한국 성인 간질 환자에서 혈중 Carbamazepine 및 Epoxide 대사물의 농도에 관한 연구

보라매 병원 신경과, 서울대학교 의과대학 신경과학교실¹ 및 약리학교실²,
한양대학교 의과대학 신경과학교실³, 가천의과대학교 신경과⁴, 약리학과⁵

남현우, 안성진¹, 이상건¹, 박경석¹, 홍근식¹, 신상구², 장인진², 김주한³, 박현미⁴, 임동석⁵

= Abstract =

A Study on the Plasma Level of Carbamazepine and Its Epoxide in Adult Korean Patients with Epilepsy

Hyunwoo Nam, Sung-Shin Ahn¹, Sang-Kun Lee¹, Kyung-Seok Park¹, Keun-Sik Hong¹,
Sang-Goo Shin², In-Jin Jang², Ju-Han Kim³, Hyeon-Mi Park⁴, Dong-Seok Yim⁵

*Department of Neurology, Seoul Municipal Boramae Hospital, Departments of Neurology¹ and
Pharmacology², College of Medicine, Seoul National University, Department of Neurology³,
College of Medicine, Hanyang University, Departments of Neurology⁴ and
Pharmacology⁵ Gachon Medical School*

Background : Carbamazepine (CBZ) is one of the frequently prescribed drugs for partial or generalized epilepsy and its metabolite carbamazepine epoxide (CBZE) is known to have therapeutic effect and toxicity. To evaluate its metabolic pattern and influence of other antiepileptics in Korean patients, we measured the plasma concentrations of CBZ and CBZE in patients undergoing CBZ therapy with fixed doses more than three months.

Methods : Blood samples from 110 adult patients on maintenance CBZ therapy with normal liver and kidney function were collected within the last three hours of their dose intervals. Total and free plasma concentration of CBZ and CBZE were measured by HPLC and factors influencing them were statistically pursued.

Results : CBZ and CBZE concentrations in 110 patients were distributed from 0.12 to 17.7 $\mu\text{g/ml}$, and 0~6.53 $\mu\text{g/ml}$, respectively. Free fractions of CBZ and CBZE were not influenced by dose or coadministration. Plasma concentration of CBZ and CBZE were significantly correlated with daily CBZ dose regardless of polytherapy. But the relationship between the concentration ratio and CBZ dose was significant only in monotherapy group. Polytherapy significantly increased plasma CBZE concentration and CBZE/CBZ ratio. The increase in CBZE/CBZ ratio was more evident than that of CBZE concentration itself. Those who were coadministered with valproate showed higher CBZE/CBZ ratio than monotherapy group.

Conclusion : Coadministration of other antiepileptics with CBZ significantly increased the metabolic elimination of CBZ to its epoxide metabolite and the higher epoxide concentration observed in the polytherapy group makes it necessary for the clinicians to carefully monitor its adverse reactions even when the parent drug levels are in therapeutic range.

KEY WORDS : Carbamazepine · Carbamazepine Epoxide · Metabolism.

교신저자 : 임동석

소 속 : 가천의과대학교 약리학과

주 소 : 인천광역시 남동구 구월동 1198번지 길병원 응급센터 13층 ☎ 405-760

전 화 : 032-460-2152 FAX : 032-460-3824 E-mail : yimds@gachon.ac.kr

서 론

Carbamazepine(CBZ)은 부분발작 혹은 전신성 강직 간대성 발작의 치료제로 흔히 선택되는 약물로 환자의 나이, 체중, 투여용량, 병용 투여 약물 및 질병 상태에 따라 약동학적 특성의 개인차가 큰 것으로 알려져 있다¹⁾. 경구 흡수는 비교적 빠르고 60-85% 가량 흡수되지만 반복투여시 자신의 대사 청소율이 초기보다 증가하는 자가대사유도(autoinduction)의 특성이 있어 결과적으로 항정상태에서의 CBZ 약물농도는 투여 용량과 선형적으로 비례하지는 않는 것으로 보고되고 있다²⁾. CBZ은 상용량이나 그 이상의 용량 투여시 안절부절, 공격적 성향, 인지기능 장애 등의 정신과적 부작용을 나타낼 수 있고³⁾ 안구진탕증, 복시증, ataxia 등의 신경독성 증상을 나타내기도 한다⁴⁾. 또한 치료 초기에 혈중 약물 농도와 관련 있는 흥반성 구진성 발진도 나타날 수 있음이 알려져 있다⁵⁾. 이와 같은 약동학적 특성 및 좁은 치료농도범위($4\sim 12\mu\text{g}/\text{ml}$)^{1,6)} 등으로 인해 CBZ은 혈장 약물 농도 모니터링(TDM)을 통해 환자에서 개별화된 약물용법을 시행하는 약물중의 하나이다⁶⁾.

CBZ는 체내에 흡수된 후 간장의 monooxygenase에 의해 carbamazepine-10, 11-epoxide(CBZ-E)로 산화대사된 후 다시 microsome의 epoxide hydrolase에 의해 trans-CBZ-10, 11-diol로 변환된다¹⁾. 이외에도 다양한 hydroxylation 대사체들이 생성되는데 이들 대부분이 이후 glucuronidation을 거친 후 소변으로 배설됨이 알려져 있다. trans-CBZ-10, 11-diol 대사물은 소변에서 측정되는 주된 대사물로서 Tomson 등은 CBZ 투여량의 대략 25% 가량이 epoxide로 변환된 후 다시 trans-CBZ-10, 11-diol로 되어 배설된다고 추정한 바 있다⁷⁾. 이 때 중간 대사체인 CBZE의 효과와 부작용에의 관련성에 관한 많은 연구들이 행해져 왔으며 함께 복용하는 타 항경련약물들이 CBZE의 생성 및 trans-CBZ-10, 11-diol로의 제거에 많은 영향을 미침이 알려져 왔다¹⁾. 한국인을 대상으로 한 CBZ과 CBZE의 혈장 농도 측정을 통한 연구는 윤 등에 의해 236명의 소아 환자를

대상으로 한 결과가 발표된 바 있으나⁸⁾ 다수의 한국 성인 간질환자에서의 농도 측정을 통한 약물 대사 패턴에 관한 연구는 아직까지 보고된 바 없다. 본 연구는 CBZ을 단독, 혹은 타 항간질약물과 함께 복용 중인 한국 성인 간질환자들을 대상으로 모약물과 CBZE의 혈장 농도와 유리 농도를 측정하여 그에 영향을 미치는 인자들을 살펴보고 타 항간질 약물의 영향도 아울러 고찰하고자 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년부터 1995년까지 서울대학교 병원 및 한양대학교 병원 신경과 외래에서 CBZ을 단독 혹은 타항간질제와 병용투여 받던 중 TDM을 실시한 성인 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 이들은 모두 동시에 혈액 화학 검사를 시행하였으며, 검사결과 간 및 신기능의 장애가 없던 환자만을 연구대상으로 하였다. 총 110명(남 63, 여 47명)의 환자를 대상으로 연구가 종료되었으며 이들을 CBZ 단독투여군(66명) 및 CBZ 이외 다른 항간질 약물을 병용 투여 받고 있는 각 환자군(44명)으로 구분하였다. 이들의 연령은 18-53세(26 ± 9.1 세), 체중은 37-92kg(63 ± 13 kg)에 걸쳐 분포하였다. 이들 군간의 연령, 성별, CBZ 복용량등은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 연구 방법

1) 투약 및 시료채취 :

CBZ의 일일 투여용량은 임상적으로 결정되어 3개월 이상 투여해 오던 항정상태에 도달하였다고 간주되는 용량이었으며(범위 400mg~2600mg/day), 일일 2회 혹은 3회 분복하였다. 환자에서의 채혈은 외래에서 당일 투약 시간 직전-3시간 전까지의 사이에 행하였으며 채취한 혈액은 heparin 시험관에 넣어서 원심분리 후 혈장을 취하고 측정 시까지 -80°C 에 냉

Table 1. Steady state trough CBZ (carbamazepine) and CBZE (carbamazepine epoxide) levels and its ratios in Korean adult patients. Polytherapy shows the data of the patients treated together with other antiepileptic drugs and the data on each coadministration are shown in the italicized titles.

	Number (m/f)	Age (years)	CBZdose (mg/day)	CBZ level (μ g/ml)	CBZE level (μ g/ml)	Ratio (CBZE/CBZ)
Monotherapy	66(36/30)	25.6 $\pm$ 9.9	758 $\pm$ 260	8.49 $\pm$ 2.85	1.48 $\pm$ 1.04	0.17 $\pm$ 0.10
Polytherapy (altogether)	44(27/17)	26.8 $\pm$ 8.6	957 $\pm$ 395	7.41 $\pm$ 2.85	1.95 $\pm$ 1.02 ^A	0.27 $\pm$ 0.12 ^B
+ Phenytoin	5(2/3)	22.6 $\pm$ 4.3	925 $\pm$ 499	3.78 $\pm$ 1.65	1.33 $\pm$ 1.65	0.32 $\pm$ 0.16
+ Valproate	19(13/6)	26.4 $\pm$ 8.9	900 $\pm$ 282	7.91 $\pm$ 2.59	1.93 $\pm$ 1.06	0.25 $\pm$ 0.11 ^C
+ Phenobarbital	3(1/2)	20.0 $\pm$ 10.2	900 $\pm$ 425	5.00 $\pm$ 1.57	1.72 $\pm$ 0.57	0.36 $\pm$ 0.17
+ Vigabatrin	7(4/3)	32.7 $\pm$ 8.7	800 $\pm$ 115	9.56 $\pm$ 1.83	2.13 $\pm$ 0.87	0.23 $\pm$ 0.11
+ More than 2	10(7/3)	27.6 $\pm$ 7.2	1175 $\pm$ 656	7.50 $\pm$ 2.82	2.22 $\pm$ 1.21	0.30 $\pm$ 0.09

Only those of polytherapy (altogether) and valproate were compared with those of monotherapy due to the small numbers of each comedication subgroups by Student's *t*-Test, A : $p=0.0227$ B : $p<0.0001$ C : $p=0.0056$

동보관 하였다.

2) 혈장 CBZ, CBZ-E 농도의 측정

혈장내 CBZ 및 이의 대사산물인 CBZE의 농도는 Kudriakova 등⁹⁾ 및 Elyas 등¹⁰⁾의 방법을 변형하여 HPLC(high performance liquid chromatography)법으로 측정하였다. 먼저 전처리를 위해 0.1 ml의 혈장에 내부표준물질(methoxy-CBZ) 0.4 μ L를 넣고, 포화 ammonium sulphate 용액 0.1 ml 및 diethylether와 dichloromethane 혼합용액(2 : 1, v/v) 2ml을 각각 넣은 후 10분간 진탕하고 원심분리하여 유기용매층을 취하였다. 이를 다른 시험관에 이 동시킨 후 음압질소가스하에서 건조시키고 20 μ L의 acetonitrile로 녹여 HPLC 시스템(Gilson 303 pump, Gilson118 UV detector, Rheodyne 7125 injector, Varian integrator로 구성)에 주입하였다. 이동상은 acetonitrile/water(35/65)의 혼합액을 사용하였으며 이를 1.0 ml/min의 유속으로 역상 Lichrosorb RP-8(4.9 $\times$ 250 mm) 칼럼을 이용하여 CBZ, CBZE, 내부표준물질을 분리 후 210 nm 파장

(민감도 0.01AUF)에서 검출하였다. 이상의 조건에서 CBZE, CBZ 및 내부표준물질인 머무름시간은 각각 8.0, 13.8 및 18.5 분으로 각각 나타났으며 민감도는 0.05 μ g/ml 이었다. 비결합형 약물 농도의 측정은 혈장을 ultrafiltration 한 후 시행하였다.

3) 자료의 분석 및 통계적 검정

단일제제 요법군에서 CBZE, CBZ의 농도, CBZE/CBZ 농도비에 미치는 연령 및 용량의 영향을 각기 회귀분석을 통하여 살펴보았으며 단독투여군과 병용투여군과의 비교를 위해서 Student's *t*-Test를 이용하였다.

결 과

총 110명의 환자에서 항정상태 혈장 CBZ의 농도 범위는 0.12에서 17.7 μ g/ml로 넓은 범위의 개인차를 나타내었으며, CBZE 농도 범위는 0~6.53 μ g/ml의 범위를 보였다.

단독군과 병용군 모두의 시료에서 CBZ과 CBZE

Fig. 1. Free fraction of carbamazepine and its epoxide in monotherapy group.

의 단백결합률을 측정한 결과 비결합분율은 CBZ에서 단독군 $22 \pm 7\%$ (평균 $\pm$ 표준편차), 병용군 $22 \pm 9\%$ CBZE에서 단독군 $41 \pm 10\%$, 병용군 $38 \pm 19\%$ 로 각기 나타났다. CBZ 일일투여량이나 타제 병용, 혈장 총 약물농도 등은 이들과 무관하였으며 단지 CBZE의 경우 비결합분율도 높았지만 많은 개체차이를 나타냄을 관찰할 수 있었다(그림 1).

CBZE/CBZ 농도비는 단독, 병용군 모두에서 0.09~0.55 까지였다. 병용군에서 각 약물별로 그 통계적 유의성을 논하기에는 valproate를 제외하고는 수집된 증례 수가 충분하지 못하였다. CBZ과 CBZE의 혈장 농도는 단독투여군, 병용투여군 모두에서 일일 CBZ 투여량과 의미있는 상관관계를 나타내었다. 그러나 CBZE/CBZ 농도비는 단독투여군에서만 의미있는 상관 관계를 나타내었다(그림 2).

단독투여군과 병용투여군간의 비교에서는 혈장 CBZE 농도, CBZE/CBZ 농도비 모두 병용투여군에서 의미있게 높은 결과를 보였고 그 차이는 CBZE/CBZ 농도비의 경우 더욱 뚜렷하였다. 그러나 CBZ 농도만은 단독군과 병용군에서 의미있는 차이를 발견할 수는 없었다. 병용군에서 비교적 환자수가 많았던 valproate 투여군과 단독군을 비교하였을 때 CBZE/CBZ 농도비에서 valproate 투여군이 단독군보다 높음을 알 수 있었다(표 1).

Fig. 2. Relationship between daily carbamazepine dose and CBZE/CBZ ratios.

고 안

CBZ-E는 동물에서 전기 충격이나 strychnine, pentylenetetrazol 등에 의해 유발된 경련에 대해 보호 효과가 있다고 보고된 바 있고¹¹⁾, Albright 등은 쥐의 편도에 kindling으로 경련을 유발시킨 실험에서 CBZ-E가 CBZ과 동일한 항경련 효과가 있다고 보고하여 CBZ-E가 사람에게 있어도 항경련 효과가 있음을 시사하였다¹²⁾. 또한 Tomson 등은 삼차 신경통 환자를 대상으로 CBZ-E와 CBZ의 cross-over study

를 시행하여 CBZ-E가 CBZ과 동일한 진통 효과가 있음을 발표하였고¹³⁾, 간질 환자를 대상으로 CBZ-E의 항경련 효과를 언급하였다¹⁴⁾. 부작용 면에 있어서도 CBZE는 신경계 부작용이나 최기형성에 관여할 것이라고 생각되고 있다¹⁵⁾.

본 연구결과는 CBZ을 단독 혹은 타 항전간제와 병용투여받는 한국인 환자에서 모약물인 CBZ 뿐만 아니라 이의 활성형 대사산물인 CBZE의 혈장농도가 개개 환자에 따라 현저한 차이를 보일 수 있음을 제시하였다. CBZ 상용량으로 치료효과를 보이고 있는 110명의 성인 간질 환자에서 측정된 CBZ농도는 150배의 개인차를, CBZE/CBZ 농도비는 약 6배의 개인차를 보이는 것으로 나타났다. 이러한 결과는 CBZE 농도가 CBZ 농도와 마찬가지로 현저한 개인차를 보이며 실제 CBZ 혈중농도가 정상 치료 범위($4 \sim 12 \mu\text{g/ml}$)내에 드는 환자에서도 CBZE 농도는 정상범위($0.8 \sim 3.2 \mu\text{g/ml}$)의 상한치를 초과할 수 있음을 제시하고 있다. 실제 본 연구에서 총 110명의 환자중 총 9명(8.2%)의 환자에서는 CBZE 농도가 정상범위의 상한을 초과하는 것으로 나타났으며 이는 CBZ 농도만으로 독성범위에 드는 환자의 수(7명)보다 많았다. 특히 병용군에서의 비율은 11.4%로서 단독군의 6.1%보다 2배 가까운 빈도를 나타내어 타항경련제를 병용하는 환자일수록 epoxide 대사물에 의한 독성 발현에 유의할 필요가 있는 것을 재확인할 수 있었다. 이들 CBZE 농도가 독성 유발 농도 범위에 속하였던 9명 중 7명의 환자에서 CBZ농도는 정상농도 범위에 속하였으므로 CBZ의 독작용을 모니터링하는데 있어 모약물의 혈장 농도만으로 추론하는 것은 불충분하며 CBZE의 농도까지 함께 모니터링하는 것이 유용함을 시사하는 결과이다. 실제 환자에서 CBZE에 의한 부작용 발생이 일부 연구자들에 의해 보고되고 있으며¹⁶⁻¹⁸⁾, Dhuna등¹⁸⁾은 증례 보고에서 CBZ과 함께 valproate를 병용투여 받는 환자에서 complex partial seizure가 발생하였으나 혈장 CBZ농도는 오히려 $4.3 \mu\text{g/ml}$ 정상농도 범위의 하한치에 가까운 결과를 보였으며, 이를 토대로 CBZ 용량을 증가

시켰을 때 부작용을 더욱 악화시키는 결과를 초래하여 이후의 반복적인 TDM에서 혈장 CBZ 농도는 여전히 정상범위에 속하되 부작용은 CBZE 농도 증가에 기인함을 보고한 바 있다. 또한 Rambeck 등⁶⁾은 14명의 CBZ 및 valproic acid를 병용투여 받는 소아 환자에서 CBZ 농도는 정상범위에 속하는데도 불구하고 높은 CBZE농도에 의한 부작용의 발생을 보고한 바 있다. 이러한 연구 결과들은 개개환자에서 CBZ의 혈장 약물농도 변이와 별도로 이의 활성대사물인 CBZE 농도도 여러 가지 요인에 의해 각 환자간에 현저한 차이를 유발할 수 있음을 제시하고 있다.

윤 등의 보고⁸⁾에 의하면 CBZ 단일요법을 시행중인 10세 이상의 소아 환자에서 CBZE/CBZ 농도비는 0.18 ± 0.05 로서 본 연구의 결과인 0.17 ± 0.10 과 유사한 소견을 보였다. 이는 한국인에서 CBZ의 간대사의 패턴이 10세 이상의 소아에서는 성인과 유사한 양상으로 전환됨을 시사하는 소견이라 할 것이다. 그러나 윤 등의 보고⁸⁾에서와는 달리 한국 성인 환자를 대상으로 한 본 연구에서는 CBZ, CBZE 농도, CBZE/CBZ 농도비 등이 투여 용량과 비례하는 것으로 나타났으며 그 원인에 대하여 제한된 증례수로부터 단정적으로 결론지을 수는 없으나 환자들 중 약물농도가 치료범위에 들어도 불구하고 증상의 조절을 위해 증량할 필요가 있다는 임상적 판단하에 투여량을 증가시켰기 때문일 수 있을 것으로 추정된다. 본 연구 결과 중 병용투여군에서 CBZE/CBZ 농도비와 CBZ 일일투여량 간에 의미있는 상관 관계를 인정할 수 없었던 것은 타 항경련제의 병용으로 인한 대사에 미치는 영향이 투여량에 의한 영향보다 더 컸기 때문이라고 풀이할 수 있다. Valproate의 경우 CBZE의 증가가 관찰된 것은 epoxide hydrolase에 의해 빠르게 trans-CBZ-diol로 전환되는 것을 valproate가 억제하여 CBZE의 혈중농도를 증가시킨다는¹⁹⁻²¹⁾ 기존의 보고와 합치하는 소견이라 할 것이다.

본 연구는 다수의 환자들로부터 얻어진 TDM 자료로부터 항간질 약물들과 CBZ의 약물 상호작용과 그 임상적 의의를 추구하고자 하였다. 본 연구에서 고찰

한 바와 같이 타항간질약물 병용에 의한 CBZE 혈중 농도 증가는 간질 치료를 위한 CBZ 투여시 항상 유의해야 할 요소이며 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 데이터를 축적한다면 각 약물별로 한국 성인 간질환자의 CBZ 치료에 있어 그 영향을 더욱 구체적이고 정량적으로 평가할 수 있을 것이다.

Reference

1. Eadie MJ & Tyrer JH. *Carbamazepine In: Anticonvulsant therapy-Pharmacological basis and practice 3rd Edition. Churchill Livingstone* 137-172, 1989
2. Rambeck B, Salke-Treumann A, May TH, Boenick HE. *Valproic acid induced carbamazepine-10, 11-epoxide toxicity in children in children and adolescents. Eur Neurol* 1990;30:79-83
3. Reynolds EH, Trimble MR. *Adverse neuropsychiatric effects of anticonvulsant drugs. Drugs* 1985;29: 570-581
4. Livingstone S, Villamater C, Sakata Y, Pauli LL. *Use of carbamazepine in epilepsy, Results in 87 patients. JAMA* 1967;200:116-120
5. Chadwick D, Shaw MDM, Foy P, Rawlins MD, Turnbull DM. *Serum anticonvulsant concentrations and the risk of drug induced skin eruptions. J Neurol* 1984;47:642-644
6. Choonara IA and Rane A. *Therapeutic drug monitoring of anticonvulsants, state of the art. Clin Pharmacokinet* 1990;18:318-328
7. Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. *Single dose kinetics and metabolism of carbamazepine - 10, 11- epoxide. Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:58-65
8. 윤영란, 황태규, 차인준, 손지홍, 김경아, 임은주, 신종범, 이정구, 신재국. 소아 간질환자에서 혈중 carbamazepine-epoxide 농도 및 이에 영향을 미치는 요인. *임상약리학회지* 1998;6:152-164
9. Kudriakova TB, Sirota LA, Rozova GI, Gorkov VA. *Autoinduction and steady-state pharmacokinetics of carbamazepine and its major metabolites. Br J Clin Pharmacol* 1992;33: 611-615
10. Elyas AA, Ratnaraj N, Goldberg VD, Lascelles PT. *Routine monitoring of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in plasma by high-performance liquid chromatography using 10-methoxycarbamazepine as internal standard. J Chromatogr* 1982;231:93-101
11. Macdonald RL. *Carbamazepine: mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. eds. Antiepileptic drugs 4th ed. New York: Raven Press, 1995;491-498*
12. Albright PS, Bruni J. *Effects of carbamazepine and its epoxide metabolite on amygdala-kindled seizures in rats. Neurology* 1984;34:1384-1386
13. Tomson T, Bertilsson L. *Potent therapeutic effect of carbamazepine-10, 11-epoxide in trigeminal neuralgia. Arch Neurol* 1984;41:598-601
14. Tomson T, Almkvist O, Nilsson BY, Svensson J-O, Bertilsson L. *Carbamazepine-10, 11-epoxide in epilepsy A pilot study. Arch Neurol* 1990;41:598-601
15. Kerr BM, Levy RH. *Carbamazepine : carbamazepine epoxide. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. eds. Antiepileptic drugs 4th ed. New York: Raven Press, 1995;529-541*
16. Rambeck B, Salke-Treumann A, May T, Boenigk HE. *Valproic acid-induced carbamazepine-10, 11-epoxide toxicity in children*

- and adolescents. Eur Neurol* 1990;30(2):79-83
17. Elyas AA, Ratnaraj N, Goldberg VD, Lascelles PT. Routine monitoring of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in plasma by high-performance liquid chromatography using 10-methoxycarbamazepine as internal standard. *J Chromatogr* 1982;231:93-101
18. Dhuna A, Pascual-Leone A, Talwar D. Exacerbation of partial seizures and onset of nonepileptic myoclonus with carbamazepine. *Epilepsia* 1991;32:275-278
19. Furlanut M, Montanari G, Bonin P, Casara GL. Carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide serum concentrations in epileptic children. *J Pediatr* 1985;106:491-495
20. Gray AL, Botha JH, Miller R. A model for the determination of carbamazepine clearance in children on mono- and polytherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:359-362
21. Pitlick WH, Levy RH. Carbamazepine: interactions with other drugs. In: Levy RH, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK. eds. *Antiepileptic drugs* Raven Press, New York, 1989;521-531