

새로운 항뇌전증약물

허 경^{1,2*} | 연세대학교 의과대학 ¹신경과학교실, ²뇌전증연구소

New antiepileptic drugs

Kyoung Heo, MD^{1,2*}

¹Department of Neurology, ²Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Kyoung Heo, E-mail: kheo@yuhs.ac

Received November 28, 2011 · Accepted December 10, 2011

Epilepsy is one of the most common chronic neurologic conditions. Pharmacologic therapy is by far the most common approach, with the other modalities typically limited to patients with pharmacoresistant epilepsies. A host of new antiepileptic drugs (AEDs) have been introduced over the last 20 years. The AEDs including the conventional ones are more or less equally effective in patients with partial epilepsy. Therefore, relative efficacy is not a useful factor in selecting a particular drug. A conventional AED, valproic acid is regarded as having superior efficacy than the other broad-spectrum AEDs including new ones in patients with generalized epilepsy. However, it can have considerable side effects, such as reproductive dysfunction and teratogenicity to young women with epilepsy. One of the clearest advantages of many new AEDs over the conventional ones has been their more favorable pharmacokinetic and drug-drug interaction profiles compared with the conventional ones involved in the cytochrome P450 enzymatic system, which may change the levels of other antiepileptic and nonantiepileptic drugs, and endogenous substances. Many new AEDs have unique mechanisms of action and slightly better tolerability than the conventional ones. Several new AEDs can allow young women with epilepsy, particularly those with idiopathic generalized epilepsy, to avoid valproic acid treatment. Furthermore, the new AEDs may provide a modest but positive effect in seizure control, particularly as an add-on treatment. The greater variety of AEDs allows better patient tailoring according to patient's characteristics and contributes to improvement in quality of life.

Keywords: New antiepileptic drugs; Effectiveness; Mechanism of action; Pharmacokinetics; Drug interactions

서론

뇌전증(간질)성 발작은 뇌피질 신경활동의 과도하거나 초동기화(hypersynchronous)로 인해 일어나는 임상 양상이다. 뇌전증은 반복적인 뇌전증성 발작으로 특징 지워지는 만성 신경학적 질환이다. 일반적으로는 대사성 이상,

약물효과, 혹은 급성 뇌질환에 기인하지 않은 두 번 이상 비 유발성(unprovoked) 발작으로 정의된다. 수술적 치료, 케톤 식이요법, 신경자극 등의 다른 치료방법이 있지만 약물에 저항성을 보이는 환자에서만 시행되고 있다. 따라서 뇌전증 치료의 핵심은 약물치료이다.

근대적인 뇌전증의 치료는 19세기 중반에 나온 potas-

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

sium bromide로 거슬러 올라 갈수 있다. 현재도 사용되고 있는 항뇌전증약물이지만 20세기 초반부터 사용되기 시작한 phenobarbital, 1930년대 phenytoin, 1940년대 ethosuximide, 1960년대 carbamazepine, valproate, benzodiazepines이 있었다. 1980년대부터 개발되어 사용되기 시작하여 새로운 항뇌전증약물로 불리 우는 약물로는 gabapentin, topiramate, fosphenytoin, vigabatrin, zonisamide, lamotrigine, felbamate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam, stiripentol, pregabalin, rufinamide, lacosamide, eslicarbazepine acetate, retigabine 이 있다. 이 중에서 무형성 빈혈과 간독성의 이상 반응과 난치성 부분뇌전증에서의 미약한 효과로 인해 주로 Lennox-Gastaut 증후군 등의 소아난치성뇌전증에 사용되고 있는 felbamate, 상대적으로 낮은 효과를 보이는 tiagabine은 우리나라에 들어 오지 않았다. Rufinamide와 stiripentol은 각각 Lennox-Gastaut 증후군과 severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet 증후군)에만 적응증을 가진 희귀의 약품으로 우리나라에서 사용되고 있다. Vigabatrin은 비가역적인 시야 결손의 가능성 때문에 주로 유아 경련(infantile spasms)의 치료에 국한되어 사용되고 있고, phenytoin의 주사 요법으로 인한 합병증(특히 피부 자극)을 극복할 수 있다는 목적으로 개발된 phenytoin의 전구 약물인 fosphenytoin은 높은 가격을 뒷받침할 수 있는 증거가 미약하다. 미국이나 유럽에서 최근에 공인되었으나 아직 우리나라에 들어 오지 못한 약물로는 retigabine, eslicarbazepine acetate이 있다.

약물의 여러 임상적인 측면들을 논의하면서 전체적으로 기존의 약물들과의 비교가 이루어질 것이고, 최근 우리나라에 들어오거나 들어 올 예정인 약물들(lacosamide, rufinamide, eslicarbazepine, retigabine, stiripentol)은 종설 후 반부에 각각의 약물에 자세한 설명이 있을 것이다.

유효성

항뇌전증약물 연구에 있어서 유효성(effectiveness)은 특정 약물 치료의 잔류에 영향을 주는 효과(efficacy, 일정 기

간의 발작 관해에 도달하는 시점이나 치료 후 첫 번째 발작의 시점 등의 결과로 측정됨)와 내성(tolerability) 및 이상 반응을 포함한 개념을 의미한다. 새로이 진단된 부분뇌전증 환자들을 대상으로 기존의 약물(특히 기존의 약물 중 대표적인 약물이라 할 수 있는 carbamazepine)과의 많은 비교 연구들(gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, tiagabine, topiramate, vigabatrin, zonisamide)이 있어 왔다. 그러나 기존 약물에 비해 대부분의 새로운 약물들은 효과에 있어서 오히려 몇몇 약물들(gabapentin, pregabalin, tiagabine, vigabatrin)은 효과에 있어 떨어지는 경향을 보였다. Lamotrigine의 몇몇 연구에 있어서는(특히 노인에서) carbamazepine과 비교할 때 효과는 차이가 없었으나 더 오래 lamotrigine 치료가 지속되는 더 양호한 유효성의 결과가 관찰되었다[1,2]. 새로이 진단된 청소년기 근간대성 뇌전증을 포함한 전신뇌전증 환자에서는 이중 맹검의 방법으로 기존의 대표적인 약물인 valproic acid나 ethosuximide(소발작의 경우)와 비교된 연구가 매우 미약한 실정이지만 대규모의 공개 비교 연구에서[3], 소발작(absence)의 이중 맹검 연구에서[4], 실제의 수많은 임상 경험을 통하여[5] 전신뇌전증에도 효과가 있다고 생각되는 광범위 효과 새로운 항뇌전증 약물들(lamotrigine, levetiracetam, topiramate, zonisamide)이 유효성 및 효과에 있어 기존의 약물보다 떨어진다고 여겨진다. 일반적으로 특발성 전신뇌전증의 경우 약물 반응이 양호하기 때문에 광범위 효과를 가진 새로운 네 가지 약물들은 약물 선택의 폭을 늘렸다는 중요한 임상적 가치를 가지고 있다. 따라서 기존 약물과의 새로운 약물의 상대적인 효과의 차이는 특정한 약물을 선택하는데 있어 중요한 인자가 되지 못한다.

이중 맹검 및 위약으로 통제된 부가 용법으로 난치성 부분뇌전증 환자에서 단기간 사용된 새로운 항뇌전증약물의 많은 임상시험에서는 발작 관해율은 낮았지만 50% 발작 감소를 보인 환자의 비율은 위약에 비해 의미 있게 높았기 때문에(그러한 결과로 공인을 받았지만) 치료 일정 부분 역할을 한다는 것은 확실하다. 최근 단일 기관에 이루어진 장기간 공개 임상 연구 결과에서 적어도 2개 이상의 약물에 반응하지 않은 환자의 13-25%에서 6개월 이상의 발작 관해가

Table 1. Mechanisms of action of AEDs

	Decreased Na ⁺ channels	Decreased Ca ²⁺ channels ^{a)}	Increased GABA transmission	Decreased glutamate transmission
Old generation AEDs				
Benzodiazepines			++	
Carbamazepine	++			
Ethosuximide		++ (T-type)		
Phenobarbital		?	++	?
Phenytoin	++			
Valproate	?	? (T-type)	+	?
New generation AEDs				
Eslicarbazepine	++			
Gabapentin	?	++ (alpha2-delta)	+	
Lacosamide	++			
Lamotrigine	++	?		
Levetiracetam ^{b)}		?	?	?
Oxcarbazepine	++			
Pregabalin		++ (alpha2-delta)		
Retigabine ^{c)}			+	
Rufinamide	++			
Stripentol			++	
Topiramate	+	+	+	+
Vigabatrin			++	
Zonisamide	+	+ (T-type)		?

AED, antiepileptic drug; GABA, γ -aminobutyric acid.

++, primary action; +, probable action; ?, possible action.

^{a)} Unless otherwise stated, action on high voltage activated calcium channels.

^{b)} Levetiracetam acts by binding to synaptic vesicle protein 2A (SV2A).

^{c)} Retigabine acts by the opening of neuronal voltage-gated potassium channels, enhancing the M-type potassium current.

관찰되었는데(가장 낮은 수치는 5년 동안의 장기 추적에서 마지막 1년 발작 관해 비율임)[6-10], 이러한 효과의 많은 부분은 새로운 항뇌증약물의 사용에 기인했을 가능성이 높다. 최근 이중 맹검 및 위약으로 통제된 부가 용법으로 난치성 부분뇌전증 환자에서 단기간 사용된 새로운 항뇌전증약물(oxcarbazepine, lamotrigine, topiramate, gabapentin, pregabalin, levetiracetam, tiagabine, zonisamide, eslicarbazepine, lacosamide)을 meta-analysis로 비교한 연구에서 50% 발작 감소를 보인 환자의 비율로 본 효과에 있어서 topiramate가 우수하였고 gabapentin과 lacosamide는 상대적으로 적었고, 중단률에 있어서는 oxcarbazepine과 topiramate이 더 높았고 gabapentin과 levetiracetam은 상대적으로 낮았다[11]. 그러나 이러한 결과는 연구의 방법, 연구 시기, 환자의 성격에 있어서 조금씩 다른 연구들의 결과에 대한 간접적인 분석임을 고려해야 하기 때문에 임상적인 결정 과정에는 다른 요인들에 더 의존할 것이다.

작용 기전

일반적으로 새로운 항뇌전증약물들은 기존의 약물보다는 차별화된 작용 기전을 가지고 있다(Table 1). 기존의 약물인 phenytoin과 carbamazepine(그러나 새로운 약물인 lamotrigine, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate, rufinamide도 여기에 포함되지만)은 voltage-dependent sodium channel의 fast inactivation에 작용하는 반면 lacosamide는 slow inactivation에 작용한다. Levetiracetam과 retigabine은 기존의 약물들과는 완전히 다른 작용 기전인 synaptic vesicle protein 2A(신경전달물질의 방출의 조정)와 voltage-gated potassium channels에 각각 작용한다. Topiramate는 voltage-dependent sodium channels, γ -aminobutyric

acid (GABA) receptors, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA)/kainate receptors, voltage-activated calcium channels등에 작용하는 다수의 기전을 가지고 있다. Zonisamide는 sodium channels, T-type calcium channels, glutamate 수용체에 작용한다. Vigabatrin은 GABA의 대사를 억제하는 작용 기전을 가지고 있다. Gabapentin과 pregabalin은 high voltage-activated calcium channels의 α_2 -delta subunit에 작용해 신경전달물질의 방출을 조정하여 항발작 효과를 일으킨다. 또한 lamotrigine, levetiracetam, zonisamide는 어느 정도 voltage-activated calcium channels에 결합하는 것으로 보인다.

일반적으로 광범위 효과 새로운 항뇌전증약물들(lamotrigine, levetiracetam, topiramate, zonisamide; 기존의 약물인 valproic acid 포함해서)은 다수의 기전을 가지고 있다.

이러한 다양한 기전을 가진 항뇌전증약물들이 있다는 점은

Table 2. Main routes of elimination of AEDs

Drug	Main route(s) of elimination	Main enzyme system involved
Old generation AEDs		
Carbamazepine	Oxidation	CYP3A4 (active 10,11-epoxide metabolite cleared by epoxide hydrolase)
Clobazam	Demethylation	CYP3A4
Clonazepam	Reduction + acetylation	CYP3A4
Ethosuximide	Oxidation	CYP3A4
Phenobarbital	Oxidation + N-glucosidation (75%) and renal excretion (25%)	CYP2C9 and CYP2C19
Phenytoin	Oxidation	CYP2C9 and CYP2C19
Valproic acid	Oxidation (>50%) and glucuronidation (30-40%)	Mitochondrial oxidases, CYPs and glucuronyl transferases
New generation AEDs		
Eslicarbazepine acetate ^{a)}	Glucuronidation and renal excretion (40%)	None
Gabapentin	Renal excretion	None
Lacosamide	Demethylation (30%), etc., and renal excretion (40%)	CYP2C19 (but no significant interactions)
Lamotrigine	Glucuronidation	glucuronyl transferases type 1A4
Levetiracetam	Renal excretion (75%) and hydrolysis (25%)	Hydrolase
Oxcarbazepine ^{b)}	Glucuronidation (>50%) and renal excretion (<30%)	Glucuronyl transferases
Retigabine	N-acetylation + glucuronidation (84% of drug and metabolites by renal excretion)	Glucuronyl transferases 1A1, 1A9 (to a lesser extent 1A4)
Rufinamide	Hydrolysis (not CYP-dependent)	Hydrolase
Stripentol	Oxidation + hydroxylation + O-methylation + glucuronidation, etc.	CYP isoenzymes
Pregabalin	Renal excretion	None
Topiramate	Oxidation (20-60%) and renal excretion (40-80%)	CYP isoenzymes
Vigabatrin	Renal excretion	None
Zonisamide	Oxidation + reduction + N-acetylation (>50%) and renal excretion (30%)	CYP3A4 and N-acetyl-transferases

AED, antiepileptic drug; CYP, cytochrome P450.

^{a)} Eslicarbazepine acetate is a prodrug, rapidly and extensively reduced in the liver to the major metabolite, S-licarbazepine (eslicarbazepine) by liver esterases. The indicated routes of elimination and enzymes involved refer to S-licarbazepine.

^{b)} Oxcarbazepine is a prodrug, virtually entirely converted by cytosolic aryl-ketone-reductase to the active metabolite, monohydroxycarbazepine (MHD). The indicated routes of elimination and enzymes involved refer to MHD.

특히 다약물요법에서 임상적 가치가 있다. 작용 기전이 다른 약물들의 병용, 보편적인 작용 기전인 sodium channel 폐쇄 약물에 다수의 기전을 가지의 약물의 병용이 효과적이라고 실제 임상에서 권고되고 있고 몇몇 연구 결과에서도 이를 뒷받침하고 있다[12-14]. 임상적으로 가장 병용의 효과가 알려진 조합은 valproic acid와 lamotrigine이다[15-17]. 또한 같은 기전, 특히 sodium channel 폐쇄 기전을 가진 약물들을 병용하였을 경우 어지러움, 두통, 복시, 운동실조 등의 이상 반응이 일어날 가능성이 높다.

약물동력학 및 약물 상호작용

기존의 약물인 carbamazepine, phenytoin, phenobar-

bital은 cytochrome P450 (CYP) 효소 system과 glucuronidation에 관여하는 효소의 유도 작용을 가지고 있고 valproic acid는 억제 효과를 가지고 있다. 일반적으로 새로운 항뇌전증약물들의 약물동력학적 특징은 CYP system을 거치지 않거나 미약하고 약물 그 자체가 신장으로 배설되는 경우가 많다(Table 2). 따라서 CYP system의 유도나 억제 효과가 없거나 미약하다. 기존의 약물들의 경우 심각한 간 질환 상태에서 조심스런 투여가 권유되지만 새로운 약물들의 경우 신장 기능이 심각하게 저하된 환자에서 용량 감소가 필요한 경우가 많다. 또한 단백질 결합도 상대적으로 낮다.

Gabapentin, levetiracetam, pregabalin, vigabatrin, lacosamide 등은 다른 항뇌전증약물과 상호작용이 없거나 미약하다. Topiramate, lamotrigine, oxcarbazepine,

rufinamide, eslicarbazepine acetate는 효소 유도 약물에 의해서 혈중 농도가 감소한다. Topiramate, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate는 CYP2C19을 억제하여 phenytoin의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다. 효소 억제 효과가 있는 valproic acid는 lamotrigine과 rufinamide의 혈중 농도를 증가시킨다.

기존의 효소 유도 약물들의 가장 중요한 문제 중의 하나는 환자가 다른 질환 때문에 복용하고 있는 중요한 병용 약물에 대한 영향이다. 또한 상호작용이 조사되지 않은 그러나 상호작용이 있을 수 있는 많은 약물들이 존재한다. 효소 유도 약물에 의해 혈중 농도가 감소되어 그 효과가 떨어질 수 있는 대표적인 약물로는 경구용 피임약, 부신피질호르몬, 면역억제약물(대부분), 항암치료약물(상당수), 항응고제(phenytoin의 경우는 예측할 수 없음), 심혈관 계통 약물(calcium 폐쇄 항고혈압약물, 상당수의 항콜레스테롤약물 등) 등이 있다. 반면에 valproic acid는 몇몇 다른 약물들의 대사를 억제할 수 있다. 이러한 상호작용에 대한 인식은 항뇌전증약물을 처방하는 의사나 다른 약물을 처방하는 의사 모두에게 필요하다. 새로운 항뇌전증약물인 topiramate, oxcarbazepine, eslicarbazepine acetate은 비교적 높은 용량에서 경구용 피임약의 실패를 일으킬 수 있다(rufinamide의 경우도). 경구용 피임약은 lamotrigine의 혈중 농도를 감소시키나 lamotrigine은 경구용 피임약에 영향을 주지 않는다. 새로운 항뇌전증약물들은 상대적으로 다른 뇌전증약물과의 상호작용이 없거나 미약하다. 이 중에서도 gabapentin, levetiracetam, pregabalin, vigabatrin은 상호 작용이 없는 약물로 간주된다. 이러한 약물동력적 특징은 새로운 항뇌전증약물을 상황에 따라서(매우 중요한 다른 약물을 복용하거나 예정인 경우) 우선적인 약물로 선택하는데 중요한 요인이라 말할 수 있다.

동반하거나 동반할 수 있는 상태 및 질환과의 관계

인지 기능에 악영향을 줄 수 있는 약물로는 기존의 약물 중에서는 phenobarbital, 새로운 약물로는 topiramate가

있다. 영향을 주지 않거나 미약한 영향을 주는 약물로는 gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine이 알려져 있다. 우울이나 행동 및 정신의학적 문제들을 초래할 수 있는 약물로는 levetiracetam, phenobarbital, topiramate, vigabatrin, zonisamide 등이 있고, 긍정적인 항정신성 약물로는 기존의 약물 중에서는 carbamazepine과 valproic acid, 새로운 약물로는 lamotrigine과 oxcarbazepine 등이 있다.

체중감소(식욕부진)와 연관된 약물로는 새로운 약물에 속하는 topiramate와 zonisamide가 있고(비만을 가진 뇌전증 환자에서는 우선적으로 고려될 수 있다), 체중증가와 연관된 약물로는 기존의 약물 중에서는 valproic acid, 새로운 약물로는 pregabalin이 있다. Gabapentin과 carbamazepine은 약간의 체중증가를 일으킬 수 있다.

새로운 약물 중에는 다른 질환에 효과적이라고 밝혀진 약물들이 있다. 새로운 약물 중 topiramate는 valproic acid와 더불어 편두통의 예방적인 치료에 대표적인 약물로 인식되고 있다. 편두통이 일반 인구보다 뇌전증 환자에서 좀더 많이 동반된다는 측면에서 편두통을 가진 환자에서 우선적으로 사용될 수 있는 약물이다. Pregabalin과 lacosamide는 신경병증에 의한 통증을 가진 환자에서, 덧붙여 pregabalin은 섬유근통증(fibromyalgia)과 불안장애를 가진 뇌전증 환자에서 사용하기 효과적인 약물이다.

기존의 효소 유도 약물들은 문제는 지질 대사에 미치는 영향이다. CYP51A1은 콜레스테롤의 생성에 가장 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 이 효소에 의한 여러 oxysterol intermediate들의 형성을 통해 lanosterol이 cholesterol로 전환되는 후반부의 과정에서 여러 단계들의 이화작용(catabolism) 관여한다. Oxysterol intermediate들이 rate-limiting 효소인 hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase를 피드백 억제의 주요 근원인 것으로 보이기 때문에 CYP system의 유도에 의한 oxysterol intermediate들을 감소로 피드백 억제가 감소하면서 cholesterol의 형성이 증가할 수 있다. 이러한 과정은 인간에서 명쾌하게 연구되지 않았지만 많은 단면적 연구들과 몇몇 전향적인 연구들에서 효소 유도 약물과 연관된 choleste-

rol(및 다른 지질 유형들)의 증가가 관찰되었다[18]. 최근 연구에서 phenytoin이나 carbamazepine을 복용하고 성인 뇌전증 환자들이 lamotrigine이나 levetiracetam으로 교체 투여 받았을 때 cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides의 의미 있는 감소가 관찰되었다[19]. 덧붙여 C-reactive protein의 감소, homocysteine의 감소(phenytoin에서 교체된 경우), lipoprotein(a)의 감소(carbamazepine에서 교체된 경우)가 관찰되었다. 최근 비슷한 방법으로 topiramate로 교체되었을 때도 비슷한 결과들이 관찰되었다[20]. 이러한 소견은 오래 전의(주로 효소 유도 약물이 사용될 것으로 생각되는) 뇌전증 환자의 역학 연구에서 뇌졸중 관련 발작을 제외했을 때도 일반 인구보다 허혈성 심장질환의 발생률이 의미 있게 높다는 결과[21]와 일관성을 가지고 있는 듯하다. 그러나 어떤 결론을 내리기 위해서는 궁극적으로는 약물에 따른 허혈성 질환에 발생의 위험도에 대한 연구가 필요할 것이다.

CYP system이 steroidogenesis와 endogenous steroids의 대사에 관여하기 때문에 효소 유도는 steroid 호르몬에 영향을 줄 수 있다. 효소 유도 약물로 치료된 남성과 여성 모두에서 testosterone의 혈중 농도가 감소되어 있었다[22-24]. 이러한 호르몬의 변화로 인한 환자의 안녕에 임상적으로 미치는 영향이 확실치 않으나, 효소 유도 작용이 없는 새로운 약물에 의해서 개선될 여지가 있다고 생각된다.

효소 유도 작용을 가진 기존의 약물들의 문제들 중 하나는 골 건강에 미치는 영향이다. 많은 연구 결과에 따르면 이런 약물들이 골에 부정적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[25]. 효소 유도 약물은 비타민 D의 활성 유형을 불활성 유형으로의 이화작용을 증가시켜 부갑상선호르몬의 증가를 일으키고, 이러한 증가는 골 전환을 증가시켜 골 손실을 초래할 것이라는 이론적 근거가 있다. Carbamazepine의 경우 비타민 D 대사와 관계 없이 골 전환을 증가시켜 골 건강에 악영향을 줄 것이라는 연구 결과도 있다[26]. 새로운 항 뇌전증 약물에 대한 정보는 충분치 않다. Lamotrigine은 골 건강에 영향을 주지 않은 듯하나[27-29], oxcarbazepine의 경우 carbamazepine에서 oxcarbazepine로 교체 되었을 때 비타민 D나 골 전환 표지의 차이가 없었으며[30], 소아를

대상으로 한 연구에서 골 건강에 악영향을 줄 수 있다는 결과가 관찰되었다[31]. 노인을 대상으로 한 연구에서 오히려 효소 비유도 약물(대다수에서 gabapentin 사용)이 골 소실과 연관성이 있었고[32], topiramate의 경우 골밀도 검사에서는 정상군과 차이가 없었지만 부갑상선 호르몬의 저하, 혈중 calcium의 정도의 저하, 골 전환 표지의 증가가 관찰되었다[33]. 효소 억제 작용이 있는 기존의 약물인 valproic acid의 경우도 몇몇 보고에 의하면 골 건강에 악영향을 줄 수 있다는 연구 결과도 있다[34,35]. 따라서 새로운 항 뇌전증 약물들이 일반적으로 대사가 CYP system과 관련되지 않거나 미약하다고 해서 골 건강에 영향을 주지 않을 것이라 판단하는 것은 성급하고 새로운 약물에 대한 이 분야에 대한 더 많은 연구 결과가 필요할 것이다.

전신뇌전증에서 효과적인 면에서 일차 약물이라 할 수 있는 효소 억제 작용이 있는 valproic acid는 체중 증가로 인한 대사성 증후군의 위험성을 높일 수 있고, 특히 여성에게서는 hyperandrogenism, 배란 기능 장애, 다낭(polycystic) 난소(증후군)의 유발 가능성이 높아진다는 점이 문제이다. 이러한 이상은 CYP system에 영향을 주지 않는 새로운 약물인 lamotrigine을 포함한 다른 새로운 약물들의 대체에 의해서 감소될 수 있을 것이다[36,37].

Valproic acid(및 phenobarbital)의 또 하나의 심각한 문제는 최기형(teratogenicity) 가능성이 다른 항 뇌전증 약물들(새로운 약물 중에서 lamotrigine만 제대로 비교될 수 있지만)과 비교하여 많은 연구들에서 일관성 있게 높다는 사실이다[38]. 또한 최근 연구들에 의하면 valproic acid에 노출된 뇌전증을 가진 여성에서 태어난 소아의 탄생 후 신경 발달이 다른 약물에 비교해 떨어진다[39]. 앞에서 기술한 이유에 덧붙여 Lamotrigine을 제외한 다른 새로운 약물들에 대한 최기형에 대한 정보는 불충분하거나 없는 실정이라 추론하기는 어렵지만 소아청소년기에 생기는 특발성 전신 뇌전증을 가진 여성 환자에서 광범위 효과 새로운 항 뇌전증 약물들을 우선적으로 사용하는 것이 일반적인 치료 원칙이라 할 수 있다. 임신 중에 lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam, topiramate의 대사의 증가나 신장 관류의 증가로 배설이 증가되어 혈중 농도가 떨어진다[40-43].

Table 3. Side effects of the new antiepileptic drugs (commonly used)

Drug	Common adverse events	Serious adverse events
Lacosamide	Dizziness, diplopia, blurred vision, headache, nausea	PR interval prolongation, atrial fibrillation, atrial flutter, hepatitis/nephritis
Lamotrigine	Dizziness, blurred vision, insomnia, headache, rash	Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, multiorgan failure, hepatic failure
Levetiracetam	Fatigue, dizziness, somnolence, irritability, mood swings	Psychosis
Oxcarbazepine	Dizziness, diplopia, blurred vision, headache, nausea, hyponatremia	Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis
Pregabalin	Fatigue, dizziness, ataxia, diplopia, weight gain, edema	None reported
Rufinamide	Somnolence, headache, dizziness, diplopia, fatigue, nausea	Shortened QT interval (no known clinical risk), multiorgan hypersensitivity
Topiramate	Drowsiness, ataxia, word-finding difficulty, difficulty concentrating, anorexia, weight loss, paresthesias, metabolic acidosis, oligohydrosis, nephrolithiasis	Acute close angle glaucoma, heat stroke
Zonisamide	Drowsiness, ataxia, difficulty concentrating, anorexia, weight loss, nausea, nephrolithiasis, oligohydrosis, rash	Aplastic anemia, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, heat stroke

이상 반응

내성은 항뇌전증약물을 선택하는데 가장 주요한 요인 중의 하나이다. Lamotrigine이 몇몇 임상 시험들에서 carbamazepine에 비해 잔류하는 비율이 높았던 이유는 효과의 문제가 아니라 내성에서 상대적으로 양호했기 때문이다. 이러한 내성은 기존의 약물과 비교하여 새로운 약물이 일반적으로 연구의 증거는 부족하지만 양호한 경향을 보인다고 여겨진다. 흔히 사용되고 있는 새로운 항뇌전증약물들의 부작용은 Table 3에 기술되어 있다. 중추신경계에 작용하는 약물이기 때문에 중추신경계에 관련된 이상 반응이 흔히 일어날 것이라는 것은 충분히 짐작할 수 있다. 이러한 중추신경계 부작용은 용량에 따라 증가하는 것이 일반적이다. Sodium 폐쇄 약물들은 일반적으로 어지러움(복시, 운동실조)이 대표적인 이상 반응이다. Lamotrigine에서 졸림이 별로 일어나지 않는 약물인데 오히려 불면이 일어날 수 있다. Levetiracetam에서 과민, 심한 감정 기복, 정신병 등의 행동 이상이 일어날 수 있다. Topiramate와 zonisamide에서 경도의 carbonic anhydrase 억제 작용과 관련되어 신석(nephrolithiasis)이 일어날 수 있다(신석의 병력의 있는 경우 사용을 피해야 한다). 피부 발진 경우 새로운 약물에서 lamotrigine, oxcarbamazepine, zonisamide, 기존의 약

물에서는 carbamazepine, phenytoin에서 일어날 수 있는데, carbamazepine과 lamotrigine에서 더 빈번하게 일어나고 Stevens-Johnson 증후군 등의 매우 심각한 피부 발진의 유형이 드물게 일어 나기도 한다(항뇌전증약물에 피부 발진 병력이 있는 경우 교차 반응이 일어날 수 있기 때문에 gabapentin, levetiracetam, pregabalin, valproic acid의 더 안전하게 사용될 수 있다). Vigabatrin은 적지 않은 수의 환자에서 비가역적인 시야 결손을 일으키기 때문에 뇌전증 치료에 있어서 그 역할은 매우 한정적이다.

최근에 사용되기 시작한 항뇌전증약물들

1. Lacosamide

Lacosamide는 우리나라에서도 부분뇌전증에서 부가 요법으로 공인된 약물이다. 화학 구조로는 R-enantiomer of 2-acetamido-N-benzyl-3-methoxypropionamide의 amino acid이다.

1) 작용 기전과 동물모델에서의 개요

Lacosamide는 두 가지 새로운 항뇌전증 기전을 가지고 있는데 sodium channel의 slow activation의 향상과 collapse-response mediator protein 2 (CRMP-2)와의 결합이다[44,45]. 다른 항뇌전증약물들이 관여하는 sodium chan-

nel의 fast inactivation에 작용하지 않고 slow inactivation에 작용해 활성화의 역치를 정상화해서 병리생리적인 과반응을 감소시킨다. CRMP-2는 신경발달에 관여한다고 알려져 있어 신경영양성 인자들(neurotrophic factors)에 의해 유발되는 신경 분화, polarization, 축색돌기 성장에 기여할 수 있다. 따라서 뇌전증의 병리생리가 포함하고 있는 신경 연결의 싹틔움(sprouting) 및 이상적인 재배열에 영향을 줄 수 있다[46,47]. 또한 CRMP-2는 excitotoxicity 및 apoptosis로부터 신경 보호에도 관여한다고 알려져 있다[48]. CRMP-2와의 lacosamide의 관련성을 고려할 때 lacosamide는 증후성 및 질병-수정(disease-modifying) 효과를 가질 수 있다고 추측할 수 있다. 그러나 lacosamide가 가질 수 있는 이런 작용들은 아직 제대로 연구되지 않았다.

동물 연구에서 lacosamide는 maximal electroshock model, hippocampal kindling model, amygdale kindling model에서 효과적이다[44]. chemoconvulsant model들에서는 얻어진 효과를 가지고 있다. 6 Hz stimulation psychomotor animal model에서는 levetiracetam 및 carbamazepine과의 상승작용과 더불어 완전한 발작 보호가 관찰되었다[44]. 소발작(absence) model에서 효과가 없었으나 self-sustained status epilepticus의 perforant path model에서는 누적되는 발작 기간과 해마 손상을 감소시켰다[44].

2) 약물동력학

구강 투여로 거의 완전히 흡수되고 4시간 내에 최고 혈중 농도에 이르게 되고 배설 반감기는 약 13시간이고 선(linear)의 약물동력학을 가진다[49,50]. 15% 이하로 적게 단백질과 결합한다. 약 40%는 변화되지 않은 채로, 30%는 비활동 물질인 O-desmethyl metabolite로 demethylation되어 신장으로 배설된다[51].

3) 약물 상호작용

Lacosamide는 CYP 효소들을 유도하거나 억제하지 않는다[51]. O-desmethyl metabolite 형성에 주로 CYP2C19이 관여하지만 2C19의 억제제나 유도제가 lacosamide의 약물동력학에 의미 있는 변화를 주지 못한다. 다른 항뇌전증약물의 약물동력학에 영향을 주지 않고[52], carbama-

zepine, valproic acid, omeprazole, metformin, digoxin에 의해 영향을 받지 않는다. 경구용 피임약(ethinylestradiol and levonorgestrel)과 상호작용이 없다. Rifampicin 같은 효소 유도제들은 lacosamide의 혈중 농도를 감소시킬 수 있다[53].

4) 임상 효과

부가 요법으로 무작위 이중 맹검 위약통제 임상 시험에서는 418명의 난치성 부분뇌전증 환자에서 위약, lacosamide 200, 400 혹은 600 mg/day이 투여 되었는데 중간값의 발작 감소율(median percentage reduction in seizure frequency)은 위약의 10%에 비해 200 mg/day에서 26%, 400 mg/day에서 39%, 600 mg/day에서 40%이었고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약의 22%에 비해 200 mg/day에서 33%, 400 mg/day에서 41%, 600 mg/day에서 38%이었다. 200 mg/day 용량에서는 위약과 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지 못했다[54]. 485명의 환자를 대상으로 한 시험에서는 200 혹은 400 mg/day가 투여 되었는데 중간값의 발작 감소율은 위약의 20.5%에 비해 200 mg/day에서 35.3%, 400 mg/day에서 36.4%로 통계학적으로 의미 있는 발작 감소를 보였고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약의 25.8%에 비해 200 mg/day에서 35.0%, 400 mg/day에서 40.5%로, 200 mg/day에서는 통계학적으로 위약과 차이가 없었다[55]. 405명의 환자를 대상으로 한 세 번째 시험에서는 400 혹은 600 mg/day가 투여 되었는데 중간값의 발작 감소율은 위약의 20.8%에 비해 400 mg/day에서 37.3%, 600 mg/day에서 37.8%로 통계학적으로 의미 있는 발작 감소를 보였고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약의 18.3%에 비해 400 mg/day에서 38.3%, 600 mg/day에서 41.2%로 통계학적으로 위약과 차이가 있었다[56]. 통합된 분석에서는 중간값의 발작 감소율은 위약에서 18.4%, 200 mg/day에서 33.3%, 400 mg/day에서 36.8%, 600 mg/day에서 39.4%이었고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약에서 22.6%, 200 mg/day에서 34.1%, 400 mg/day에서 39.7%, 600 mg/day에서 39.6%이었다. 200과 400 mg/day는 위약에 비해 모두 의미 있는 차이를 보였으나 400과 600 mg/day에서 비슷한 효과를 보였다. 완전 무발

작을 보인 환자의 비율은 위약에서 0.9%, 200 mg/day에서 2.7%, 400 mg/day에서 3.3%, 600 mg/day에서 4.8%이었다. 조기 효과 발현이 관찰되었는데 중간값의 발작 감소율은 첫째 주(100 mg/day)에서 33.0%(위약에서 19.4%), 둘째 주(200 mg/day)에서 34.0%(위약에서 20.0%)이었다[57]. 전통적인 sodium channel 차단 약물들(carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, phenytoin)의 하나 이상을 사용하고 있던 환자와 그렇지 않은 환자의 하위집단 분석에서 sodium channel 차단 약물들을 복용하지 않은 환자군에서 현저한 용량과 관계된 발작 감소, 낮은 이상반응의 발생, 용량에 따라 증가하지 않는 이상반응에 의한 중단이 관찰되었다[14]. 연장된 공개 연구에서 1년 치료의 잔류율이 77%이었다[58]. 당뇨병성 말초신경병증의 통증에도 효과적이라는 연구결과 등이 있다[59-61].

5) 안전성 및 내성

중심(규제) 임상 연구들에서 흔하게 나타난 이상반응들은 어지러움, 두통, 구역, 복시이다. 두통을 제외하고 용량과 관계가 있었다. 구토, 피로, 운동실조, 시각 이상, 복시, 진전, 안구진탕 등이 있다. 이상 반응에 의해 치료를 중단한 경우는 위약에서 5%, 200 mg/day에서 8%, 400 mg/day에서 17%, 600 mg/day에서 29%이었다. 체중 변화, 피부발진 및 졸림의 발생은 위약과 의미 있는 차이가 없었다. 몇 증례들에서 심장 문제가 보고 되고 있으나 대부분 당뇨병성 신경병증의 통증에 대한 시험의 경우에 관찰되었고, 1도 방실블록의 발생은 위약과 차이가 없었고, PR 간격의 변화는 용량에 따라 증가하나 carbamazepine, lamotrigine, pregabalin에서 발견되는 PR 간격의 증가와 비슷하였기 때문에 환자 집단의 성격과 관련되어 있을 가능성이 높다[62].

6) 용량 및 용법

하루에 50 mg씩 두 번으로 시작하고 1주일에 100 mg/day로 증량할 수 있고 효과 및 내성에 따라 200 혹은 400 mg/day이 유지 용량으로 사용된다. 임상시험 연구결과에 근거하여 부가 요법으로 400 mg/day까지 허가되어 있다. 시럽 및 정맥내주입 제제로(우리나라에서는 아직 구할 수 없지만) 개발되어 있다. 심한 신부전증(creatinine clearance ≤ 30 mL/min)과 말기 신질환을 가지고 있는 환자에서

최대 300 mg/day가 권장된다.

2. Rufinamide

Rufinamide는 화학 구조로는 1-[(2,6-difluorophenyl)methyl]-1H-1,2,3-triazole-4 carboxamide의 triazole 파생물인데 우리나라에서도 Lennox-Gastaut 증후군의 부가 요법으로 사용되는 희귀의약품으로 공인된 약물이다.

1) 작용 기전과 동물모델에서의 개요

Lennox-Gastaut 증후군에서 rufinamide의 정확한 작용 기전은 확실치 않다. Voltage-dependent sodium channels의 불활성 상태를 연장시키며 신경 sodium 의존성 활동 전위의 지속적인 반복적 발포를 제한시킨다[63]. Benzodiazepine 활용에 효과가 없고 glutamate, adrenergic, tryptophan, histamine 혹은 muscarinic cholinergic 수용체들과 상호작용이 없다. Rufinamide는 maximal electroshock으로 유발된 긴장성-간대성 발작, pentylenetetrazol, bicuculline, picrotoxin로 유발된 간대성 발작을 억제한다[64].

2) 약물동력학

구강 투여로 85% 흡수되고 최고 혈중 농도는 5-6시간 내에 단백질 결합은 적어 23-34%이다[51]. 배설 반감기는 8-12시간이다. 간에서 대부분 대사(hydrolysis, oxidation)되는데, 비활동 대사 물질들은 소변으로 배설된다. CYP system에 의존적이지 않다. 변화하지 않은 채로 배설되는 양은 매우 적다(소변 및 대변 각각 2%).

3) 약물 상호작용

CYP2E1 isoenzyme에 약한 억제 효과를 가지고 있어[64] CYP2E1의 기질인 약물들의 경우 혈중 농도를 증가시킬 수 있으나 이에 대한 연구 결과는 없다. CYP3A4 isoenzyme을 유발시키는 약간의 효과를 가지고 있어[51] CYP3A4의 기질인 약물들의 농도를 감소시킬 수 있다. Rufinamide는 carboxylesterases에 의해 대사 되기 때문에 carboxylesterases의 활동을 유발시키거나(carbamazepine과 phenobarbital의 경우 약하게) 억제하는 약물들은 각각 rufinamide의 대사를 증가 시키거나 감소시킬 수 있다.

Rufinamide는 topiramate 혹은 valproate의 정리

(clearance) 변화시키지 않는다. Carbamazepine과 lamotrigine의 정리를 정도로 증가시키고 phenobarbital과 phenytoin의 정리를 정도로 감소시키나, 이러한 변화는 용량의 감소가 필요한 phenytoin을 제외하고 용량 조절을 할 필요는 없을 정도이다[65]. Rufinamide의 혈중 농도는 valproate에 의해 rufinamide의 혈중 농도가 성인보다(청소년 $\leq 26\%$, 성인 $< 16\%$) 소아에서 특히(60-70%까지)소아에서 44%, 성인에서는 11% 증가하는 반면 topiramate, lamotrigine, benzodiazepines는 rufinamide의 약물동력학에 영향을 주지 않는다. Rufinamide의 혈중 농도는 carbamazepine, vigabatrin, phenytoin, phenobarbital, primidone에 의해 경중도로 감소한다(13.7%에서 46.3%) [66]. Rufinamide는 경구용 피임약의 성분들 (ethinyl-estradiol과 norethindrone)의 혈중 농도를 감소시켰다[51]. Olanzapine의 약물동력학에 영향을 주지 못하고 triazolam의 혈중 농도를 감소시켰다[65].

4) 효과

난치성 부분뇌전증을 가진 환자들을 대상으로 무작위 이중 맹검 위약통제 부가요법으로 효과를 조사한 임상 시험이 두 개 있었다. 647명의 환자를 대상으로 200, 400, 800, 1,600 mg/day으로 평가했는데 용량과 비례하여 발작 빈도가 의미 있게 감소하는 경향을 보였는데 50% 이상 발작 감소를 보이는 환자 비율은 미약했다[66]. Rufinamide를 1,600 mg/day까지 적절한 다른 하나의 임상 시험에서는 중간값의 발작 감소율은 위약에서 -1.6%, rufinamide에서 20.4%, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약에서 18.6%, rufinamide에서 28.2%이었다. 이 연구에서 sodium 차단 항뇌전증약물인 carbamazepine을 병용약물로 복용하고 있던 환자에서는 12.3%로 위약과 차이가 없었으나 carbamazepine을 복용하고 있지 않았던 환자에서 29.2%로 위약과 의미 있는 차이를 보였다[13]. Lennox-Gastaut 증후군에 대한 rufinamide의 효과는 138명을 대상으로 12주 이중 맹검 위약통제 부가요법으로 시행된 임상 시험에서 입증되었다[67]. 중간값의 전체 발작 감소율은 위약보다 의미 있게 높았는데(32.7% 대 11.7%), 발작의 빈도가 50% 이상 감소한 환자의 비율은 rufinamide에서 31.1%, 위약에서

10.9%이었다. 긴장성-무긴장성(drop attack) 발작의 빈도도 의미 있게 감소하였는데(42.5% 대 -1.4%), 발작의 빈도가 50% 이상 감소한 환자의 비율은 rufinamide에서 42.5%, 위약에서 16.7%이었다. 소발작의 빈도도 의미 있게 감소하였다. 이 연구를 끝낸 124명의 환자에서 이루어진 공개 임상시험에서 432일(10-1,149일)의 중간값 치료 기간에서 잔류율은 34%이었다[68]. 따라서 Lennox-Gastaut 증후군의 부가적 치료 목적으로 인가를 받게 되었다.

5) 안전성 및 내성

Rufinamide와 관련된 가장 흔한 이상 반응은 졸림, 구역, 구토, 식욕부진, 어지러움, 복시, 운동실조이다[13,66-68]. 용량에 따른 네 군에서 9.3-12.0%의 환자들이 이상 반응으로 rufinamide가 중지되었는데 용량과 분명한 관계는 발견되지 않았다[66]. Rufinamide 400-1,600 mg/day을 무작위 이중 맹검 위약통제 부가요법을 시험한 연구에서 중요한 인지 기능에 영향은 없는 것으로 밝혀졌다[69].

6) 용량 및 용법

하루에 200 mg씩 두 번 투여해서 2일 이상의 간격으로 하루에 400 mg씩 효과와 이상 반응을 고려해 최대 3,200 mg/day까지 증량하는 것이 권장된다. Valproate를 복용하고 있는 환자에서 적정은 좀더 천천히 적은 목표 용량으로 투여되어야 한다.

3. Eslicarbazepine acetate

Eslicarbazepine acetate는 화학 구조로는 (S)-(-)-10-acetoxy-10,11-dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide로 carbamazepine 및 oxcarbazepine과 유사하지만 이상 반응 발현에 부분적으로 기여하는 carbamazepine과 비교할 때 대사체인 carbamazepine-10,11-epoxide가 없다는 점에서, oxcarbazepine과 비교할 때는 oxcarbazepine 자체 및 R-licarbazepine에의 노출이 감소되고 약리학적으로 활동성인 eslicarbazepine (S-licarbazepine)로 전환된다는 점이다. 유럽에서는(우리나라에서는 미인가 상태) 부분뇌전증에서 부가요법으로 공인된 약물이다.

1) 작용 기전과 동물모델에서의 개요

Eslicarbazepine acetate는 경쟁적으로 voltage-gated

sodium channel의 불활성 상태에 작용하여 지속적인 반복적 발포, ictogenesis, 발작 과급을 제한시킨다[70]. 정확한 작용 기전은 알려지지 않았지만 불활성 sodium channel의 site 2에 결합하여 급속도로 발포하는 신경세포를 선택적으로 표적한다고 생각된다[71]. Eslicarbazepine acetate는 maximal electroshock 검사, amygdala kindling model에 효과적이고, 또한 pentylenetetrazol, bicuculline, picrotoxin, 4-aminopyridine로 유발된 발작을 억제한다[72,73].

2) 약물동력학

구강 투여 후 급속도로 흡수되고(90% 이상의 bioavailability) 간에서 환원되어 주요 대사물질인 eslicarbazepine (S-licarbazepine)로 전환된다[74,75]. Non-microsomal CYP system에 의해 적은 양으로 R-licarbazepine, oxcarbazepine로 바뀐다. 결국 eslicarbazepine acetate의 95%는 혈중에서 eslicarbazepine으로 존재한다. Eslicarbazepine acetate는 carbamazepine-10,11-epoxide로 대사되지 않고 자가유도 대사가 없다. 배설 반감기는 13-20시간으로 4-5일 내에 안정상태 농도에 이르게 되고 40%이하로 단백질과 결합된다[73]. Eslicarbazepine은 glucuronidation에 의해 비활성화되거나 변화하지 않은 채로 주로 신장 배설한다[76]. Creatinine clearance 60 mL/min 이하에서 용량 감소가 필요하다[77].

3) 약물 상호작용

Phenytoin은 eslicarbazepine의 정리를 증가시켜 혈중 농도를 31-33%까지 감소시킨다. Eslicarbazepine은 CYP2C19을 억제하여 phenytoin의 정리를 감소시켜 혈중 농도를 31-35%까지 증가시킨다. Lamotrigine과 topiramate의 혈중 농도가 약간 감소시킨다고 알려져 있으나, phenytoin 이외의 다른 항뇌전증약물들과는 임상적으로 의미 있는 약물동력학적 상호작용이 없는 듯 하다[78-80]. Eslicarbazepine acetate 투여는 levonorgestrel과 ethinylestradiol의 정리를 촉진시켜(oxcarbazepine의 반 정도이지만) 효과를 감소시킨다[73]. Eslicarbazepine acetate가 S-warfarin의 노출을 감소시키지만 응고에 영향을 미치지 않았다[73]. Eslicarbazepine acetate와 digoxin 사이에 약물동력학적 상호관계는 없었다[81].

4) 효과

세 개의 이중 맹검 위약통제 부가요법으로 시행된 임상 시험에서 1-3개의 병용 약물을 복용하고 있는 부분뇌전증 환자를 대상으로 eslicarbazepine acetate의 고정된 용량(400, 800, 1,200 mg/day)으로 효과 및 안전성이 조사되었다[82-84]. 중간값의 발작 감소율은 위약에서 0.8-17%, eslicarbazepine acetate 1,200 mg/day에서 33-45%이었고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약 13-20%, 1,200 mg/day에서 37-43%이었다. 이러한 결과들은 상대적으로 미약하다. 부분적으로는 50-60%의 환자가 carbamazepine을 복용하고 있었다는 점에 설명될 수 있으나(oxcarbazepine을 복용하는 환자는 배제되었지만), 한 연구에서는 carbamazepine을 복용하지 않은 환자와 비교했을 때 효과에 있어 차이가 없었다[82]. 연장된 공개 추적 연구에서 77%의 환자가 중간값의 용량 800 mg/day로 1년 동안 치료가 지속되었다. 우울을 가진 환자의 증상 호전이 관찰되었다[85,86]. Eslicarbazepine acetate의 효과는 이론의 여지가 없지만, 이론적으로 oxcarbazepine보다 효과 및 이상반응 면에서 우위에 있을 것 같다는 추론은 직접적인 비교를 위한 임상 시험에 의해 검증되어야 할 것이다.

5) 안전성 및 내성

Eslicarbazepine acetate의 가장 흔한 이상 반응은 어지러움과 졸립이다. 임상 시험에 나타난 다른 이상 반응으로는 두통, 조절 이상, 주의 방해, 복시, 흐릿한 시야, 현훈, 구역, 구토, 설사, 피부발진 등이 있다. 인가 전 임상 시험에서 이상 반응으로 중단한 환자의 비율은 용량에 따라 증가하였는데 위약에서 3-7%, 400 mg/day에서 4-13%, 800 mg/day에서 8-19%, 1,200 mg/day에서 11-27%이었다[82-84]. Carbamazepine과 함께 복용하고 있는 경우 복시, 조절 이상, 어지러움이 더 자주 일어났다. Hyponatremia는 일어났으나 carbamazepine이나 oxcarbazepine에 비해 빈도는 낮았다[87]. 1,200 mg/day에 가장 지연된 PR 간격이 관찰되어 이도 혹은 삼도 방실블록을 가진 환자에서 사용되어지지 않아야 한다[88]. 건강한 사람을 대상으로 시행된 인지 기능 검사에서 임상적으로 의미 있는 인지 기능 이상을 일으키지 않았다[89].

6) 용량 및 용법

처음에 권장되는 용량은 하루에 400 mg 한번 투여이다. 1-2주 하루 800 mg 한번 투여하게 되고 효과 및 내성을 고려해 최대 1,200 mg/day까지 증량될 수 있다.

4. Retigabine (Ezogabine)

Retigabine [N-(2-amino-4-(4-fluorobenzylamino)-phenyl)carbamic acid ethyl ester]은 발작의 발생에 관여한다고 생각되는 새로운 분자기질에 표적하기 위해 고안된 항뇌전증약물 중의 하나이다. 가장 최근(2011년) 미국 (ezogabine으로 사용)과 유럽에서(우리나라에서는 미인가 상태) 부분뇌전증 환자의 부가 약물로 인가 받았다.

1) 작용 기전과 동물모델에서의 개요

Retigabine의 항발작 효과는 M-type potassium current를 조장시켜 신경의 voltage-gated potassium channels의 개통하는 것이다[90]. M current는 낮은 역치의 불활성화되지 않는 voltage-dependent neuronal potassium current이다. 흥분성 자극이 신경 세포를 spike 역치 쪽으로 탈분극시킬 때 M current는 천천히 불활성화되어 세포막을 안정전위로 재분극시켜 반복적인 발포를 억제한다[91]. M current를 만드는 voltage-gated potassium channels군의 하나인 Kv7 channel family(Kv7.2-Kv7.5, 해당 유전자 KCNQ2-KCNQ5)에 작용한다[92,93]. Retigabine은 pore 지역 내에 결합해 channel을 개통 형태로 안정화시킨다[90,94-96].

KCNQ2 and KCNQ3 subunits의 돌연변이는 familial benign neonatal convulsions이라는 드문 뇌전증 증후군과 다른 특발성 뇌전증에서 발견되는데[97-101], 비슷한 유전적 일탈이 훨씬 흔한 다른 유형의 뇌전증에서도 관여하는지 확실치 않다. Kv7.2와 Kv7.3 개통을 통한 M-channel의 활성화는 잠재적으로 뇌전증과 다른 신경정신의학적 상태를 치료하는 강력한 세포성 기전일 수 있다[102-104].

Retigabine은 GABA의 뇌 농도를 증가시키고 GABA_A 수용체들에 긍정적으로 조절작용을 해 GABA-induced currents를 증진시킨다[105]. 이러한 기전은 항발작과 이상 반응에 기여할 수 있다. Retigabine은 전기적, 청각, 화학적으

로 유발된 발작을 다양한 동물 모델과 유전적 뇌전증 모델에서 항발작 효과를 보인다[104-108]. 뇌전증 중첩증뿐만 아니라 부분 및 전신 발작 모델에서 효과적이었다. 조증과 정신분열증의 동물 모델에서 각각 항조증 및 항정신성 효과를 보였다[104,109]. 체외 실험에서 신경병증에 효과적일 수 있다는 결과가 제시되었다[110].

2) 약물 동력학

Retigabine은 빠른 속도로 흡수되고 bioavailability는 60% 정도이다. 60-90분 내에 최고 혈중 농도에 이르게 된다. 전체적인 흡수는 음식에 의해 영향 받지 않지만[111] 높은 지방 음식과 함께 섭취되었을 때 최고 혈중 농도는 2시간으로 지연된다. 1,200 mg/day까지 선형의 약물동력학을 보인다[112]. Retigabine은 80%까지 단백질과 결합한다[113]. 배설 반감기는 8-11시간이다[111].

CYP system을 거치지 않고 대사는 간에서 제2상 반응으로 N-acetylation과 N-glucuronidation에 의해 이루어져 아주 적은 약리 작용을 가지는 N-acetyl derivative와 N-glucuronides를 형성한다[114]. Retigabine과 그 대사물질의 대부분(84%)은 신장으로 배설된다. 따라서 심한 신부전증, 심한 간부전증, 노인에 있어 retigabine의 정리는 감소된다.

3) 약물 상호작용

Retigabine은 효소를 유도하거나 하지 않는 항뇌전증약물과 상호작용이 없으나[115] 높은 retigabine의 용량에서 phenytoin과 carbamazepine은 retigabine의 정리를 30%까지 증가시킨다[62]. 주요 대사 과정이 glucuronidation이라는 점에서 lamotrigine과 상호작용이 있을 수 있다고 생각되는 데 retigabine은 lamotrigine의 정리를 22%까지 증가시키고 반면에 lamotrigine은 retigabine의 정리를 13%까지 감소시키는 약간의 약물동력학적 상호작용이 관찰되었다[116]. Retigabine은 ethinylestradiol이나 norgestrel의 대사나 약물동력학을 변화시키지 않는다[117]. Retigabine은 대사에서 CYP system은 거치지 않으나 CYP2A6 isoform을 억제하는 약간의 능력을 가지고 있다[51].

4) 효과

최고 용량과 적정 일정을 조사하기 위한 제2상 임상시험

이 있었다[51]. 세 개의 이중 맹검 위약통제 부가요법으로 시행된 임상시험이 있었다. 399명의 부분뇌전증 환자들을 대상으로 한 연구에서 중간값 발작 감소율은 위약에서 13%, 600 mg/day에서 23%, 900 mg/day에서 29%, 1,200 mg/day에서 35%이었고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약에서 16%, 600 mg/day에서 23%(통계학적 차이 없음), 900 mg/day에서 32%, 1,200 mg/day에서 33%이었다[118]. 미국에서 주로 시행된 또 하나의 임상 시험에서는 1,200 mg/day와 위약과 비교되었는데 중간값 발작 감소율은 44.3% 대 17.5%이었고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 44.4% 대 17.8%이었다[119]. 유럽과 호주에서 시행된 또 하나의 600 mg/day와 900 mg/day가 위약과 비교되었는데 임상 시험에서는 위약에서 15.9%, 600 mg/day에서 27.9%, 900 mg/day에서 39.9%이었고, 50% 이상 발작 감소 환자 비율은 위약에서 18.9%, 600 mg/day에서 38.6%(통계학적 차이 없음), 900 mg/day에서 47.0%이었다[120]. 같은 방식의 임상 시험이 우리나라에서도 시행될 예정이다.

5) 안전성 및 내성

위약 통제 임상 시험에서 가장 흔한 이상 반응들은 졸림, 혼동, 어지러움, 진전, 기억상실, 사고 이상, 현훈, 언어 장애, 무기력 등이다[118-120]. 위약과 비교해서 나타난 특이한 이상 반응으로 소변 주저(urinary hesitancy), 배뇨곤란, 노변색(discoloration)이 있었다. 아미는 Kv7 channel이 존재한다고 알려진 방광에 대한 작용 때문으로 추측된다[120,121]. 체중 증가와 연관성이 없었다. 3명의 환자가 요로 문제(신염 1명, 요정체 2명)로 시험이 중지되었다. 통합 분석에서 이상 반응으로 인한 중지율은 위약에서 4.5%, 400 mg/day에서 8.7%, 800 mg/day에서 11.6%, 1,200 mg/day에서 19.3%이었다[90]. Retigabine은 최근 연구에서 하지불안증후군에 위약에 비해 의미 있게 증상을 호전시켰다[122].

6) 용량 및 용법

상대적으로 짧은 반감기로 인해 하루에 3번 분복하여 복용한다. 심한 신부전 및 간부전 환자에서는 용량 감소가 필요할 것으로 생각되나 아직 정확한 지침은 없다.

Stiripentol은 GABA_A 수용체 긍정적인 allosteric 조절 역할을 하는 기전을 가지고 있는데[123], severe myoclo-

nic epilepsy in infancy (Dravet's syndrome) 환자에서 난치성 전신 긴장-간대성발작에 효과가 있어[124], 유럽에서 이 질환에 clobazam 및 valproic acid 치료의 부가 약물로 인가 받았다. 우리나라에서도 같은 질환에서 사용되고 있다. 일본에 이루어진 공개 임상 시험에서 전통적인 항뇌전증약물의 15%의 환자에서만 50% 이상 발작 감소를 보인 반면 stiripentol로 61%의 환자에서 50% 이상 발작 감소를 보였다[125]. Clobazam과 활동성 대사체인 norclobazam의 혈중 농도를 증가시키는 stiripentol의 약물동력학적인 측면(CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19의 억제)에서 그 효과를 부분적으로 설명하기도 한다[126].

Levetiracetam의 항발작효과를 증재할 것이라 생각되는 synaptic vesicle protein 2A (SV2A)에 levetiracetam보다 훨씬 강력한 작용을 하는 brivaracetam과 흥분성 신경전달물질인 glutamate 수용체의 하나인 AMPA 수용체에 매우 선택적인 길항 작용이 있는 peramppanel이 향후 인가될 가능성이 높은 항뇌전증약물이다.

결론

약물 가격이 기존의 약물보다 훨씬 높다는 문제를 가지고 있지만(zonisamide 제외), 유효성에 있어서 새로운 항뇌전증약물은 새로이 진단된 환자에서 기존의 약물과 크게 차이를 보이지 않았으나 난치성 뇌전증 환자(또한 몇몇 뇌전증 유형에서)에서 발작 관해, 적어도 의미 있는 발작 정도 및 빈도의 감소에는 기여하고 있다고 생각된다. 또한 환자의 특성들에 따라 약물을 선택하는 폭을 넓혔고, 특이 이상 반응이나 약물 상호 작용이 없거나 미약해서 사용하기 편리하게 되었고, 가임기 여성 환자(특히 전신뇌전증에서)에서 valproic acid를 피할 수 있는 여건을 마련하였고, 작용 기전에 따른 합리적인 다약물 요법의 선택을 넓혔다고 볼 수 있다. 이러한 새로운 항뇌전증약물들의 특징들은 적지 않게 환자의 삶의 질의 증진에 도움이 되고 있다고 할 수 있다.

핵심용어: 뇌전증약물; 유효성; 작용기전; 약물동력학; 약물 상호작용

REFERENCES

- Gamble C, Williamson PR, Chadwick DW, Marson AG. A meta-analysis of individual patient responses to lamotrigine or carbamazepine monotherapy. *Neurology* 2006;66:1310-1317.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1000-1015.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Cramp C, Cockerell OC, Cooper PN, Doughty J, Eaton B, Gamble C, Goulding PJ, Howell SJ, Hughes A, Jackson M, Jacoby A, Kellett M, Lawson GR, Leach JP, Nicolaides P, Roberts R, Shackley P, Shen J, Smith DF, Smith PE, Smith CT, Vanoli A, Williamson PR; SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-1026.
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, Clark PO, Capparelli EV, Adamson PC; Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-799.
- Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:75-79.
- Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:375-381.
- Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007;62:382-389.
- Liimatainen SP, Raitanen JA, Ylinen AM, Peltola MA, Peltola JT. The benefit of active drug trials is dependent on aetiology in refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:808-812.
- Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008;70:54-65.
- Cho YJ, Heo K, Kim WJ, Jang SH, Jung YH, Ye BS, Song DB, Lee BI. Long-term efficacy and tolerability of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: an observational study. *Epilepsia* 2009;50:1910-1919.
- Costa J, Fareleira F, Ascencao R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011;52:1280-1291.
- Kwan P, Brodie MJ. Epilepsy after the first drug fails: substitution or add-on? *Seizure* 2000;9:464-468.
- Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A, Arroyo S. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:1899-1909.
- Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, Eggert-Formella A, Zackheim J. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010;24:1055-1068.
- Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997;26:423-432.
- Jozwiak S, Terczynski A. Open study evaluating lamotrigine efficacy and safety in add-on treatment and consecutive monotherapy in patients with carbamazepine- or valproate-resistant epilepsy. *Seizure* 2000;9:486-492.
- Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:475-479.
- Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 8:42-50.
- Mintzer S, Skidmore CT, Abidin CJ, Morales MC, Chervoneva I, Capuzzi DM, Sperling MR. Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol* 2009;65:448-456.
- Mintzer S, Skidmore CT, Rankin SJ, Chervoneva I, Pequinet E, Capuzzi DM, Sperling MR. Conversion from enzyme-inducing antiepileptic drugs to topiramate: effects on lipids and c-reactive protein. *Epilepsy Res* 2012;98:88-93.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB. Heart disease mortality and morbidity in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1984;25:699-704.
- Herzog AG, Drislane FW, Schomer DL, Pennell PB, Bromfield EB, Dworetzky BA, Farina EL, Frye CA. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology* 2005;65:1016-1020.
- Lofgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi JI. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:1441-1446.
- Talbot JA, Sheldrick R, Caswell H, Duncan S. Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone? *Neurology* 2008;70:1346-1352.

25. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004;5 Suppl 2:S24-S29.
26. Verrotti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002;43:1488-1492.
27. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Done S, Randall A, Seale C, Shane E. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol* 2005;57:252-257.
28. Sheth RD, Hermann BP. Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007;37:250-254.
29. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, McMahon DJ, Shane E. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586-1593.
30. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D levels and bone turnover in epilepsy patients taking carbamazepine or oxcarbazepine. *Epilepsia* 2006;47:510-515.
31. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroglu A, Hirfanoglu TL, Camurdan O, Gulbahar O, Gucuyener K, Cinaz P. Evaluation of bone turnover in epileptic children using oxcarbazepine. *Pediatr Neurol* 2008;39:266-271.
32. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, Ensrud ER, Barrett-Connor E, Orwoll ES; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology* 2008;71:723-730.
33. Heo K, Rhee Y, Lee HW, Lee SA, Shin DJ, Kim WJ, Song HK, Song K, Lee BI. The effect of topiramate monotherapy on bone mineral density and markers of bone and mineral metabolism in premenopausal women with epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1884-1889.
34. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127:256-262.
35. Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445-449.
36. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, Warnock CR, Isojarvi J. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008;64:200-211.
37. Isojarvi JI, Rattaya J, Myllyla VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, Tekay A, Tapanainen JS. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-451.
38. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Hauser WA, Gronseth GS, French JA, Wiebe S, Thurman D, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Hopp J, Ting TY, Gidal B, Hovington CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Hirtz D, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Management issues for women with epilepsy-focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50:1237-1246.
39. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360:1597-1605.
40. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, Newman M, Stowe ZN. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* 2008;70(22 Pt 2):2130-2136.
41. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology* 2006;67:1497-1499.
42. Tomson T, Palm R, Kallen K, Ben-Menachem E, Soderfeldt B, Danielsson B, Johansson R, Luef G, Ohman I. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007;48:1111-1116.
43. Westin AA, Nakken KO, Johannessen SI, Reimers A, Lillestolen KM, Brodtkorb E. Serum concentration/dose ratio of topiramate during pregnancy. *Epilepsia* 2009;50:480-485.
44. Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfanger N, Scharfenecker U, Stohr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007;13:21-42.
45. Errington AC, Stohr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008;73:157-169.
46. Binder DK. The role of BDNF in epilepsy and other diseases of the mature nervous system. *Adv Exp Med Biol* 2004;548:34-56.
47. Tongiorgi E, Domenici L, Simonato M. What is the biological significance of BDNF mRNA targeting in the dendrites? Clues from epilepsy and cortical development. *Mol Neurobiol* 2006;33:17-32.
48. Charrier E, Reibel S, Rogemond V, Aguera M, Thomasset N, Honnorat J. Collapsin response mediator proteins (CRMPs): involvement in nervous system development and adult neurodegenerative disorders. *Mol Neurobiol* 2003;28:51-64.
49. Biton V, Rosenfeld WE, Whitesides J, Fountain NB, Vaiciene N, Rudd GD. Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2008;49:418-424.

50. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res* 2004;61:1-48.
51. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res* 2007;73:1-52.
52. Cross SA, Curran MP. Lacosamide: in partial-onset seizures. *Drugs* 2009;69:449-459.
53. Vimpat (lacosamide): prescribing information [Internet]. Smyrna (GA): UCB Inc.; 2008 [cited 2012 Jan 13]. Available from: <http://www.vimpat.com/hcp/pdfs/VIMPAT%20PI.pdf>.
54. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007;48:1308-1317.
55. Halasz P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, Sullivan T; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443-453.
56. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, Doty P; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010;51:958-967.
57. Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, Rosenfeld W, Fountain NB, Benbadis S, Hebert D, Isojarvi J, Doty P. Examining the clinical utility of lacosamide: pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs* 2010;24:1041-1054.
58. Chung SS. New treatment option for partial-onset seizures: efficacy and safety of lacosamide. *Ther Adv Neurol Disord* 2010;3:77-83.
59. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S; Lacosamide SP742 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376-385.
60. Shaibani A, Fares S, Selam JL, Arslanian A, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: an 18-week double-blind placebo-controlled trial. *J Pain* 2009;10:818-828.
61. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson J, Koch B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007;23:150-158.
62. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 2011;25:89-107.
63. White HS, Franklin MR, Kupferberg HJ, Schmutz M, Stables JP, Wolf HH. The anticonvulsant profile of rufinamide (CGP 33101) in rodent seizure models. *Epilepsia* 2008;49:1213-1220.
64. Banzel (rufinamide) tablets: summary of product characteristics [Internet]. Tokyo: Eisai. Banzel™ (rufinamide) tablets: summary of product characteristics [online]. Available from URL: <http://us.eisai.com/product.asp?ID=268>.
65. Perucca E, Cloyd J, Critchley D, Fuseau E. Rufinamide: clinical pharmacokinetics and concentration-response relationships in patients with epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:1123-1141.
66. Elger CE, Stefan H, Mann A, Narurkar M, Sun Y, Perdomo C. A 24-week multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, dose-ranging study of rufinamide in adults and adolescents with inadequately controlled partial seizures. *Epilepsy Res* 2010;88:255-263.
67. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70:1950-1958.
68. Kluger G, Glauser T, Krauss G, Seeruthun R, Perdomo C, Arroyo S. Adjunctive rufinamide in Lennox-Gastaut syndrome: a long-term, open-label extension study. *Acta Neurol Scand* 2010;122:202-208.
69. Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia* 2006;47:1153-1159.
70. Bonifacio MJ, Sheridan RD, Parada A, Cunha RA, Patmore L, Soares-da-Silva P. Interaction of the novel anticonvulsant, BIA 2-093, with voltage-gated sodium channels: comparison with carbamazepine. *Epilepsia* 2001;42:600-608.
71. Parada A, Soares-da-Silva P. The novel anticonvulsant BIA 2-093 inhibits transmitter release during opening of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine and oxcarbazepine. *Neurochem Int* 2002;40:435-440.
72. Benes J, Parada A, Figueiredo AA, Alves PC, Freitas AP, Learmonth DA, Cunha RA, Garrett J, Soares-da-Silva P. Anticonvulsant and sodium channel-blocking properties of novel 10,11-dihydro-5H-dibenz[*b,f*]azepine-5-carboxamide derivatives. *J Med Chem* 1999;42:2582-2587.
73. Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Neurotherapeutics* 2007;4:88-96.
74. Maia J, Vaz-da-Silva M, Almeida L, Falcao A, Silveira P, Guimaraes S, Graziela P, Soares-da-Silva P. Effect of food on the pharmacokinetic profile of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093). *Drugs R D* 2005;6:201-206.
75. Alves G, Figueiredo I, Castel-Branco M, Loureiro A, Fortuna A, Falcao A, Caramona M. Enantioselective HPLC-UV method for determination of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) and its metabolites in human plasma. *Biomed Chromatogr* 2007;21:1127-1134.
76. Almeida L, Potgieter JH, Maia J, Potgieter MA, Mota F, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate in

- patients with moderate hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:267-273.
77. Maia J, Almeida L, Falcao A, Soares E, Mota F, Potgieter MA, Potgieter JH, Soares-da-Silva P. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008;46:119-130.
 78. Perucca E, Falcao A, Maia J, Nunes T, Soares-da-Silva P. Assessment of the impact of eslicarbazepine acetate on carbamazepine pharmacokinetics at steady-state: a pooled analysis of three placebo-controlled phase III studies [abstract]. *Epilepsia* 2010;51(Suppl 4):122.
 79. Nunes T, Sicard E, Almeida L, Falcao A, Rocha JF, Brunet JS, Lefebvre M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetic interaction study between eslicarbazepine acetate and topiramate in healthy subjects. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1355-1362.
 80. Almeida L, Nunes T, Sicard E, Rocha JF, Falcao A, Brunet JS, Lefebvre M, Soares-da-Silva P. Pharmacokinetic interaction study between eslicarbazepine acetate and lamotrigine in healthy subjects. *Acta Neurol Scand* 2010;121:257-264.
 81. McCormack PL, Robinson DM. Eslicarbazepine acetate. *CNS Drugs* 2009;23:71-79.
 82. Elger C, Halasz P, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P; BIA-2093-301 Investigators Study Group. Efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Epilepsia* 2009;50:454-463.
 83. Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Almeida L, Maia J, Soares-da-Silva P; BIA-2093-303 Investigators Study Group. Efficacy and safety of 800 and 1200 mg eslicarbazepine acetate as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2009;120:281-287.
 84. Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;89:278-285.
 85. Halasz P, Cramer JA, Hodoba D, Cztonkowska A, Guekht A, Maia J, Elger C, Almeida L, Soares-da-Silva P; BIA-2093-301 Study Group. Long-term efficacy and safety of eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:1963-1969.
 86. Cramer J, Hodoba D, Ben-Menachem E, Elger C, Gil-Nagel A, Maia J, Nunes T, Soares-da-Silva P. Depressive symptoms improve with 1-year eslicarbazepine acetate treatment: a pooled analysis of 3 open-label extensions of phase III studies in patients with partial-onset seizures [abstract]. *Epilepsia* 2010;51(Suppl 4):117.
 87. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009;83:1-43.
 88. Chung SS. Third-generation antiepileptic drugs for partial-onset seizures: lacosamide, retigabine, and eslicarbazepine acetate. *Eur J Neurol* 2009;1:1-11.
 89. Milovan D, Almeida L, Romach MK, Nunes T, Rocha JF, Sokowloska M, Sellers EM, Soares-da-Silva P. Effect of eslicarbazepine acetate and oxcarbazepine on cognition and psychomotor function in healthy volunteers. *Epilepsy Behav* 2010;18:366-373.
 90. Rundfeldt C, Netzer R. The novel anticonvulsant retigabine activates M-currents in Chinese hamster ovary-cells transfected with human KCNQ2/3 subunits. *Neurosci Lett* 2000;282:73-76.
 91. Rogawski MA. KCNQ2/KCNQ3 K⁺ channels and the molecular pathogenesis of epilepsy: implications for therapy. *Trends Neurosci* 2000;23:393-398.
 92. Delmas P, Brown DA. Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nat Rev Neurosci* 2005;6:850-862.
 93. Maljevic S, Wuttke TV, Lerche H. Nervous system KV7 disorders: breakdown of a subthreshold brake. *J Physiol* 2008;586:1791-1801.
 94. Wuttke TV, Seeböhm G, Bail S, Maljevic S, Lerche H. The new anticonvulsant retigabine favors voltage-dependent opening of the Kv7.2 (KCNQ2) channel by binding to its activation gate. *Mol Pharmacol* 2005;67:1009-1017.
 95. Schenzer A, Friedrich T, Pusch M, Saftig P, Jentsch TJ, Grotzinger J, Schwake M. Molecular determinants of KCNQ (Kv7) K⁺ channel sensitivity to the anticonvulsant retigabine. *J Neurosci* 2005;25:5051-5060.
 96. Lange W, Geissendorfer J, Schenzer A, Grotzinger J, Seeböhm G, Friedrich T, Schwake M. Refinement of the binding site and mode of action of the anticonvulsant Retigabine on KCNQ K⁺ channels. *Mol Pharmacol* 2009;75:272-280.
 97. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, Steinlein OK. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403-406.
 98. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, Ronen GM, Bjerre I, Quattlebaum T, Murphy JV, McHarg ML, Gagnon D, Rosales TO, Peiffer A, Anderson VE, Leppert M. A novel potassium channel gene, KCNQ2, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18:25-29.
 99. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, Leppert M. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18:53-55.
 100. Jentsch TJ, Schroeder BC, Kubisch C, Friedrich T, Stein V. Pathophysiology of KCNQ channels: neonatal epilepsy and progressive deafness. *Epilepsia* 2000;41:1068-1069.

101. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, Hahn A, Kurlmann G, Fiedler B, Eberhard F, Muhle H, Stephani U, Garkisch S, Eeg-Olofsson O, Müller U, Sander T. KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology* 2008;71:177-183.
102. Blackburn-Munro G, Jensen BS. The anticonvulsant retigabine attenuates nociceptive behaviours in rat models of persistent and neuropathic pain. *Eur J Pharmacol* 2003;460:109-116.
103. Korsgaard MP, Hartz BP, Brown WD, Ahring PK, Strobaek D, Mirza NR. Anxiolytic effects of Maxipost (BMS-204352) and retigabine via activation of neuronal Kv7 channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:282-292.
104. Dencker D, Dias R, Pedersen ML, Husum H. Effect of the new antiepileptic drug retigabine in a rodent model of mania. *Epilepsy Behav* 2008;12:49-53.
105. Rundfeldt C, Netzer R. Investigations into the mechanism of action of the new anticonvulsant retigabine. Interaction with GABAergic and glutamatergic neurotransmission and with voltage gated ion channels. *Arzneimittelforschung* 2000;50:1063-1070.
106. Dailey JW, Cheong JH, Ko KH, Adams-Curtis LE, Jobe PC. Anticonvulsant properties of D-20443 in genetically epilepsy-prone rats: prediction of clinical response. *Neurosci Lett* 1995;195:77-80.
107. Tober C, Rostock A, Rundfeldt C, Bartsch R. D-23129: a potent anticonvulsant in the amygdala kindling model of complex partial seizures. *Eur J Pharmacol* 1996;303:163-169.
108. Rostock A, Tober C, Rundfeldt C, Bartsch R, Engel J, Polymeropoulos EE, Kutscher B, Loscher W, Honack D, White HS, Wolf HH. D-23129: a new anticonvulsant with a broad spectrum activity in animal models of epileptic seizures. *Epilepsy Res* 1996;23:211-223.
109. Sotty F, Damgaard T, Montezinho LP, Mork A, Olsen CK, Bundgaard C, Husum H. Antipsychotic-like effect of retigabine [N-(2-Amino-4-(fluorobenzylamino)-phenyl) carbamic acid ester], a KCNQ potassium channel opener, via modulation of mesolimbic dopaminergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 2009;328:951-962.
110. Roza C, Lopez-Garcia JA. Retigabine, the specific KCNQ channel opener, blocks ectopic discharges in axotomized sensory fibres. *Pain* 2008;138:537-545.
111. Ferron GM, Paul J, Fruncillo R, Richards L, Knebel N, Getsy J, Troy S. Multiple-dose, linear, dose-proportional pharmacokinetics of retigabine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:175-182.
112. Ferron GM, Patat A, Parks V, Rolan P, Troy SM. Lack of pharmacokinetic interaction between retigabine and phenobarbitone at steady-state in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:39-45.
113. McNeilly PJ, Torchin CD, Anderson LW, Kapetanovic IM, Kupferberg HJ, Strong JM. In vitro glucuronidation of D-23129, a new anticonvulsant, by human liver microsomes and liver slices. *Xenobiotica* 1997;27:431-441.
114. Hempel R, Schupke H, Mcneilly PJ, Heinecke K, Kronbach C, Grunwald C, Zimmermann G, Griesinger C, Engel J, Kronbach T. Metabolism of retigabine (D-23129), a novel anticonvulsant. *Drug Metab Dispos* 1999;27:613-622.
115. Tompson DJ, VanLandingham KE. The effects of retigabine on the pharmacokinetics of concomitantly administered antiepileptic drugs [abstract]. *Epilepsia* 2010;51(Suppl 4):123.
116. Hermann R, Knebel NG, Niebch G, Richards L, Borlak J, Locher M. Pharmacokinetic interaction between retigabine and lamotrigine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:795-802.
117. Paul J, Ferron GM, Richards L, Getsy J, Troy S. Retigabine does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive in women. *Neurology* 2001;56 Suppl 3:A335-A336.
118. Porter RJ, Partiot A, Sachdeo R, Nohria V, Alves WM; 205 Study Group. Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures. *Neurology* 2007;68:1197-1204.
119. French JA, Abou-Khalil BW, Leroy RF, Yacubian EM, Shin P, Hall S, Mansbach H, Nohria V; RESTORE 1/Study 301 Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ezogabine (retigabine) in partial epilepsy. *Neurology* 2011;76:1555-1563.
120. Brodie MJ, Lerche H, Gil-Nagel A, Elger C, Hall S, Shin P, Nohria V, Mansbach H; RESTORE 2 Study Group. Efficacy and safety of adjunctive ezogabine (retigabine) in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2010;75:1817-1824.
121. Streng T, Christoph T, Andersson KE. Urodynamic effects of the K⁺ channel (KCNQ) opener retigabine in freely moving, conscious rats. *J Urol* 2004;172(5 Pt 1):2054-2058.
122. Kushida CA, Becker PM, Ellenbogen AL, Canafax DM, Barrett RW; XP052 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of XP13512/GSK1838262 in patients with RLS. *Neurology* 2009;72:439-446.
123. Fisher JL. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA(A) receptor as a positive allosteric modulator. *Neuropharmacology* 2009;56:190-197.
124. Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, Guerrini R, Vincent J, Dulac O, Pons G. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008;49:343-348.
125. Inoue Y, Ohtsuka Y, Oguni H, Tohyama J, Baba H, Fukushima K, Ohtani H, Takahashi Y, Ikeda S. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2009;50:2362-2368.
126. Chiron C. Stiripentol. *Neurotherapeutics* 2007;4:123-125.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 기존의 발매되었던 2세대 항뇌전증약물들의 약리학적 특성과 그동안 축적되었던 임상자료를 바탕으로 보고된 부작용 등의 전반적인 내용 정리와 함께 근래에 국내에 발매되거나 발매 될 3세대 항뇌전증약물의 특성에 대하여 정리하고 있다. 새로운 약물 종류의 증가로 인해 임상 의들이 뇌전증 환자를 치료하는데 있어서 이전보다 선택의 가능성을 증가시켜 주고 환자들에게 더 좋은 치료결과를 제공할 수 있게 되었다. 그러나 환자들의 개별적인 상황에서 맞는 적절한 약물의 선택과 사용에서 임상 의들이 이러한 새로운 항뇌전증약물의 특성을 잘 파악해야 할 것으로 사료되며, 약물 특성을 잘 정리한 본 논문이 이에 대한 지침서로 사용되기를 기대한다.

[정리:편집위원회]