

# 소아 간질의 새로운 항간질제

## New Antiepileptic Drugs in Childhood Epilepsy

정 사 준 | 경희의대 소아청소년과 | Sajun Chung, MD

Department of Pediatrics, Kyunghee University College of Medicine

E-mail : sajchung@khmc.or.kr

J Korean Med Assoc 2009; 52(6): 611 - 626

### Abstract

Many new antiepileptic drugs (AEDs) have been developed in the last two decades, contributing to the optimal treatment for childhood epilepsy. The goal of the treatment is to achieve seizure-free without any side effects, that deteriorates the quality of life by causing negative consequences. The new AEDs have not shown better efficacy, but generally seem to be better tolerated, having fewer systemic reactions and better pharmacokinetics than the established AEDs. The new AEDs have a broad spectrum of activities, which offer new opportunities to patients who have not shown any favorable responses to the established ones. There are more choices when trying to select AEDs for epileptic seizures and syndromes. Majority of the new AEDs have more than one action mechanism. AEDs acting selectively through the GABAergic system are tiagabine and vigabatrin; acting by inhibition of voltage-dependent  $\text{Na}^+$  and  $\text{Ca}^{2+}$  channels are lamotrigine, oxcarbazepine and topiramate; and acting by inhibition of glutamate-mediated excitation are felbamate, topiramate. The pharmacokinetic parameters of the new AEDs compared to the established AEDs, new AEDs have improved in terms of longer half-lives, permitting less frequent daily dosing, reduced potential for drug interactions. Considerations in selecting an AEDs are not only dependent on seizure types or syndromes, side effect profile, action mechanism, drug interaction, pharmacokinetic profile, facility of drug initiation, but also on age and sex of patients. Patients with worsened seizure frequency or development of new types of seizure after the introduction of AEDs, should be questioned on the previously diagnosed seizure types or syndromes.

**Keywords:** New antiepileptic drugs; Action of mechanism; Pharmacokinetics/pharmacodynamics; Side effects; Seizure aggravation.

**핵심용어:** 새로운 항간질제; 작용기전; 약동력학/약역동학; 부작용; 발작 악화

### 서론

Lacock (1857)에 의하여 bromide가 간질치료제로 유효함을 처음으로 보고한 후, phenobarbital (1912), phenytoin (1938), ethosuxime (1951), primidione (1954), acetazo-lamide (1954), carbamazepine (1954),

benzodiazepine계인 diazepam (1965)이 등장함으로써 이들이 간질 치료에 중추적인 역할을 하였으며, 그 후 valproate (1967)가 개발되어 정형 결신발작 뿐만 아니라, 광범위(broad spectrum)한 항 간질 효과로 간질 치료의 전반적인 진보를 가져오게 되었다.

일반적으로 이때까지 개발된 항간질제를 기존 혹은 고식

적 항간질제(established or conventional antiepileptic drugs)라고 한다. GABA transaminase 저해제인  $\gamma$ -vinyl GABA (1977)가 개발되었고, 1990년 대를 전후하여 20여 년 간 새로운 항간질제가 10여 개 정도가 개발되어 기존의 약물에 효과가 없었던 환자에게 새로운 치료의 기회를 주게 되었다(Table 1).

새로운 항간질제와 기존 항간질제를 비교하면 기존의 약물은 항간질 작용이 한가지인 반면에(valproate 제외), 새로운 항간질제는 광범위한 기전을 가지고 있으며 간질 발작형 혹은 증후군에 따른 약물 선택의 폭이 넓어져 이상적인 치료를 할 수 있으며, 효과 면에서는 기존의 약물보다 우수하지는 않지만, 약물의 내성, 약동력학적(pharmacokinetics) 특성 및 전신적인 부작용이 기존의 약물보다 개선되었다는 것이다(1).

현재 levetiracetam계의 brivaracetam과 carbamate계 carisbamate 등 여러 개의 항간질제 후보 물질로 임상시험이 진행되고 있으며, carisbamate는 국내에서 임상시험중에 있다.

## 항간질제 개발과 작용과 기전 (Development and Mechanisms of Action of Antiepileptic Drugs)

항간질제의 개발은 임상 전 선별검사(preclinical screening)와 간질발생 기전에 기초(mechanism-based)하여 시행되며, 전자는 항간질 후보 물질에 대해 실험동물 모델을 이용하여 항간질 효과의 유무와 독성만을 평가하는 비기전적(non-mechanistic) 방법이며, 후자는 간질 발생과정의 단계의 특정 부분을 변형 혹은 억제함으로써 항간질 효과를 갖는 약물을 개발하는 방법이다.

### 1. 임상 전 선별검사(Preclinical Screening)

실험동물 모델 중 3가지가 대표적인 것으로, 첫째는 전기

**Table 1.** List of the established and newer antiepileptic drugs

Established drugs	Newer drugs
Carbamazepine (1954)	Felbamate (Carter-Walace, 1993)
Diazepam (1965)	Gabapentin (Pfizer Inc, 1995)
Phenobarbital (1912)	Lamotrigine (GlaxoSmithKline, 1996)
Phenytoin (1938)	Levetiracetam (UCB, 2000)
Primidone (1954)	Oxcarbazepine (Norvatis, 1990)
Valproate (1967)	Pregabalin (Pfizer, 1985)
	Tiagabine (Abbott, 1997)
	Topiramate (Janssen-Ortho, 1996)
	Vigabatrin (not in USA) (Ovation Pharmaceuticals, 1985)
	Zonisamide (Eisai, 1989)

적 자극에 의한 최대 전기 충격(maximal electroshock, MES) 방법으로 부분 혹은 전신성 강직, 간대 발작의 파급의 억제력을 평가하는 방법, 둘째는 화학 물질인 pentylenetetrazol을 이용한 피하(subcutaneous) pentylenetetrazol 주사 방법으로 간대 발작을 억제하고 GABA 수용체의 감수성을 변화시켜 GABA 계통에 영향을 주어 간질의 억제를 평가하는 방법, 셋째는 전기적 kindling 방법으로 변연계(limbic system)에서 발생하는 국소 발작(focal seizures)의 억제를 평가하는 방법이다(Table 2)(2).

기타 정형결신 발작의 모델(극서파 발작), 청각성(audio-genic), 광과민성(photosensitive) 및 전정성(vestibular) 발작 등의 반사 간질과 6 HZ의 저빈도 발작의 동물 모델도 있다.

### 2. 작용기전(Mechanisms-based)에 의한 항간질제 개발

작용기전에 기초한 항간질제 개발을 이해하기 위하여 간질 발생의 기전을 간단히 설명하고자 한다. 발작의 발생은 신경세포의 흥분과 억제의 평형이 깨져 과도하고 이상적인 전기적 흥분에 의하여 발생하는 것으로 이에 대한 기전을 요약하면 다음과 같다.

① 신경세포막의 이온 통로(ion channel)의 이상으로 과도한 신경흥분을 유도하는 경우,  $\text{Na}^+$ 와  $\text{Ca}^{2+}$  통로의 이상으로  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  유입이 증대하여 흥분성을 증대시키거나,  $\text{K}^+$  통로(channel)의 이상으로  $\text{K}^+$ 가 세포 외로 유출이 저하되어 과대한 탈분극으로 발작을 일으킬 수 있으며, ② 흥분성

**Table 2.** Correlation between animal models and proposed mechanisms of action of antiepileptic drugs

Experimental model	Seizures type			Kinds of AEDs		Proposed mechanism of action
	Tonic/clonic	Absence	Partial seizures	New AEDs	Established AEDs	
Maximal electroshock	+	-	-	FBM, GBP, LTG, OXC, TPM, ZNS	CBZ, PHT, VPA, PB	Limit sustained repetitive firing by inhibiting voltage $Na^+$ channels
scPTZ	-	+	-	FBM, GBP, TGB, LTG, TPM	VPA, ESM, PB, BZD	Enhance GABA
Electrical kindling	-	-	+	FBM, GBP, LTG, OXC, VGB, ZNS	CBZ, PHT, VPA, PB, BZD	Multiple

scPTZ, subcutaneous pentylenetetrazole.

**Table 3.** Summary of the principal molecular actions of newer antiepileptic drugs

	CLB	FBM	GBP	LEV	LTG	OXC	TGB	TPM	VGB	ZNS	Established drugs
Inhibits voltage-gated $Na^+$ channels		+	+		+++	+++		++		+++	PHT, VPA, CBZ, PB
Inhibits T-type $Ca^{2+}$ channels										+	EsM, VPA
Inhibits L, N, P, Q type $Ca^{2+}$ channels		+(L)	+(L)		+			+		+	PB, DZP, PHT
Enhance $GABA_A$ -R mediated $Cl^-$ currents	+++	++	++					++			PHT, DZP, PB
Inhibits presynaptic GABA reuptake							+++				
Increase brain GABA inhibiting GABA-Tr									+++		VPA
Inhibits $Ca^{2+}$ current/ NMDA-R		++						++			PB?
Inhibits $Na^+$ current/ AMPA/Kainate-R								+			
Inhibits brain carbonic anhydrase activity											AZM
Increase $K^+$ channels				+		+					DZP
Others (SV2A ligand)				+							

R, receptor; Tr, transaminase; KA, kainate; CAH, carbonic anhydrase; +++, well documented action, major part of AEDs effect; ++, effect probably of clinical significance; +, effect only tentatively.

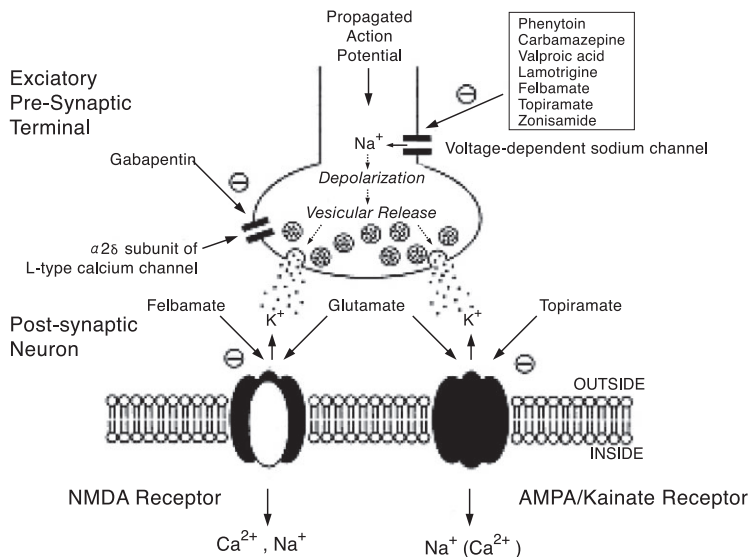
(excitatory) 기구의 항진으로 시냅스 후 수용체(N-methyl-D-aspartate, NMDA와  $\alpha$ -amino-2, 3-dihydro-5-methyl-3-oxo-4-isoxazolepropionic acid, AMPA/kainate receptor)를 활성화시켜 세포 내로  $Ca^{2+}$ 이 유입됨으로써 과대한 탈분극이 발생하며, ③ 억제성(inhibitory) 기구의 감소로  $GABA_A$ 를 통한  $Cl^-$  통로를 열어, 시냅스 전후  $K^+$  통로를 열어 신경세포의 흥분성을 억제시키는 작용을 저해함으로써 발작을 유발할 수 있다. 이런 간질 발작

기전에 기초하여 개발된 항간질제는 다음 3가지로 분류할 수 있다.

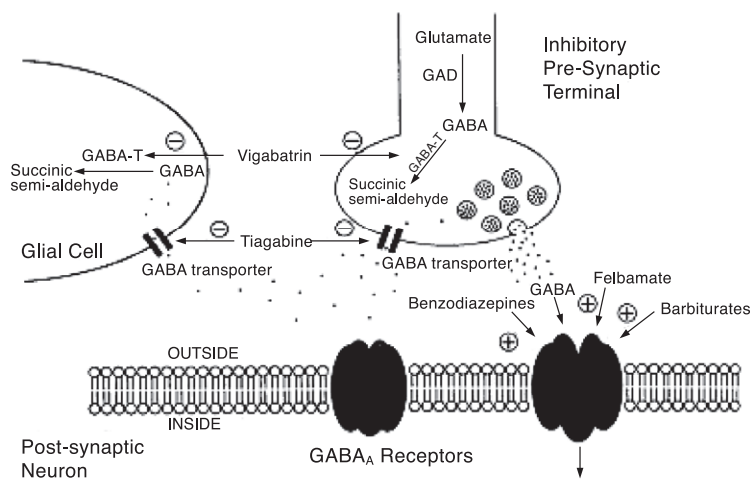
#### (1) 전압-의존성 이온 통로의 억제(Inhibition of voltage-dependent ion channel)하는 항간질제

신경세포의 활동전위(action potential)로 생성되어 신경흥분을 전달하는  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$  이온 통로를 억제함으로써 항간질 작용을 한다.

1)  $Na^+$  이온 통로의 억제:  $Na^+$  통로의 비활동적 상태를



**Figure 1.** An excitatory synapse. the putative major sites of action of various AEDs. MDA: N-methyl-D-aspartate, AMPA: a-amino-3-hydroxy-4-isoxazo-lepropionic acid (2).



**Figure 2.** An inhibitory synapse. the putative major sites of action of various AEDs. GABA:  $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA-T, GABA transaminase, GAD: glutamic acid decarboxylase (2).

연장시키거나, transmembrane current pulse에 의하여 야기되는 sustained, rapid, repetitive firing (SRF)을 억제시켜 항간질작용을 한다. 새로운 항간질제 중 이에 해당되는 것은 felbamate, gabapentin, oxcarbazepine, lamo-

trigine, topiramate, zonisamide 등이며, 기존약물은 Phenytoin과 carbamazepine이다. Valproate나 diazepam을 고용량 사용시에도  $\text{Na}^+$  이온통로의 비 활성화 시간을 연장시켜 간질 중첩증 환자에서 항간질 작용을 한다(Table 3, Figure 1) (2, 3).

2)  $\text{Ca}^{2+}$  이온통로의 억제:  $\text{Ca}^{2+}$  통로는 L, T, N, P, Q type이 있으며, 이들은 전압의 의존성은 물론 통로의 전도도(conductance)가 다르다. 새로운 항간질제 중에는 lamotrigine과 felbamate가 high voltage activated  $\text{Ca}^{2+}$  current를 억제시키며, lamotrigine은 N과 P type  $\text{Ca}^{2+}$  current에, felbamate는 L type  $\text{Ca}^{2+}$  통로에 작용한다. 기존 약물 중에 이에 해당되는 것은 phenytoin과 phenobarbital이며, benzodiazepine는  $\text{Ca}^{2+}$ 의 유입을 감소시켜 시냅스 전 신경전달물질(흥분성)의 유리를 억제시킨다(Table 3, Figure 1) (3, 4).

## (2) GABA를 매개한 억제의 증강 (Enhancement of GABA Mediated Inhibition)

1) 시냅스 후  $\text{GABA}_A$  수용체 억제작용의 증강

$\text{GABA}_A$  수용체에 작용하여 GABA의 억제 작용을 증가시킴으로써,  $\text{Cl}^-$  이온 통로의 opening을 증가시켜 GABA의 효과를 증강시켜 항간질 작용을 하는 것이다. 이에 해당되는 새로운 항간질제는

vigabatrin, tiagabine, gabapentin, topiramate, felbamate, clobazam 등이며, 기존 약물은 phenobarbital과 benzodiazepine이 대표적이다(Table 3, Figure 2) (2, 3).

**Table 4.** Pharmacokinetic parameters of newer and established antiepileptic drugs

	F (%)	Tmax (h)	Vd (L/kg)	Protein binding (%)	T <sub>½</sub> (h)	Tse (d)	Therapeutic range (serum)		Maintenance dose (mg/kg/d)	
							ug/L	umol/L	Infant	Children
Newer AEDs										
CLB	> 90	1~4	3.0	85	20~40	6	20~75	60~250	0.5~1	0.25~0.75
FBM	> 90	2~6	0.75	25	14~23	4	-	-	-	15
GBP	30~60	2~3	0.85	0	5~9	2	-	-	-	30~90
LEV	> 90	1~2		-	6~8	2				20~8
LTG	> 90	1~3	1.0	55	15~60	3~10	-	-	-	2~8
OXC	> 90	-	-	45	10~15	2	8~20	30~80	15~60	20~50
TGB	> 90	1~2	1.4	96	2~9	1~2	-	-		0.1~1 (adult)
TPM	> 90	1~4	0.65	15	12~30	3~5	-	-	2~2	2~10
VGB	80	0.5~2	0.8	-	5~7	2	-	-	80~150	40~80
ZNS	-	2~5	1.5	55	50~70	10~15	-	-	-	5~20
Established AEDs										
CBZ	75~85	4~12	0.8~2	75	20~50	20~30	3~12	12~50	10~40	10~40
CNZ	> 90	1~4	4	85	20~40	6	20~75	60~250	0.1~0.2	0.05~0.5
DZP	> 90	1	1~2	95	36	7	100~700	350~2500		0~0.5
ESM	> 90	1~4	0.65	< 10	30~60	7	40~100	300~700	20~40	15~45
PB	> 90	0.5~4	0.55	45	65~110	15	10~30	4~130	3~5	3~5
PHT			0.7~1.2	74~90	40~60		10~20		5~15	4~7
VPA	> 90	1~8	0.16	70~93	5~15	2	50~100	350~700	20~40	15~60

F: bioavailability, Tmax, time interval ingestion and maximal serum concentration; Vd, volume of distribution,  $T_{1/2}$ , elimination of half-life; Tse, steady-state time.

## 2) GABA 대사에 의한 GABA 상승

VGB는 GABA를 대사하는 GABA transaminase 효소를 억제하여 GABA를 증가시키며, tiagabine은 유리된 GABA의 신경세포 내로 uptake를 억제하며 gabapentin은 작용 기전이 불확실하지만, 특정 부위의 GABA의 turnover에 관여할 것으로 추정되고 있다(Table 3, Figure 2)(2, 3).

## (3) 흥분성 전달의 억제

### (Inhibition of Excitatory Transmission)

신경의 흥분은 주로 glutamate, aspartate 등에 의해 이루어지며, 이들은 3가지의 수용체, 즉 NMDA 수용체, AMPA 수용체, kainate 수용체와 결합하여 흥분성 전달에 관여한다.

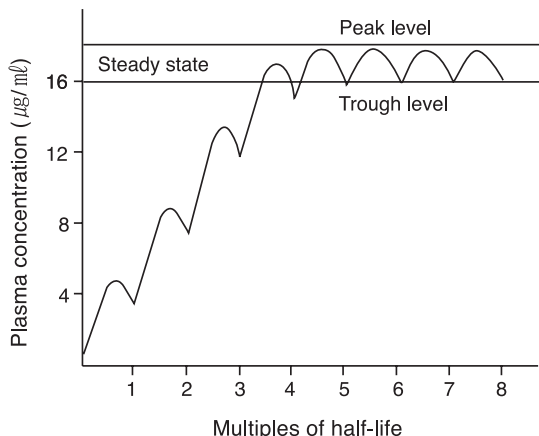
Felbamate는 [ $^3$ H]5, 7-dichlorokyunrenic acid가 NMDA 수용체의 glycine 부위에 결합하는 것을 감소시키거나, NMDA-induced 전류를 감소시켜 통로가 열리는 것을 차단하고 전압 의존성  $Na^+$  전류의 감소시켜 항간질작용

을 한다. Phenobarbital과 benzodiazepine는 glutamate의 흥분작용을 AMPA 수용체에서 차단시키며, valproate는 aspartate의 양을 감소시킨다(Table 4, Figure 2)(2, 3).

## 소아의 약동력과 약역동학 (Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Antiepileptic Drugs in Children)

항간질제를 보다 안전하고 효과적으로 투여하려면 항간질제와 관련된 기초적인 약동력학의 기본원리를 이해하는 것이 중요하다. 특히 발달 과정에 있는 소아는 약물요법이 성인과 다른 점은 물론 개인차가 있기 때문에 정기적인 임상 평가를 통하여 환자의 상태에 따라 개별화하는 것이 중요하다.

약동력학이란, 체내에서 약물이 흡수(absorption), 분포(distribution), 배설(elimination)되는 3가지 기본 과정에서 일어나는 약물의 변화를 말한다. 약역동학이란 표적기관



**Figure 3.** Plasma concentration of a drug following repeated oral drug administration (4) as a function of interval of administration measured as multiples of elimination half-life.

(target organ)에 대한 약물의 작용을 말한다(Table 4)(4, 5). 여기서는 소아에서 항간질제 치료시 고려해야 할 몇 가지의 약동력학 및 약역동학을 간단히 언급하고자 한다.

### 1. 흡수(Absorption)

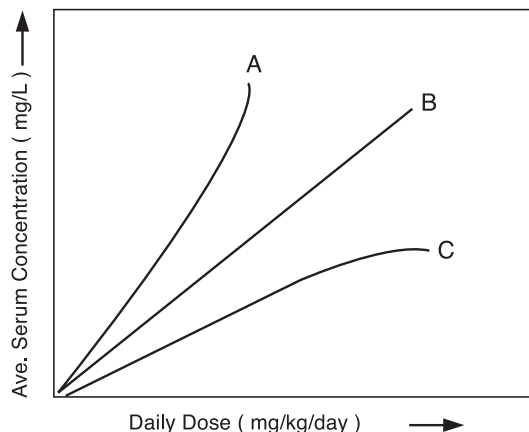
흡수의 약동력학적 지표는 생체 이용률(bioavailability, F)이며, 이는 투여한 약물이 혈중에 도달하는 양을 말한다. 생체 이용률의 단위는 정맥 투여의 경우를 생체 이용률 100% 혹은 1로 기준으로 하여, 다른 경로(경구, 근육 등)로 투여한 경우의 흡수와 비교하여 표시한다.

소아에서는 신생아, 영아·유아 및 소아기에 따라 위배출 시간(gastric emptying time)을 비롯하여 근육에서의 흡수 시간이 다르기 때문에 같은 용량에서도 연령에 따라 치료농도의 도달시간 혹은 독성작용이 출현하는 것이 다를 수 있다.

### 2. 분포(Distribution)와 단백질결합(Protein Binding)

#### (1) 분포용적(Volume distribution, $V_d$ )

약동력학 지표로서 약물이 흡수되어 체내에서 평형을 이룰 때 다른 체액과 여러 조직으로 확산되어 분포하는 것을 말한다. 분포용량이 증가할수록 약물 농도에 도달하기 위하여서는 약물 투여량이 증가한다. 약물의 분포와 전 혈장 약



**Figure 4.** Relationship between serum drug concentration (ordinate) and drug dose (abscissa) for a drug observing (B) first-order kinetics (linear) and (A, C) zero-order kinetics (4) A, PHT, ZNS; B, FBM, ESM, PB, TPM, VPA, OXC, LEV, ZNS; C, LTG, VPA.

물 농도(total plasma drug concentration)에 영향을 주는 인자는 소아와 성인과는 상이하다(신체 구성 성분). 수분은 연령의 증가함에 따라 세포외액이 감소하므로(전 수분 중 세포외액: 신생아, 40%, 생후 1세전후 이후, 25%, 청소년기, 20%정도) 분포용적이 연령이 증가할수록 적어져 수용성 약물 투여량은 적어지며, 체지방의 경우에는 연령과 성별에 따라 달라져, 사춘기에 이르면 여자가 남자보다 체지방량이 급격히 증가함으로 분포 용적이 증가하여 지용성 약의 경우에는 투여량을 증가하여야 한다(4).

#### (2) 단백질결합

대다수의 약물은 혈장 단백질과 결합하고(단위, %), 결합되지 않은 자유형(free)만이 혈액에서 조직으로 확산한다. 약물의 효과는 전체 혈중 농도보다는 자유형 혈중농도가 더 중요함으로 유리 약물농도의 측정이 유용할 때도 있다.

### 3. 배설(Elimination)

약물의 배설의 경로는 소변으로 직접 배설되거나 생체 변화(biotransformation)을 거쳐 소변이나 대변으로 배설된다. 이런 배설의 완급은 약물의 반감기(half life,  $T_{1/2}$ )와 약물 농도의 항정상상태(steady state,  $T_{ss}$ )를 결정하는 데 중요한 역할을 한다.

**Table 5.** Pharmacokinetic interactions between new AEDs and established drugs

		Effects of the addition of													
		FBM	GBP	LEV	LTG	OXC	TPM	TGB	VGB	ZNS	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA
On levels of	FBM	-									↓		↓	↓	↑
	GBP		-	↔							↔			↔	↔
	LEV		↔	-	↔						↔			↔	↔
	LTG	↔		↔	-	↓				↔	↓		↓	↓	↑
	OXC	↔				-					↓		↓	↓	↔
	TPM						-				↓		↓	↓	↔
	TGB							-			↓		↓	↓	↔
	VGB	↔							-		↔		↔		
	ZNS				↔					-	↓		↓	↓	↔
	CBZ	↑ *	↔	↔	↔	↑ *		↔	↑	↑ *	-		↓	↓	↑ *
	ESM										↓	-	↓	↓	↑
	PB	↑	↔		↔	↑		↔	↓	↔	↔		-	↑	↑
	PHT	↑	↔	↔	↔	↑	↑		↓	↔	↑		↔	-	↓
	VPA	↑	↔	↔	↔	↑		↔			↓	↔	↓	↓	-

\* CBZ-epoxide elevated only, CBZ may be decreased. ↔, no significant pharmacokinetic interaction expected; ↓ (↔) or ↑ (↔), (marked) decrease or increase in serum concentrations expected.

### (1) 반감기(Half life)

반감기는 약물의 혈중 농도가 반으로 감소하는데 소요되는 시간을 말하며, 분포용량과 청소율(clearance)에 의하여 결정된다. 반감기에 의하여 약물의 투여회수 등을 결정하는 인자이다.

### (2) 항정상태(Steady state)

항정상태란 약물의 반복투여에 의한 약물의 흡수, 체내 분포, 대사, 배설이 평형을 이루는 상태를 말한다. 항정상태에 도달하는 시기를 결정하는 하는 것은 반감기로, 항정상태에 도달하는 시간은 반감기의 4배의 시간이 소요된 경우는 94%, 5배의 시간이 소요된 경우는 97%에 도달한다(Figure 3). 그러므로 약물 효과를 판정하거나 약물의 변경을 결정은 최소한 반감기의 5배의 시간이 경과한 후 평가하여야 한다(4).

### (3) 생체변환(Biotransformation)

약물 등은 생화학 반응을 거쳐 변형 대사된다. 대사과정은 산화(oxidation), 환원(reduction), 가수분해(hydrolysis)와 접합(conjugation)의 과정이며, Phase I 반응은 이

중 첫 3가지 과정으로, 대부분 간에서 CYP-450계의 촉매에 의하여 대사되며, 신생아기에는 대사가 저하되었다가 사춘기에 이르면 성인에 도달한다. Phase II 반응은 접합반응으로 내인성 기질(glutathione, glucuronic acid, sulfate) 등에 의하여 촉매되어 대사되며, 청소년기 초반에 성인 수준에 도달한다. 기타 신장을 통한 배설은 출생 시 사구체 여과율은 성인의 반 정도이며, 1세 이후에 성인 수준에 도달한다(4).

생체 변환 산물(product)은 대부분 본래의 약보다 비활성되거나, 불활성화된 상태로 변환되지만, oxcarbazepine은 활성 물질인 hydroxycarbazepine으로 변환되어 항 간질효과를 갖거나 독성에 관여한다.

### (4) 직선과 영차 약동력과 요구 용량

#### (Pharmacokinetics and dose requirement)

1) 직선 약동력(First-order kinetics): 대부분 항간질제는 일차 약동력학(linear kinetics, first-order kinetics)을 나타낸다. 이런 약동력학에 속하는 약물은 약물 대사가 효소 계와 관계없을 때 볼 수 있는 약물로, 단위시간에



**Table 6.** The changes of concentration by the interaction between new AEDs and other drugs

	FBM	GBP	LTG	LEV	OXC	TGB	TPM	VGB	ZNS
Antacids	↔	G-1							
Cimetidine		G-2			↔				↔
Cyclosporine					O-1				
Dihydropyrene					?				
Digoxin				↔		↔	T-1		
Ethinyl estradiol	F-1	↔	↔	↔	O-2	↔	T-2	↔	
Haloperidol							T-3		
Macrolides	↔				↔	↔			
Proxyphene					↔				
Ritonavir			L-1						
Sertraline			L-2						
Wafarin	F-2		↔	↔	↔			↔	

↔, no interaction; F-1, decrease in progestin; F-2, increase in wafarin; G-1 and G-2, decrease in GBP; L-1, decrease in LTG; L-2, increase in LTG; O-1, decrease in cyclosporine; O-2, decrease in ethinyl estradiol; T-1, decrease in digoxin; T-2, decrease in ethinyl estradiol; T-3, increase in haloperidol.

소실되는 약물의 양은 약물 농도에 비례하여 일정한 양만이 배설되므로 결국 혈중농도는 용량의 증가에 비례하여 증가한다(Figure 4)(4).

2) 영차약물동태학(Zero-order kinetics, non-linear kinetics): 대부분의 항간질제와는 달리 일부 항간질제는 영차약물역동학의 기전을 갖고 있다. 이 경우는 약물 대사에 효소계가 관여하는 경우이며, 단위 시간 내에 소실되는 약물의 양은 혈중 농도와는 관계없이 일정량만 대사되는 경우이다(Figure 4)(4).

즉 약물의 제거율은 혈중농도가 증가하여도 변화되지 않으며 반감기는 용량의 증가와 함께 길어진다. 예를 들면 phenytoin의 1일 용량을 8 mg/kg 이상 투여할 경우 소량만 증가시켜도 약물의 혈중 농도는 예측 불허의 가파른 곡선으로 약물 농도가 증가하여 약물의 독성 증상이 나타날 수 있다.

#### 4. 기타 약동역학과 관련제 문제들

##### (Other Considerations related to Pharmacokinetics)

##### (1) 자가 유도(Autoinduction)

항간질제 중에는 생체내 변화(biotransformation) 중 자가 유도(autoinduction) 하는 특성을 가진 약물이 있다. 일정 용량의 약물을 투여하면 초기에는 청소율이 저하되어 약

물농도는 증가하였다가, 4~6주에 이르면 청소율이 증가하여 농도가 저하되어 이 때부터 약물농도가 안정된다. 그러므로 약 용량을 소량으로 시작하여 점차로 용량을 증가시키면 이와 같은 문제를 피할 수 있으며, 대표적인 것이 carbamazepine이다.

##### (2) 부하량(Loadng dose)

약물의 혈중 농도를 빨리 치료 농도에 도달하기 위하여 부하 용량으로 투여한다. 부하용량은 1일 유지 용량의 2배이지만, 고용량에 의한 부작용을 최소화하기 위해서 1.5배로 부하 용량으로 투여하며, 부하 용량의 산정은  $\text{dose (mg/kg)} = \text{약물 농도의 기대값}(\mu\text{g/ml}) \times \text{Vd (volume of distribution, l/kg)}$ 이며, 예를 들면 체중 10 kg인 환아에게 phenobarbital ( $\text{Vd}=0.8 \text{ l/kg}$ )을 주사하여 즉시 혈중 농도  $15 \mu\text{g/ml}$ 에 도달하는 데 필요한 부하 용량(LD)은  $15 (\mu\text{g/ml}) \times 0.8 (\text{l/kg}) = 12 \text{ mg/kg}$ 로, phenobarbital 120 mg을 1회 정주하면 된다.

##### (3) 유지 용량과 연령에 따른 변화(Maintenance and age-dependent dose requirement)

소아에서는 연령에 따라 약물이 대사되는 속도의 차이로 약물의 반감기는 신생아 초기를 제외하고는 소아가 성인에 비하여 짧았다가 점차 길어진다.

즉, 신생아의 경우에는 약물의 대사가 느리고 단백질과의



**Table 7.** Risks and adverse effects of antiepileptic drug dherapy

Risks of AED therapy	Risks of Seizures
<b>Systemic Toxicity</b> Side effects and adverse effects (dose related, idiosyncratic) Chronic toxicity Teratogenicity	
<b>Physical injuries</b>	Accidents (drive, bathing, burns) sports injuries (swimming, bicing)
<b>High Cortical functions</b> Cognitive and behavior change	Impairment in postictal state
<b>Psychosocial</b> Need for daily medication Labeling as "epileptic"	Restriction on school/social activities
<b>Economic/Temporal</b> Cost of medication and time	Time lost due to seizure and recovery Discrimination in employment

은 반감기 이상을 넘지 않는 것이 원칙이다. 일반적으로 부작용이나 의학적 순응도 (medical compliance)를 생각하여 약물 반감기 반(0.5 half-life)의 시간 간격으로 투여할 것을 추천한다. 실제로 24시간 또는 그 이상의 반감기를 가진 약물들은 만약 부작용만 없다면 1일 1회 투여할 수 있지만, 소아들은 많은 용량에 잘 견디지 못할 수 있어 소아에서 대개 일 2회 분복해서 투여한다.

### 약물 상호작용 (Interactions between Antiepileptic Drugs)

결합이 감소하여 유효 혈중 농도가 높아지면서 반감기가 길어지며, 영아기에 는 약물의 청소(clearance)율이 증가하면서 반감기는 점차 짧아지고, 그 후에는 다시 반감기가 점차 길어져, 연령에 따른 체중의 증가로 인한 용량 조절은 대부분 불필요하다. 예를 들면 phenobarbital의 경우 혈중 농도 15  $\mu\text{g/ml}$ 를 유지하기 위해서는 4세 미만인 경우는 1일 3.1 mg/kg/day, 4~14세는 2.3 mg/kg/day, 15~40세는 1.75 mg/kg/day, 40세 이상에서는 0.9 mg/kg/day가 필요하다고 한다.

보통의 유지 용량으로 발작이 조절되지 않고, 혈중 농도가 치료 농도 이하일 경우에는 이를 조정하여 유지 용량을 다시 정할 수 있다.

즉 초기 약 용량: 혈중 농도 = 조정 용량: 희망 약물 농도의 공식으로 구할 수 있다. 예를 들면 체중 10 kg인 아이에게 하루에 phenobarbital 3 mg을 경구 투여하였는데 발작이 조절되지 않아서 혈중 농도를 측정해 보니 8  $\mu\text{g/ml}$  이었다. 혈중 농도를 15  $\mu\text{g/ml}$ 로 증가시키기 위한 교정된 유지 용량은 3 mg/kg : 8  $\mu\text{g/ml}$  = 조정 용량(revised): 15  $\mu\text{g/ml}$ 에 의하여 조정 용량은 5.6 mg/kg이 1일 유지 용량이 된다.

#### (4) 약물 투여의 빈도(Frequency of administration)

약물의 치료 농도를 계속 유지하기 위한 투여시간의 간격

항간질제의 상호작용은 약동력학적 상호작용(pharmacodynamic interaction)과 약역동학(pharmacodynamic interaction)이 있다.

#### 1. 약동력학적 상호작용(Pharmacokinetic Interaction)

앞에서 언급한 바와 같이 항간질제가 체내에서 흡수, 체내분포, 대사 및 배설의 3가지 과정의 상호작용으로 약물의 생체이용률(bioavailability), 최고혈중에 도달하는 시간, 분포 용량(volume distribution), 단백질결합비율(protein binding), 반감기, 항정상태에 도달되는 시간, 혈중 약물농도에 관여한다(Table 4)(3).

#### 2. 약역동학적 상호작용(Pharmacodynamic Interaction)

약역동학적 상호작용은 항간질제가 작용부위(수용체나 channel)에 직접 혹은 상호작용으로 약리작용을 저해하거나, 길항 혹은 증강하는 것이다.

여러 항간질제를 병합 투여할 경우 약물간의 상호작용으로 대사에 관여하는 효소를 억제하거나 유도하는 것 이외에 경쟁적으로 단백질 결합하여 어느 한 특정 약물의 유리농도를 증가시키기도 한다. 예를 들면 2가지 약물을 동시에 투여할 경우, 먼저 투여한 약물이 단백질 결합한 부위에 2차로

**Table 8.** Commandments in the pharmacological treatment of epilepsy (7)

- Choose the correct drug for the seizure type or epilepsy syndrome
- Start at low dosage and increase incrementally
- Titrate slowly to allow tolerance to central nervous system side-effects
- Keep the regimen simple with once- or twice-daily dosing, if possible
- Measure drug concentration when seizures are controlled or if control is not readily obtained (if possible)
- Counsel the patient early regarding the implications of the diagnosis and the prophylactic nature of drug therapy
- Try two reasonable monotherapy options before adding a second drug
- When seizures persist, combine the best tolerated first-line drug with one of the newer agents depending on seizure type and mechanism of action
- Simplify dose schedules and drug regimens as much as possible in patients receiving polypharmacy
- Aim for the best seizure control consistent with the optimal quality of life in patients with refractory epilepsy

**Table 9.** Choice of antiepileptic drugs in children according to seizure type

Seizure type	First line	Second line/add-on
Tonic-clonic	LTG, TPM, VPA,	PHT, CBZ, OXC, LEV
Absence	LTG, VPA,	ESM, CLB, ZNS
Myoclonic	VPA,	LTG, TPM, ZNS, CLB, PB
Partial seizures	OXC, CBZ,	GBP, TPM, LTG, ZNS, CLB, PHT, LEV
Unclassifiable	VPA	LTG, TPM, LEV, ZNS

투여한 약물이 경쟁적으로 결합하여 치환(displacement)됨으로써 먼저 결합한 약물을 유리시켜 약물의 독성 증상을 일으킬 수 있다. 따라서 병합 치료가 예기치 않은 치료의 실패나 독성 및 부작용을 나타내는 원인이 되기도 한다. 이러한 약물간의 상호작용은 2차 약을 추가하거나 1가지 약물을 끊을 때에도 발생할 수 있다.

새로운 항간질제 중 felbamate, lamotrigine과 topiramate는 간 효소에 의해 대사되는 Phenobarbital, phenytoin과 carbamazepine과 복합요법할 때 lamotrigine, felbamate와 topiramate의 대사를 증가시켜 혈중 felbamate, lamotrigine와 topiramate의 농도를 저하시킨다. 반면에 효소를 억제하는 valproate와 복합요법시에는 lamotrigine과 felbamate의 청소율을 감소시켜 혈중 농도가 증가된다. Oxcarbazepine은 상호작용이 비교적 적다 (Table 5)(6). 일반 약제와의 새로운 항간질제의 상호작용은 기존의 항간질제보다는 현저하게 없으며, Gabapentin

이 제산제인 maalox 등과 복용하면 생체 이용률이 감소되며, topiramate와 haloperidol을 사용시에는 haloperidol의 농도를 증가시키며, 소아에서 흔히 사용하는 macrolides계 항생제와는 상호작용이 거의 없는 것으로 보고되고 있다 (Table 6)(4, 5).

## 약물 치료 (Treatment of Antiepileptic Drugs)

소아 간질의 치료의 이상적인 목적은 약물의 부작용이나 유해효과 없이 발작을 완전히 조절함으로써 발작으로 인한 생활의 질의 부정적인(인지기능 등) 결과를 감소시키는 것이다.

간질 치료의 시작은 정확하게 간질을 진단하는 것이 가장 중요하다. 약물 치료를 시작하기 전에 여러 유형의 발작성 질환들

을 감별 진단하여, 불필요한 약물 치료로 야기되는 정신적, 사회적 문제점은 물론 약물의 부작용을 피하여야 한다.

### 1. 약물 치료의 시작(Starting AEDs Treatment)

첫 발작만으로 치료를 시작하는 것은 논란의 여지가 있으며, 첫 유발 요인 없는 발작(unprovoked seizure) 후 5년 내 재발률은 31~71% 정도이므로 대부분의 경우에는 약물 치료를 추천하지는 않는다. 그러나 위험인자(뇌의 기저 질환이 있는 경우, 이상 뇌파소견, 확실한 가족력 혹은 청소년 근간대성 간질(juvenile myoclonic epilepsy) 같은 고위험도 간질 증후군)을 갖은 경우와 발작의 재발로 인한 정신사회적 기능(예: 운전, 학교에서의 발작)에 잠재적으로 영향을 줄 것을 염려하여 환자나 환아가 부모가 원하는 경우에는 약물치료를 시작할 수도 있다. 계속 재발되는 발작의 경우에는 대부분 치료를 시작하지만, 발작과 발작 간격이 큰 경우, 충분한 예방으로 피할 수 있는 경우(광과민성 간질, 알

**Table 10.** Summary of Pediatric epilepsy syndromes and treatments\*

Neonatal seizures	Phenobarbital and phenytoin commonly used. Topiramate or levetiracetam
Febrile convulsions	Long-term prophylactic therapy after simple febrile seizures's is not recommended. Families can be advised to have rectal diazepam available for use as needed
Infantile spasms	ACTH, prednisolone, pyridoxine, vigabatrin (tuberous sclerosis), nitrazepam, topiramate, lamotrigine
Lennox-Gastaut	Topiramate and Lamotrigine (may exacerbate myoclonic seizures in some patients) topiramate + low to moderate doses of lamotrigine (considered for synergistic action)
BECTS (rolandic epilepsy)	Carbamazepine, Gabapentin may be first choice because of lack of toxicity compared with carbamazepine.
CJAE	Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine are commonly used; Initial choice may be based on perception of tolerability, potential cognitive effects and systemic toxicity, and urgency of need for rapid control
JME	Valproic acid is currently the drug of choice. there is evidence of effectiveness of lamotrigine as monotherapy and of topiramate as adjunctive therapy
Partial seizures	Carbamazepine or oxcarbazepine considered an acceptable first drug by many, followed by lamotrigine, or topiramate, with choice based on tolerability.
GTC	Strongest evidence favors topiramate among the newer AEDs. showed equivalent efficacy of oxcarbazepine and phenytoin. Lamotrigine was shown to be efficacious for GTC seizures in Lennox-Gastaut syndrome.

\* based on less than class I and class II evidence (5).

BECTS, benign epilepsy of childhood with centrottemporal spikes; CJAE, childhood and juvenile absence epilepsy; JME, juvenile myoclonic epilepsy; GTC, generalized tonic-clonic seizures.

**Table 11.** Efficacy of newer antiepileptic drugs for a particular seizure syndromes (1)

	FBM	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Initial monotherapy			+a?	+a	+a			+a		
Refractory partial seizure	+a	+a	+a	+a	+a	+a	+a	+a	+a	+a
Idiopathic GTC seizures			+a	+a	+a			+a		
absence seizures			+	+						
Myoclonic seiures			+a							
Lennox-Gastaut	+a			+				+		
Infantile spasms									+a	
Progressive myoclonicepilepsies										+
Secondary generalized	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

GTC: genralized tonic-clonic, +, effective, not approved; a: Indication approved by either the US Food and Drug Administration (FDA) or European Medicines Agency (EMA)

코올 금단현상 등), 양성의 경과를 보이는 간질 증후군(예: 양성 로란딕 간질)인 경우는 예외로 생각할 수 있다. 그러므로 약물 치료 전에는 이 환자에서 재발의 기회가 어느 정도 인지? 발작이 재발된 경우 이로 인한 잠재적 부정적인 결과는 무엇인지? 치료 약물에 의한 잠재적인 유해 영향(adverse effect)은 무엇인지를 생각하고 치료를 시작하여야 한다(Table 7)(7, 8).

## 2. 치료의 원칙(Principles of Treatment)

앞에서 언급한 바와 같이 치료에 있어서 가장 중요한 것은 간질을 정확하게 진단하고 발작 형이나 간질 증후군을 규명하여 이에 가장 적합한 약제를 선택하는 것이다. 시작은 단독 요법(monotherapy)이 원칙이며 경우에 따라 복합 요법(combined or polytherapy)을 시도하지만 약물의 독성에 비하여 효과가 더 큰 경우에만 시행한다.

**Table 12.** Comparison of recommendations for treatment of pediatric epilepsy (10)

Seizure type or syndrome	PECS*	ILAE <sup>†</sup>	SIGN <sup>‡</sup>	NICE <sup>§</sup>	FDA approved <sup>  </sup>
Partial-onset	OXC, CBZ	A: OXC B: none C: CBZ, PB, PHT TPM, VPA	PHT, VPA, CBZ LTG, TPM, OXC VGB, CLB	CBZ, VPA, LTG OXC, TPM	PB, PHT, CBZ OXC, TPM
BECTS	OXC, CBZ	A, B: none C: CBZ, VPA	not mentioned	CBZ, OXC, LTG, VPA	None
Childhood absence	ESM	A, B: none C: ESM, LTG, VPA	VPA, ESM, LTG	VPA, ESM,	ESM, VPA
Juvenile myoclonic	VPA, LTG	A, B, C: none	VPA, LTG, TPM	VPA, LTG	TPM
Lennox-Gastaut syndrome	VPA, TPM, LTG	not reviewed	not mentioned	LTG, VPA, TPM	FBM, TPM, LTG
Infantile spasms	VGB, ACTH	not reviewed	not mentioned	VGB, steroid	FBM, TPM, LTG

BECT, BECTS, benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes.

\* Pediatric Expert Consensus survey. Drugs rated as treatment of choice listed

<sup>†</sup> International League Against Epilepsy, Recommendations listed according to levels of evidence supporting the efficacy options. Level A, B, C (French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drug I: treatment of new onset epilepsy. Neurology 2004; 62: 1252-1260)

<sup>‡</sup> SIGN: scottish intercollegiate guideline network. Diagnosis and management of epilepsies in children and young people; A national clinical guideline Edinburgh, SIGN: MArch 2005. (Copies available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>)

<sup>§</sup> National Institute for Clinical Excellence, Technology Appraisal Guidance 79. Newer drugs for epilepsy in children ([www.nice.org/uk/TA079](http://www.nice.org/uk/TA079) guidance) and Clinical guidance 20. The epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, October 2004 ([www.nice.org/uk/CG020](http://www.nice.org/uk/CG020) NICE guideline).

<sup>||</sup> FDA approval for each seizure type or epilepsy syndrome.

여러 유형의 발작이 혼합된 경우에는 각 유형에 적합한 항간질제를 선택하여 복합 투여하지만, 이로 인한 문제점이 있다는 것을 유의하여야 한다. 즉, 약물의 상호작용으로 인하여 약 용량과 혈중 농도와의 관계를 예측하기가 어렵고 약물의 독성이 누적되어 부작용이 발생할 가능성이 많은 것이다. 또한 치료적 혈중 농도의 범위가 달라질 수 있으므로 이를 해석하고 처치하는 데 어려움이 있다. 약물의 효과나 부작용이 어느 약물에 의한 것인가를 구분하기가 어려울 뿐만 아니라 인지 기능의 장애가 단독 치료에 비하여 많은 빈도로 보고되고 있다.

한 가지 약물을 투여하여 일정기간 동안 발작이 조절된 다음 재발하는 경우는 먼저 약물을 추가할 것이 아니라 사용하던 약물의 용량을 증가시켜야 한다. 이런 경우의 대부분은 효소 유도(enzyme induction)에 의하여 혈중 농도가 낮아진 경우가 많아, 추가로 약물을 투여할 경우 효소 유도를 더욱 증가시켜서 두 가지 약물이 모두 치료적 혈중 농도 이하로 저하되어 발작의 빈도가 증가되고 독성 증상도 나타

날 수 있다.

약물의 효과는 약물이 항정 상태에 도달할 때까지 기다린 후 판정하여야 하며, 만약 일차 약물이 전혀 효과가 없을 때에는 처음 약을 비독성 용량으로 유지하고 이차 약물을 추가하는데 이 때 이차 약물은 일차 약물에서와 같이 발작이 조절될 때까지 또는 부작용이 나타날 때까지 증량시킨다(Table 8).

이차 약물이 항정 상태에서 발작을 조절하는 데 효과가 있는 것으로 판단되면 일차 약물은 서서히 감량하여 끊는다. 일반적으로 약물의 감량은 반감기의 5배인 하루 총 용량의 20%씩을 줄이는 것이 원칙이다.

### 3. 약물 선택(Drug Selection)

이상적인 항간질제는 경구 투여로 발작의 악화 없이 효과가 크고 좋은 내성(tolerability)과 최기형성(teratogenicity)이 없으며, 약물의 상호작용이 적고 하루에 한 두번 복용할 수 있는 것으로 가격이 싸거나 가격대비 효과가 큰 것이다. 그러므로 항간질제를 선택할 때에는 이를 고려하여

**Table 13.** Reasons for pseudoresistance to antiepileptic drugs drug therapy

- Wrong diagnosis (syncope, arrhythmia, maligering, underlying brain lesions, pseudoseizures)
- Wrong drugs (inappropriate for seizure type, kinetic/dynamic interactions)
- Wrong dose (too low, side effects preventing dose increase)
- Wrong patient (poor compliance with medication, inappropriate life style-alcohol or drug abuse)

**Table 14.** Combinations of drug reported to be useful in refractory epilepsy

Combination	Indication
VPA + ESM	Generalized absences
CBZ + VPA	Complex partial seizures
VPA + LTG	Partial/generalized seizures
TPM + LTG	Partial/generalized seizures
VGB + LTG	Partial seizures
VGB + TGB	Partial seizures

**Table 15.** Combination therapy according to action mechanisms of antiepileptic drugs

• Na channel blocker + Multiple mechanisms
VPA + CBZ
VPA + LTG
TPM + LTG
TPM + CBZ
• Na channel blocker + GABAergic drugs
VGB + CBZ
TGB + CBZ
VGB + LTG
• GABAergic + Multiple mechanisms
VGB + VPA
VGB + TPM
• Multiple + Multiple
VPA + TPM
GBP + VPA

야 한다(7).

National Institute of Clinical Excellence (2002, 영국)에서 새로운 항간질제의 추천은 다음과 같은 경우로 하였다. 즉 기존 항간질제로 치료가 실패한 경우, 기존 약물이 금기인 경우, 기존약이 일반 약제(예: 피임약 등)와 상호작용이 문제일 경우, 기존약에 대한 내성이 있는 경우, 가임여성에게 기존약이 잠재적인 문제가 있는 경우에 추천하였지만 최근에는 새로운 항간질제를 1차 약으로 선택되는 경우가 증가하고 있다(6).

### (1) 단독요법(Monotherapy)

발작 형의 기준에 의하며 1차 항간질제(first line drug)의 선택하여 치료를 시작하며 이런 1, 2차 선택의 기준이 최

근에 새로운 항간질제의 도입으로 연구자들에 따라 선택 약물이 달라, 여기에서는 이들을 종합하여 변형시켰다(Table 9)(1, 5~7, 9).

단독요법이 의학적 순응도(medical compliance)가 좋을 뿐만 아니라 부작용도 적으며, 가격 면에서도 이점이 있다. 1차 약으로 약 47%에서 발작이 조절되며, 2차 약 시도로 13% 정도 조절되며 약 40%는 난치성으로 이행되어 병합요법이나 수술을 시행하게 되지만(7), 최근에는 새로운 항간질제가 등장함으로써 1차 약에 대한 조절률은 더욱 높을 것으로 생각된다.

근거 중심(evidence-based)의 class I 과 II의 연구에서 Level A와 B의 rating에 의한 발작형이나 간질 증후군에 따른 약물의 선택은 새로운 항간질제가 1차 약물로 선택하는 것이 증가하고 있으며, 전신 강직 간대 발작에 topiramate가 강력하게 추천되고 있다(Table 10)(5, 9, 10).

미국의 FDA (US Food and Drug administration)이나 EMEA (European Medicines Agency)에서 인정된 간질 증후군의 약물의 효과는 대부분의 불응성(refractory) 간질에는 새로운 항간질제가 추천되고 있다(Table 11)(1). 최근 미국신경학회(American Academy of Neurology, AAN)의 지침에 의하면 lamotrigine은 결신발작에, oxcarbazepine은 4세 이상의 소아에서 부분 발작에, topiramate는 10세 이상의 부분 혹은 전신 강직 간대 발작에 단독요법으로 추천하고 있다. 또한 불응성 부분 간질(불응성 간질의 정의: 일반적으로 3~4개의 항간질약으로 치료를 실패한 경우)에 단독요법으로 oxcarbazepine, topiramate, lamotrigine이 유효하며 topiramate는 불응성 전신 발작에 유효하다는 보고도 있다(10). 최근에는 증후성(symptomatic) 전신 강직 간대 와 근간대성 발작에 valproate를 1차 항간질제로 추천하지만, topiramate나 lamotrigine도 단독 치료 약물로 고려된다고 하였다. 최근에 발표된 항간질제의

**Table 16.** Idiosyncratic reactions and long term side effects of the new antiepileptic drugs

Drugs	Principal side effect	Serious adverse effects
Clobazam	sedation, dizziness, irritability, depression, disinhibition	
Felbamate	anorexia, GI symptoms, Irritability, insomnia, nausea, headache,	aplastic anemia, hepatic failure
Gabapentin	weight gain, behavioral changes, GI upset	
Lamotrigine	somnolence, fatigue, ataxia, dizziness, headache, tremor, vomiting, insomnia	allergic-toxic reaction, (Stevens-Johnson syndrome)
Levetiracetam	Rash, dizziness, tremor, ataxia, GI upset,	
Oxcarbazepine	behavioral changes, psychosis, tremor, allergy, sedation	
Tiagabine	rash, hyponatremia, weakness, rash, dizziness, diplopia, ataxia, headache, confusion, dizziness, GI upset, anorexia	weakness
Topiramate	stupor or spike wave stupor	
Vigabatrin	Cognitive disturbance, renal stones, paresthesia, glaucoma, tremor, hypohidrosis headache, fatigue, GI upset, renal calculi	weight loss, language dysfunction
Zonisamide	depression, psychosis, depression, weight gain, tremor, behavioral change, sedation, weight gain, GI upset, psychosis	Irreversible visual field defects,
	fatigue, paresthesia, renal stones, somnolence, headache, dizziness	weight loss, photosensitivity

**Table 17.** Suggested mechanisms for an antiepileptic drug-induced seizure aggravation (11)

Clinical circumstances and mechanisms and AED-induced seizure aggravation
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paradoxical intoxication (chronic dose-related or acute idiosyncratic)</li> <li>• Paradoxical reaction</li> <li>• Inappropriate drug choice/increased epileptiform discharges</li> <li>• AED-induced encephalopathy</li> </ul>
Mechanisms underlying seizure aggravation/specific drug effect
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased GABA-mediated transmission (vigabatrin, tiagabine, gabapentin)</li> <li>• Blockade of voltage-gated sodium channels</li> <li>• Secondary loss of efficacy due to tolerance</li> <li>• Mixed seizure disorders with multiple seizure types</li> </ul>

기전이 같은 약을 선택하는 것이 원칙이며, 과거의 사용한 약물 중 효과가 있었던 약물, 가능한 치료 효과가 크다고 알려지고, 약동태학적 상호작용이 적은 약을 선택하여야 한다. 또한 가격대 효과가 좋은 약물을 선택한다(Table 14, 15)(1, 5~7, 9).

AAN의 치료 지침에 의하면 불응성 간질에 gabapentin, lamotrigine, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, levetiracetam과 zonisamide를 부가요법(add-on)으로 추천하고 있다(11).

선택의 지침들을 비교하면 AAN의 추천과 일치하는 부분이 많다(Table 12)(10).

## (2) 복합요법(Combined therapy or polytherapy)

단독 약물로 최대 용량으로 충분한 기간 동안 투여하여도 발작이 소실되지 않거나, 약물의 부작용이 심한 경우 대체 단독(alternative monotherapy)요법이나 복합요법을 한다. 조절이 안된 경우에 조절의 실패가 다른 요인들에 의한 것이 아닌가도 생각하여야 한다(Table 13)(7).

복합요법에 있어서 효과를 극대화시키는 합리적인 약물의 선택은 한 가지 이상의 발작형인 경우에는 작용기전이 서로 다른 약을 선택하고, 하나의 발작형인 경우에는 작용

## 부작용과 유해 반응 (Side Effects and Adverse Reactions)

항간질제의 부작용은 일반적으로 약물의 농도와 비례하는 용량 의존성(dose dependent)과 용량과는 관계가 적은 비의존성(dose independent)인 특이 유해 반응(idiosyncratic adverse reactions) 등 2가지 양식에 의하여 발생한다. 용량 의존성인 경우는 주로 중추 신경계 증상으로 정도는 미약하여 감량하면 부작용은 감소한다. 특이 유해 효과인



**Table 18.** AED-induced aggravation of seizures or epileptic syndromes (11)

	GBP	LTG	OXC	TGB	VGB	BZP	CBZ	PHT	VPA
Absence	+		+	+	++		+++	+++	+
Myoclonic	+	+	+		+		+++	+++	
JME		+	+				++	++	
LGS/MAE	+	+	+		++	++	++	++	
BECTS		+			+		++		+
SMEI/ESES		++					+		
LKS/ESES							+	+	

+, limited; ++, moderate; +++, significant.

JME, juvenile myoclonic epilepsy; LGS, Lennox-Gastaut syndrome; MAE, myoclonic astatic epilepsy; BECTS, benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes; SMEI, severe myoclonic epilepsy of infancy; LKS, Landau-Kleffner syndrome; ESES, electrical status epilepticus of sleep.

경우는 용량과는 무관하여 발생하므로 약물 투여를 중지하여야 한다(Table 16). 일반적으로 항간질제는 혈중 치료 농도의 상한의 1.5배 이상이면 중독 증상이 발생하며, 이런 경우에는 주로 중추신경계의 억제 양상의 부작용이 발생한다.

부작용의 발견과 예방은 부작용이 의심되면 즉시 혈중 농도를 측정하고, 일반적으로는 치료시작 1개월 후에 시행하며, 정기적으로 시행함으로써 가능하다(5, 6).

pine은 저나트륨증(hyponatremia), tiagabine은 극과 혼미(spike wave stupor), topiramate는 저한중(hypohidrosis), 신 결석, 체중감소, zonisamide도 신 결석, vigabatrin은 비가역적인 시야 결손이 나타난다(5, 6).

## 항간질약에 의한 발작 악화 (Seizures Aggravation by Antiepileptic Drugs)

### 1. 급성 중독(Acute Intoxication)

과량투여로 인한 중독 혈중 농도에 의한 중추신경계의 증상으로서 안구진탕, 어지러움, 복시, 실조성 보행, 졸리움 등이 대표적이다. 모든 항간질제는 치료 용량에서도 인지기능의 저하나 행동 장애를 유발할 수 있으며, 특히 복합요법(polytherapy)시 더 잘 나타난다. 유전적 요인에 의한 것은 통상의 투여량으로도 혈중 농도가 비정상적으로 높아지면서 중독 증상이 나타나기도 하는데, 이에 관여하는 유전자는 P450의 유전적 다형성(CYP1A2, CYP2A9) 등으로 추정된다.

### 2. 특이 반응 및 만성중독

#### (Idiosyncratic Reaction and Chronic Toxicity)

투여량 이외에 개개인의 소인이나 투여기간과 관련하여 나타나기도 한다. 피부 증상, 간, 조혈기관의 장애, 면역 이상, 골 대사 이상 등이다. Lamotrigine과 carbamazepine은 약진(drug rash)이 약물 투여 후 1~2주 내 출현하는 경우가 많고, 특히 valproate와 병용시 출현빈도가 높으며 심하면 Stevens-Johnson 증후군이 나타난다. Oxcarbazepine

발작형 등을 고려하여 선택한 항간질제가 역설적으로 기존의 발작을 악화 혹은 빈도를 증가시키거나, 새로운 발작형을 유도하거나 간질 중첩증 등이 나타나는 경우가 있다. 발작 악화의 발생기전은 잘 알려져 있지는 않지만, 특이(idiosyncratic)한 약동력학적 특성으로 생각된다.

원인을 2가지로 대별하면, 항간질제에 의해 유도(AED-induced)되는 것과 약물의 특이 반응의 기전에 의한 것이 있다. 전자에는 용량과 관계된 혹은 급성 특이 약물 반응에 의한 역설적인 중독에 의한 것, 역설적인 반응(paradoxical reaction)으로 환자에게 유효한 약물이고, 약물의 농도가 정상임에도 불구하고 발작이 악화 혹은 새로운 발작형을 유도하는 것, 약물 선택이 적당치 못한 경우로 결신 발작에 oxcarbazepine, vigabatrin, carbamazepine, phenobarbital 등을 선택한 경우와 약물에 의한 뇌병증으로 고용량의 valproate 단독 치료시나 복합 치료시에 발작이 악화 되는 것이 이에 해당된다. 후자는 vigabatrin, tiagabine과 gabapentin은 GABA가 매개하는 전달의 증가에 의한 것,



#### List of abbreviations

ACTH	adrenocorticotrophic hormone,	AEDs	antiepileptic drugs
AZM	acetazolamide	BZD	benzodiazepine;
CBZ	carbamazepine	CLB	clobazam
CNZ	clonazepam	DZP	diazepam
ESM	ethosuximide	FBM	Felbamate
GABA	Y-aminobutyric acid	GBP	Gabapentin
LEV	Levetiracetam	LTG	Lamotrigine
OXC	oxcarbazepine	PB	phenobarbital
PHT	phenytoin	PTZ	pentylenetetrazol
TGB	Tiagabine	TPM	topiramate
VGB	vigabatrin	VPA	valproic acid
ZNS	Zonisamide		

lamotrigine과 carbamazepine 등은 전압-의존  $\text{Na}^+$  통로의 억제에 의한 것, 약제의 내성에 의한 효과의 소실과 다양한 발작형을 가진 혼합된 발작인 경우가 이에 해당된다 (Table 17, 18)(11).

#### 참고문헌

- Ben-Menachem E. Strategy for utilization of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2008; 21: 167-172.
- Rho JM, Sanker R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia* 1999; 40: 1471-1483.
- Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 (S6): S4-S11.
- Bourgeois BFD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiepileptic drugs. In: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy. practice & practice*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001: 729-757.
- French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, Theodore WH, Bazil C, Stern J, Schachter SC, Bergen D, Hirtz D, Montouris GD, Nespeca M, Gidal B, Marks WJ Jr, Turk WR, Fischer JH, Bourgeois B, Wilner A, Faught RE Jr, Sachdeo RC, Beydoun A, Glauser TA. Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. American Epilepsy Society. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1252-1260.
- Beyenburg S, Bauer J, Reuber M. New drugs for treatment of epilepsy: a practical approach. *Postgrad Med J* 2004; 80: 581-587.
- Brodie MJ, Schachter SC, Kwan P. *Fast Facts: Epilepsy*. 3rd ed. Oxford: Health Press, 2005.
- O'Dell C, Shinnar S. Initiation and discontinuation of antiepileptic drugs. *Neurol Clin* 2001; 19: 289-311.
- Sankar R. Initial treatment of epilepsy with antiepileptic drugs; Pediatric issues. *Neurology* 2004; 63 (S4): S30-S39.
- Wolfing AA. Monotherapy in children and infants. *Neurology* 2007; 69 (S3): 17-22.
- Sazgar M, Bourgeois BFD. Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2005; 33: 227-234.



#### Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 1990년 이후에 개발된 새로운 항간질제에 대해 소아 간질 치료의 관점에서 기술하고 있다. 항간질제의 개발, 작용기전 및 약물치료 방법 등에 대한 체계적 기술을 통해 신경계 이외의 질환을 다루는 의료진에게도 항간질제에 대한 이해를 용이하게 하는 논문이다. 본 논문에서 다루는 항간질제들은 기존의 약제들에 비해 효과 및 효용성은 우월하지 않을지라도 약물상호작용이 적고, 유해반응이나 부작용이 적어서 실제 임상에서 그 사용이 점차 증가하고 있다. 그러나 일부 약제들은 발작을 역설적으로 악화시킬 수 있으며, 소아의 인지 기능이나 행동 및 정서에 영향을 끼칠 수 있음을 유의해야 한다. 또한 장기간에 걸친 약제의 효과와 부작용에 대해서 아직 완전하게 규명되지는 않은 상태를 고려하여야 한다.

[정리: 편집위원회]