분 피임약(제품명 Seasonique 또는 Seasonale; Barr Pharmaceuticals, New York, USA)이 해외에서는 승인 받아 판매되고 있다. 위 제품과 성분이 동일한 라니아정(Hyundai Pharm, Seoul, Korea)이나 에이리스정(Pfizer Korea, Seoul, Korea)이라는 제품이 있으나 84일간 중단 없이 연속 복용에 따른 안정성은 현재까지는 입증되어 있지 않다.

결론

호르몬 피임법과 효소 유도 항경련제는 서로 상호작용을 할 수 있고 이로 인해 각각의 약물 효과를 감소시킬 수 있어 사용에 주

의가 필요하다. 효소 유도 항경련제 사용시에는 호르몬 방출 자궁내장치가 가장 바람직하나, 반드시 경구 호르몬 피임법을 시행해야 한다면 차단 피임법과 같은 다른 피임법을 함께 사용하는 것이 추천된다. 또한 가능하다면 호르몬 피임법과 상호작용을 하지 않는 약물로의 변경을 고려해볼 수 있겠다. 라모트리진을 사용하는 경우 EE가 포함된 여러 호르몬 피임법을 피하거나 피임제를 휴약기 없이 복용해볼 수 있다. 아직까지 국내 여성 뇌전증 환자들의 피임 실태에 대한 정보가 부족하며 진료실에서 관심을 갖고 중요하게 다루지는 못하고 있다. 의료진들이 이 부분에 대해서도 관심을 갖고 지속적인 연구와 적극적인 환자 교육을 하는 노력이 필요할 것이다.

Notes

Conflicts of interest

No potential conflicts of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

All work was done by JSJ.

Acknowledgements

None.

References

1. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017;88:296-303.
2. Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000;321:674-675.
3. Davis AR, Pack AM, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. *Contraception* 2008;77:405-409.
4. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;88:728-733.
5. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;83:16-29.
6. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;28:66-70.
7. Trussell J, Aiken ARA, Micks E, Guthrie KA. Efficacy, safety, and personal considerations. In: Hatcher RA, Nelson AL, Trussell J, et al., eds. *Contraceptive technology*. 21st ed. New York: Ayer Company Publishers, 2018.
8. Kester M, Karpas KD, Vrana KE. Elsevier's integrated review pharmacology e-book: with STUDENT CONSULT online access. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier/Mosby, 2011.
9. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices of women with epilepsy: findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia* 2016;57:630-637.
10. Finer LB, Zolna MR. Declines in unintended pregnancy in the United States, 2008-2011. *N Engl J Med* 2016;374:843-852.
11. Bhakta J, Bainbridge J, Borgelt L. Teratogenic medications and concurrent contraceptive use in women of childbearing ability with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;52(Pt A):212-217.
12. Bell GS, Nashef L, Kendall S, et al. Information recalled by women taking anti-epileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 2002;52:139-146.
13. Morrell MJ, Sarto GE, Shafer PO, Borda EA, Herzog A, Callanan M. Health issues for women with epilepsy: a descriptive survey to assess knowledge and awareness among healthcare providers. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:959-965.
14. Brodie MJ, Mintzer S, Pack AM, Gidal BE, Vecht CJ, Schmidt D. Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia* 2013;54:11-27.
15. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011;10:446-456.
16. Man SL, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic drugs during pregnancy in primary care: a UK population based study. *PLoS One* 2012;7:e25339.
17. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, et al. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav* 2009;15:339-343.
18. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav* 2013;29:308-315.
19. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child* 2011;96:643-647.
20. Pennell PB, Voinescu PE. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: Wyllie E. *Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins,

- 2020;561.
21. Schwenkhagen AM, Stodieck SR. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008;17:145-150.
22. Janz D, Schmidt D. Letter: Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. *Lancet* 1974;1:1113.
23. Hillier K. Drug interaction with oral contraceptives. *Fertil Contracept* 1978;2:5-8.
24. Sabers A, Buchholt JM, Uldall P, Hansen EL. Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 2001;47:151-154.
25. Reimers A, Helde G, Brodtkorb E. Ethinyl estradiol, not progestogens, reduces lamotrigine serum concentrations. *Epilepsia* 2005;46:1414-1417.
26. Shenfield GM. Oral contraceptives. Are drug interactions of clinical significance? *Drug Saf* 1993;9:21-37.
27. Sidhu J, Job S, Singh S, Philipson R. The pharmacokinetic and pharmacodynamic consequences of the co-administration of lamotrigine and a combined oral contraceptive in healthy female subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:191-199.
28. Contin M, Albani F, Ambrosetto G, et al. Variation in lamotrigine plasma concentrations with hormonal contraceptive monthly cycles in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1573-1575.
29. Christensen J, Petrenaite V, Atterman J, et al. Oral contraceptives induce lamotrigine metabolism: evidence from a double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007;48:484-489.