Review Article

pISSN 1738-6217 • eISSN 2765-6608

J Korean Stereotact Neurosurg 2021;17(2):83-91
<https://doi.org/10.52662/jksfn.2021.00115>

Received: September 6, 2021

Revised: September 25, 2021

Accepted: September 27, 2021

Address for correspondence:

Yong-sook Park, MD
Department of Neurosurgery, Chung-Ang
University Hospital, 102 Heukseok-ro,
Dongjak-gu, Seoul 06973, Korea
Tel: +82-2-6299-1610
Fax: +82-2-6299-2064
E-mail: cuttage@cau.ac.kr
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1152-6844>

© 2021 The Korean Society of Stereotactic and
Functional Neurosurgery

© This is an Open Access article distributed under the
terms of the Creative Commons Attribution Non-
Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted
non-commercial use, distribution, and reproduc-
tion in any medium, provided the original work is
properly cited.

새로운 항경련제의 사용과 부작용, 상호작용

장주성, 박용숙

중앙대학교병원 신경외과

New antiepileptic drugs: usage, adverse effects, and interactions

Ju-Sung Jang, MD, Yong-sook Park, MD

Department of Neurosurgery, Chung-Ang University Hospital, Seoul, Korea

Valproic acid, phenytoin, carbamazepine, primidone, and ethosuximide are older antiepileptic drugs that have long been in use. However, many new drugs have been developed, and many clinicians often find it difficult to select appropriate drugs. We reviewed the usage, adverse effects, and interactions of new antiepileptic drugs, referring to the 2018 guideline of the American Association of Neurology. Lamotrigine should be considered for monotherapy in patients with new-onset focal epilepsy. For new-onset generalized epilepsy, valproic acid is still the first-line treatment. Pregabalin and perampanel are effective as adjuvant therapy for refractory adult focal epilepsy. Lamotrigine and levetiracetam should be considered as adjuvant therapy for generalized refractory epilepsy. Lamotrigine and levetiracetam are relatively safe for use during pregnancy. Gabapentin, pregabalin, lamotrigine, topiramate, levetiracetam, zonisamide, lacosamide, perampanel, rufinamide, eslicarbazepine acetate, and clobazam all have different indications for usage and adverse effects. Treatment must be individualized by selecting appropriate drugs according to patients' risk of complications.

KEY WORDS: Anticonvulsants, Epilepsy, Adverse effects, Pharmacology

서론

발작(seizure)은 뇌의 신경세포들이 비정상적으로 과잉 또는 동시 흥분되어 일어나는 일시적인 징후와 증상이다. 뇌전증(epilepsy)은 이러한 발작이 지속적인 경향을 보이는 질환을 말한다. 뇌전증은 연간 10만 명 중 50명이 진단되며 전 세계 인구의 0.5-1%의 유병률을 보인다[1].

Valproic acid, phenytoin, carbamazepine, pirimidone, ethosuximide 등은 오래 전부터 개발되어 사용되었고 현재까지 많은 임상들이 사용하고 있다. Valproic acid는 여전히 전신뇌전증에서 일차 약제로 사용되고 있으며, phenytoin은 부분 발작, 전신발작 모두에서 사용되는 넓은 스펙트럼의 약제로 사용되고 있고, carbamazepine도 부분발작에서 단독요법으로 사용되고 있다. 이후 새롭게 다양한 항경련제들이 개발되었고, 신경과, 신경외과 임상들은 약제 선택에 있어 고민을 하게 되는 경우가 많다.

American Association of Neurology (AAN)는 2018년 2, 3세대 항경련제들의 사용에 대한 개정된 가이드라인을 발표하였다[2,3]. 본 리뷰에서는 valproic acid,

phenytoin, carbamazepine, pirimidone, ethosuximide 등의 초기 약제에 대하여는 이미 널리 약제 사용에 대한 정보가 알려져 있기 때문에 1980년대 이후에 출시된 새로운 항경련제(new drugs)에 대하여 AAN의 가이드라인을 참고하여 각 약제의 특성, 부작용, 상호작용을 정리하였으며, 끝으로 임신부의 항경련제 사용에 대한 최근의 보고를 소개하려고 한다.

Gabapentin (뉴론틴, 가바펜틴) and pregabalin (리리카, 가바뉴로, 카발린, 프레가발린)

Gabapentin은 부분경련 치료의 보조요법으로 미국에서 1993년에 승인되었다. 이후 40여 개국에서 뇌전증의 단독요법으로 승인되었다. Gabapentin은 난치성 부분발작과 중심측두엽 극파를 동반한 소아 양성 뇌전증에서 효과가 있다.

Saetre 등[4]의 연구에 따르면, 60세 이상에서 새롭게 발생한 부분 뇌전증 환자에서 gabapentin은 속효성 carbamazepine만큼의 효과가 있을 수 있고, 내약성(tolerability)은 더 좋았다. 다만 carbamazepine을 대체하기엔 현재 근거가 부족하다.

Pregabalin은 gabapentin과 유사하나 생체이용도가 더 높다. 이차적으로 전신화되는 부분발작에 대한 치료로 승인되었으나 pregabalin과 gabapentin 두 항경련제는 현재 뇌전증보다는 통증치료에 더 자주 사용된다.

속효성 pregabalin은 난치성 부분뇌전증의 보조요법으로 효과적이며, 효과와 부작용은 용량이 높을수록 증가한다[5-8]. 반면 지속형 pregabalin은 효과가 없었다. 2018년 개정된 AAN 가이드라인에서는 난치성 부분뇌전증의 보조요법으로 속효성 pregabalin을 level A로 강하게 권고하였다[3].

Kwan 등[9]의 연구에 따르면 새롭게 발생한 부분뇌전증의 단독치료로서 pregabalin이 lamotrigine보다 효과가 떨어진다고 보고하였다. 다만 이 연구에서의 pregabalin의 용량(150 mg/day)은 뇌전증 환자에서 쓰는 일반적인 용량보다 낮았다.

부작용

흔한 부작용에는 졸림, 어지러움, 구강건조, 말단부종, 시야 흐림이 있다. 약간의 체중증가와 소아의 행동에 부정적인 영향을 주는 것이 보고되었다.

용법, 약동학 및 상호작용

Gabapentin의 초기용량은 하루 900-1,800 mg (30 mg/kg/day)이다. 3,600 mg/day까지 증량 가능하며 하루 3회로 나누어 투여해야 한다. Pregabalin의 일반적인 성인 용량은 첫 주에 150 mg/day, 두 번째 주에 300 mg/day, 세 번째 주에 450 mg/day까지 증량하고 이후 600 mg/day로 증량한다.

Gabapentin과 pregabalin은 다른 항경련제들과는 달리 전적으로

로 신장으로만 배설되고 단백질결합을 하지 않는다. 따라서 약물의 청소율은 크레아티닌 청소율과 비례하고 약물상호작용이 없다.

Lamotrigine (라믹탈)

Lamotrigine은 부분발작, 전신강직간대발작, 그리고 Lennox-Gastaut 증후군과 관련된 전신발작의 보조치료로 사용된다. 또한 결신발작과 청소년 근간대 뇌전증에 효과가 있다.

Lamotrigine은 새롭게 발생한 부분뇌전증과 분류되지 않은 전신강직간대발작의 단독치료로 고려한다[9-12]. 2018 AAN 가이드라인에서는 level B로 권고하고 있다. 2, 3세대 항경련제 중 새롭게 진단된 부분뇌전증의 단독치료로서 level A인 약제는 없으며, level B도 lamotrigine이 유일하다[2]. 난치성 전신뇌전증의 경우에도 lamotrigine을 보조치료로 추가할 수 있다 [13].

Marson 등[14]은 소아와 성인에서 새롭게 진단된 특발성 전신뇌전증이나 미분류 전신강직간대발작에 대해 lamotrigine, topiramate를 valproic acid와 비교연구하였다. Lamotrigine은 효과가 상대적으로 낮고, topiramate는 부작용으로 인한 내약성이 상대적으로 낮아 valproate가 여전히 일차 약제이다. 다만 임상적으로 각각의 부작용이나 임신 등의 상황을 고려하여 lamotrigine이나 topiramate 사용을 고려할 수 있다.

소아의 결신뇌전증에 대해서는 lamotrigine이 ethosuximide와 valproic acid보다 효과가 떨어질 수 있다[15]. 따라서 ethosuximide와 valproic acid를 먼저 고려해야 하나 ethosuximide는 전신강직간대발작이 없는 결신뇌전증에서만 사용해야 하고, valproic acid는 주의력 결핍이 나타날 수 있어 임상적인 상황을 고려해야 한다.

Lamotrigine은 골밀도, 호르몬농도에 대한 영향이 적고, 임신중 복용하였을 때 태아기형의 위험이 상대적으로 낮아 여성에게 중요한 항경련제이다.

부작용

가장 흔한 부작용은 어지러움, 구역감, 두통이다. 주의를 기울여야 할 부작용으로는 Steven-Johnson 증후군과 같은 심한 발진이 있으며, 주로 처음부터 고용량으로 시작하거나 용량을 빠르게 증량하는 경우에 흔하게 발생한다[16]. Valproic acid와 lamotrigine을 병용할 경우 lamotrigine 농도가 높아지게 되어 심각한 발진이 잘 발생할 수 있다. 또한 carbamazepine과 phenytoin에 알레르기 반응이 있는 환자의 경우 발진이 발생할 가능성이 더 높다.

이런 부작용과는 별개로 lamotrigine은 여러 긍정적인 효과들을 가지고 있다. 기분을 개선하고 다른 항경련제가 일으키는 기분저하의 부작용을 예방하는 등 정신적으로 긍정적인 효과를 나타낸다[17].

용법, 약동학 및 상호작용

일반적으로 처음 2주는 25 mg/day로 시작하며, 하루 평균 용량은

200–400 mg이다. 1–2주 간격으로 용량을 서서히 올리는 것이 중요하다. 그렇지 않으면 Steven-Johnson 증후군을 포함한 심각한 발진이 발생할 수 있다.

Lamotrigine은 간에서 glucuronic acid와 결합되어 대사되며, 투여량의 90%는 신장으로 배설된다. 약 55%는 혈중 단백질과 결합한다. 반감기는 12–14시간으로 긴 편으로, 하루 두 번 투여할 수 있다. Valproic acid와 병용했을 때 반감기는 60시간까지 증가하는 반면 효소유도 항경련제와 함께 사용하면 혈중농도가 현저히 감소한다.

Topiramate (토파맥스, 큐덱시)

Topiramate는 처음에는 부분발작과 이차적 전신발작의 보조요법으로 승인되었고, 점차 일차적 전신강직간대발작, Lennox-Gastaut 증후군과 관련된 다양한 발작들에 대해서도 승인되었다.

지속형 topiramate는 성인의 난치성 부분뇌전증의 보조요법으로 효과가 있을 수 있다[18]. 2018년 AAN 가이드라인에서 lacosamide, eslicarbazine과 함께 level B로 권고하였다[3].

Ramsay 등[19]은 새롭게 진단된 뇌전증에 대한 단독치료로 topiramate가 phenytoin에 비해 비열등하지 않다는 결과를 보여주었다. 하지만 28일간의 단기간 연구로, 두 약제가 동일한 효과를 나타낸다고 하기는 힘들다. 또한 부분뇌전증의 단독치료로서도 topiramate의 효과는 carbamazepine에 비교할 만큼의 근거가 부족하다. Marson 등[14]은 lamotrigine, gabapentin, topiramate와 carbamazepine을 비교연구하였는데, topiramate가 나머지 3개 약제에 비해 우위를 보이지 못했으며, 부작용으로 인한 약제중단은 gabapentin과 lamotrigine보다 많았다.

부작용

졸립, 집중력 저하, 혼란, 언어기억 및 낱말찾기 장애 등을 보일 수 있고 용량을 조금씩 증량하면 부작용을 최소화할 수 있다. 또 다른 부작용으로는 식욕저하, 체중감소, 신장결석, 대사성산증, 소아의 팍팍소증 등이 있다.

용법, 약동학 및 상호작용

초기용량은 25–50 mg/day (0.5–1.0 mg/kg/day)로 시작하고, 1주 간격으로 점차 증량하여 200–400 mg/day까지 도달하게 한다.

Topiramate의 대사와 배설은 cytochrome P450 유도 약물들에 의해 증가하고, 신장을 통해 제거된다. 19–23시간의 상대적으로 긴 반감기를 가지고 있다. 흡수 속도가 빨라 하루 100–400 mg 복용 시 1–4시간 내에 최고 혈중농도에 도달한다. Topiramate는 하루 200 mg 이상 복용 시 경구피임제의 효과를 떨어뜨릴 수 있다.

Levetiracetam (케프라, 에필라탐, 레비티람)

Levetiracetam은 부분발작에 대한 보조치료로서 2000년에 미국에서 승인되었다. 현재 부분발작 및 이차성 전신발작, 일차성 전신강직간대발작, 청소년 근간대 뇌전증에서의 근간대 발작에서 사용된다.

난치성 강직간대발작과 난치성 청소년 근간대 뇌전증에서 levetiracetam을 보조요법으로 고려해야 한다[20,21]. 해당치료를 AAN 가이드라인에서 level B로 권고하고 있다. 또한 levetiracetam은 1개월–16세 소아의 난치성 부분뇌전증에서 보조요법으로 level B로 권고하고 있다.

Brodie 등[22]의 연구에 따르면 새롭게 발생한 부분뇌전증의 단독치료로서 levetiracetam은 지속형 carbamazepine만큼의 효과를 보였고, 부작용의 빈도도 비슷했다. Levetiracetam에서는 우울, 불면이 상대적으로 자주 나타난 반면, 지속형 carbamazepine에서는 요통과 체중증가가 더 자주 나타났다(level C).

Trinka 등[23]은 16세 이상의 환자에서 새롭게 진단된 전신뇌전증과 미분류 전신강직간대발작의 단독치료로서 지속형 valproic acid와 지속형 carbamazepine에 비해 비열등한 것으로 보고했으나 levetiracetam으로 대체할 근거가 충분하지는 않다.

부작용

Levetiracetam은 생명을 위협하는 부작용은 적다. 흔한 부작용은 졸림, 어지러움이며, 그 외에 정서불안, 우울, 불안, 초조, 적대감, 공격성 등의 행동 이상을 보일 수 있다. 알레르기 반응은 거의 일으키지 않는다.

용량, 약동학 및 상호작용

일반적으로 초기용량으로 성인에서 250–500 mg을 하루 두 번 투여하고, 소아에서는 20 mg/kg/day로 시작한다. 유지용량은 성인은 하루 1,000–3,000 mg, 소아는 30–40 mg/kg/day이다. 경구복용 외에 정맥주사로도 사용 가능하다.

Levetiracetam은 안정적인 약물이다. 선형적인 약동학적 특성을 보이며 단백질결합을 하지 않는다. 약제의 대사부산물도 약리학적으로 활동적이지 않으며 신장으로 배설된다. 흡수가 빨라서 경구투여 후 1시간 내에 혈중 최고농도에 도달한다. 반감기는 6–8시간이므로 약제는 보통 하루 두 번 투여한다. 일반적으로 초기용량으로 성인에서 250–500 mg을 하루 두 번 투여하고, 소아에서는 20 mg/kg/day로 시작한다. 유지용량은 성인은 하루 1,000–3,000 mg, 소아는 30–40 mg/kg/day이다.

Zonisamide (엑세그란)

Zonisamide는 미국에서 2000년에 승인되었다. Zonisamide는 부분발작 및 이차성 전신발작, 일차성 전신강직간대발작, Lennox-Gastaut 증후군, 청소년 근간대 뇌전증, 결신발작, 영아 연축,

근간대 불안정 뇌전증(Doose 증후군), 그리고 진행성 근간대 뇌전증에 효과가 있다.

Zonisamide는 6-17세 소아의 난치성 부분뇌전증의 보조치료로서 고려해야 한다(level B) [3].

Baulac 등[24]의 연구에 따르면, zonisamide는 새롭게 진단된 부분뇌전증에서 지속형 carbamazepine만큼의 효과가 있고 부작용은 비슷했다. 두 항경련제 모두 두통, 어지럼증, 졸립 증상이 가장 흔한 부작용이었고, zonisamide에서는 식욕저하와 체중감소가, 지속형 carbamazepine에서는 어지러움이 더 흔했다. AAN 가이드라인에서는 zonisamide는 새롭게 진단된 부분뇌전증의 단독요법으로 level C로 권고하였다[2].

부작용

Zonisamide는 기면, 피로, 운동실조, 정신운동 완서증, 행동 혹은 정신적 교란, 식욕부진, 체중감소 등을 일으킬 수 있다. Zonisamide는 sulfonamide 유도체 계열 약제로 알레르기 반응을 일으킬 수 있어 sulfonamide에 과민반응을 일으키는 환자에서는 사용을 피해야 한다. 이외에 topiramate와 비슷하게 대사성산증, 땀감소증, 신장결석, 이상감각 등이 나타날 수 있다.

용법, 약동학 및 상호작용

초기 권장용량은 성인에서 하루 100 mg, 소아에서 1.0-2.0 mg/kg/day이다. 성인에서 100-400 mg/day까지 점차 증량한다.

반감기는 50-69시간으로 하루에 한 번 투여하고 간에서 대사된다. 경구투여 후 2-5시간 내에 최고 혈중농도에 도달한다. 선형적인 약동학적 특성이 있으며 50% 이상의 단백결합을 보인다. Zonisamide는 다른 항경련제에는 영향을 주지 않지만 약물의 대사는 phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone, valproic acid에 의해 가속화된다.

Lacosamide (빔스크, 빔펫)

Lacosamide는 성인에서 복합부분발작의 보조요법으로 2008년에 미국에서 승인되었다.

3개의 randomized controlled trial (RCT) 연구에서[25-27] 성인의 난치성 부분 뇌전증의 보조요법으로 효과를 보였다. AAN 가이드라인에서 level B로 권고하고 있다[3].

부작용

Lacosamide의 부작용으로는 어지러움, 구역, 구토, 두통, 운동실조, 피로, 복시 등이 있다.

용법, 약동학 및 상호작용

초기용량은 100 mg/day로 시작하고 1주 간격으로 100 mg씩 증

량하여 200-400 mg/day까지 도달하게 한다. 다만 난치성 뇌전증 환자 중에는 경련조절을 위해 400-600 mg/day의 고용량이 필요할 수도 있다.

Lacosamide는 흡수가 빠르고 CYP 효소에 의해 최소한으로 대사되며, 낮은 단백결합을 보이며 약물 상호작용은 적다. 40%는 변형되지 않고 신장으로 배설된다. Lacosamide의 반감기는 대략 13시간으로 하루 2회 투여하며 경구투여 후 30분-4시간 내에 혈중 최고 농도에 도달한다. Lacosamide는 정맥주사로도 이용할 수 있다.

Felbamate (펠바메이트)

Felbamate는 14세 이상의 부분경련 환자에서 단독치료 또는 보조요법으로 사용하도록 1993년 미국에서 승인되었다. 또한 전 연령의 Lennox-Gastaut 증후군에서 보조요법으로도 승인되었다. Felbamate는 재생불량성 빈혈 및 간독성을 포함한 심각한 부작용 때문에 제한적으로 사용되었고, 다른 약제에 효과가 없는 난치성 경련에 주로 사용되었다.

부작용

전형적인 부작용으로는 구역, 구토, 식욕부진, 체중감소, 졸립, 불면 등이 있다. 혈중 농도 감시에 대한 지침이 나오기 전에는 5,000명 중 1명에서 재생불량성 빈혈이 발생하였고, 7,000명~22,000명 중 1명에서 간 과사가 발생하였다[28]. 혈구검사와 간기능검사를 통한 감시로 위와 같은 심각한 부작용을 피할 수 있다. 생명을 위협하는 부작용은 대부분 치료시작 후 6-12개월에서 발생한다. 많은 임상자들은 치료 첫 6개월 동안은 2개월에 한 번 혈액검사를 하고, 다음 6개월 동안에는 매달 검사를 시행할 것을 권고한다. 이후엔 6-12개월 간격의 검사가 권고된다. 이와 같은 혈액검사를 통한 감시를 시행하자 felbamate를 새롭게 시작한 35,000명 중 재생불량성 빈혈과 간부전 환자가 1건도 보고되지 않았다[29].

용법, 약동학 및 상호작용

Felbamate의 권장 복용량은 첫 주엔 하루 1,200 mg이며, 1주일 간격으로 필요시 2배, 3배로 용량을 증량할 수 있다.

Felbamate는 경구투여로 잘 흡수되며 간에서 대사되고 신장을 통해 배설된다. 단독요법으로 사용했을 때 반감기는 20시간이지만 효소유도 항경련제와 함께 사용하면 반감기가 13-14시간으로 감소한다. 또한 CYP 효소 억제제로 작용하여 phenytoin과 valproic acid의 혈중농도를 증가시킨다. 따라서 felbamate를 사용할 때는 다른 항경련제의 농도를 줄여야 할 수 있다.

Perampanel (파이콤파)

Perampanel은 12세 이상 환자에서 부분발작 및 이차성 전신발작

의 보조요법으로 사용된다. Perampanel은 잘 설계된 3개의 RCT 연구[30-32]를 토대로 성인의 난치성 부분 뇌전증에 대해 그 효과가 입증되었고, 일차약제로 사용되어야 한다. AAN 가이드라인은 pre-gabalin과 함께 level A로 강하게 권고하고 있다[3].

흔한 부작용은 어지럼증, 졸림, 피로, 과민, 낙상, 구역감, 운동실조, 체중증가 등이며, 공격적인 행동과 연관되어 있어 정신건강의학적 부작용이 발생하는지 행동을 잘 관찰하며 사용해야 한다. 보통 성인에서 4-12 mg/day를 사용한다.

Rufinamide (이노베론)

Rufinamide는 Lennox-Gastaut 증후군과 관련된 발작의 치료에 사용된다. 2018년 AAN 가이드라인에서 성인과 소아의 Lennox-Gastaut 증후군에서 보조치료로서 level A로 권고되었다. 다만 난치성 뇌전증에 있어서 효용성은 근거가 높으나 효과의 크기가 미미하여 일차약제로 사용하기 힘들다[33-35].

흔한 부작용은 피로, 졸림, 구역, 두통, 어지러움, 식욕감소, 발진 등이다. 심각하지만 희귀한 부작용으로 과민반응, 간기능저하, 혈구감소 등이 있다. 50-70 kg 성인에서 권장량은 최대 2,400 mg/day이며 70 kg 이상에서는 최대 3,200 mg/day까지 복용한다.

Eslicarbazepine acetate (제비닉스)

Eslicarbazepine acetate는 부분발작과 이차성 전신발작의 보조요법으로 Food and Drug Administration (FDA) 승인되었다. 성인의 난치성 부분 뇌전증에 대한 3개의 RCT 연구[36-38]를 종합하면 400 mg/day 용량에서는 효과가 없었고, 800 mg/day와 1,200 mg/day 용량에서 효과가 있었다. AAN 가이드라인에서 level B로 권고하고 있다. 또한 성인의 난치성 부분 뇌전증의 단독치료로서도 유일하게 level C로 권고된다. Eslicarbazepine 외의 다른 2, 3세대 항경련제들은 난치성 경련의 단독치료로서 근거가 없다.

흔한 부작용은 어지러움, 운동실조, 피로, 집중력저하, 시력저하, 간기능 저하 등이 있고, 저나트륨혈증과 관련이 있을 수 있다. 성인 용량은 800-1,200 mg/day이다.

Clobazam (센틸)

Clobazam은 2세 이상의 Lennox-Gastaut 증후군과 연관된 발작 치료의 보조요법으로 FDA 승인되었다.

성인과 소아의 Lennox-Gastaut 증후군에 대해 AAN 가이드라인은 clobazam을 rufinamide보다 낮은 level B로 권고하고 있다. 또한 성인의 난치성 부분 뇌전증의 대해 3개의 RCT 연구를 토대로 보조요법으로 효과가 있을 수 있다는 것이 보여졌지만 2개의 연구[39,40]는 연구대상이 작고, 1개[41]는 부분발작과 전신발작을 구분

하지 않아 근거가 부족하다(level C).

흔한 부작용으로는 졸림, 변비, 기침, 배노통, 발열, 공격성, 불면, 분명하지 않은 말투, 호흡곤란 등이 있다. 어지럼증과 인지능력이 느려지는 부작용이 발생할 수 있으나 시간이 지나면서 호전될 수 있다. 다른 benzodiazepine 계열 약물과 같이 갑자기 중단하면 금단증상이 발생할 수 있다. 용량은 성인에서 20-40 mg/day이다.

임신과 항경련제

태아 때 항경련제에 노출되면 주요 선천성 기형이 생길 위험이 1-2%에서 높게는 4-9%까지 높아진다[42]. 오래 전에 출시된 valproic acid, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital의 임신 중 복용과 연관된 선천성 기형에 대하여는 비교적 널리 알려져 있다[43]. 이 중에서 특히 valproic acid는 신경관결손과 연관되어 있어서 가임기 여성에게는 피해야 할 약물로 간주된다. 신세대 약물 중에서는 lamotrigine, levetiracetam, lacosamide 등의 약제가 임신 중에 처방되고 있으며 몇몇 연구가 보고되어 있다.

Veroniki 등[43]의 항경련제와 선천성 기형 발병에 대한 체계적 문헌고찰에 의하면 ethosuximide (odds ratio [OR] 3.04), valproic acid (OR 2.93), topiramate (OR 1.9), phenobarbital (OR 1.83), phenytoin (OR 1.67), carbamazepine (OR 1.37)은 유의하게 위험을 증가시켰으나 lamotrigine과 levetiracetam은 그렇지 않다고 하였다.

10가지 항경련제의 태아 노출을 비교한 코호트 연구에서는 valproic acid 노출군에서 이분척추의 위험이 높고, topiramate 노출군에서 구개열의 위험이 높았으나 lamotrigine, levetiracetam, carbamazepine, oxcarbazepine, gabapentin 노출군에서는 유의한 연관성을 발견할 수 없었다고 보고하였다[44]. Lamotrigine의 태아 노출에 대한 연구에서는 임신 첫 삼분기 동안 lamotrigine 단독투여에 노출되었을 경우 2.9%의 주요 선천결함 발생 가능성이 있었지만 일반 인구군과 차이가 유의하지 않았다고 하였다[45]. 임신 중 levetiracetam 단독투여와 다른 항경련제와 함께 사용한 경우 levetiracetam 단독투여군 28명의 임신에서는 선천성 기형이 발견되지 않았다고 하였다. 이들에게서 하루 투약 용량은 250-3,000 mg으로 평균 1,087 mg이었다. 반면 levetiracetam을 포함한 다약제를 복용한 임신군 37명 중에서는 2명에서 주요 선천성 기형이 발견되었다. 이 그룹에서 levetiracetam의 하루 평균 용량은 1,283 mg이었다. 추가로도 사용된 항경련제는 carbamazepine, topiramate, valproic acid였다[46].

671명의 임신부를 대상으로 한 연구에서는 304명의 levetiracetam 단독투여군에서 2명(0.7%)의 주요 선천성 기형이 있었고, 다약제 사용군 367명 중에서는 19명의 주요 선천성 기형이 있었다고 하며, 단독투여군에서 평균 용량은 1,670 mg, 다약제 투여군에서 평균 용량은 1,827 mg이었다[42].

덴마크에서 진행된 임신 첫 삼분기 동안 노출된 항경련제와 출생 시 결함을 인구집단을 대상으로 한 코호트 연구에서 1,532명의 신생아가 항경련제 노출이 되었고, 49명에서 선천성 결함이 발견되었는데 (3.2%), 이 중에서 주요 선천성 결함은 lamotrigine 38/1,019 (3.7%, prevalent OR 1.18), oxcarbazepine 11/393 (2.8%), topiramate 5/108 (4.6%), gabapentin 1/59 (1.7%), levetiracetam 0/58으로 보고하였다. 그렇지만 항경련제에 노출되지 않았던 836,263명의 신생아에서 19,911명의 결함을 가진 신생아 발생(2.4%)이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다[47].

다른 연구에서는 39명의 levetiracetam 단독 투여군에서 주요, 또는 가벼운 선천기형이 발생하지 않았고, levetiracetam이 포함된 다약제 투여군 78명 중에서는 3명의 주요 결손이 있었다고 하였다[48]. 태생기에 lacosamide에 노출된 실험쥐들이 정신분열증상을 보인 것과 연관되었을 것이라고 보고가 있다[49].

미국의 상급 뇌전증치료 센터에서 2012년부터 2016년 사이에 임신부에게 처방된 항경련제를 보고한 문헌에 의하면, 단독 약제로 가장 흔하게 처방된 것은 lamotrigine과 levetiracetam이었으며, 다약제 조합으로 가장 많은 것은 lamotrigine과 levetiracetam 동시 투여 처방이었다[50].

새로운 항경련제 사용 가이드라인

앞서 언급한 약제들의 실제 사용을 위해 가이드라인을 정리하였다. 근거수준이 높은 약제들부터 고려하되 환자 개개인의 상황에 맞게 약제를 선택하는 노력이 필요하다.

새롭게 진단된 뇌전증에 대해 단독요법으로서 2, 3세대 항경련제들은 기존 약제에 비해 대체로 근거가 부족하다. 부분 뇌전증의 경우 carbamazepine 등의 기존 약제에 비해 강한 근거를 지닌 2, 3세대 항경련제는 없으나 lamotrigine이 level B의 근거수준을 보여 고려할 수 있다. Level C의 약제들에는 levetiracetam, zonisamide, 그리고 60세 이상에서 gabapentin이 있다. 전신발작의 단독치료로서 valproic acid, phenytoin 등의 기존 약제만큼의 근거를 지닌 새로운 항경련제는 없다. 다만 각각의 부작용이나 임신 등의 상황을 고려하여 lamotrigine, topiramate를 사용할 수 있다. 또한 levetiracetam이 valproic acid와 carbamazepine에 비해 효과가 떨어지지 않는다는 보고도 있다. 소아의 결신뇌전증에 대해 특별한 부작용이 없다면 lamotrigine보다 ethosuximide나 valproic acid를 먼저 고려한다. 다만 ethosuximide는 전신강직간대발작이 없는 결신뇌전증에서만 사용해야 하고, valproic acid는 주의력 결핍이 다른 약보다 흔하다.

치료 중 발작이 재발하여 추가요법이 필요한 경우 새로운 항경련제가 도움이 될 수 있다. 재발한 부분뇌전증의 경우 속효성 pregabalin과 perampanel이 근거수준 level A로 고려해야 한다. Level B의 약제에는 lacosamide, eslicarbazepine acetate, 지속형 topi-

ramate가 있다. 재발한 전신간대발작의 추가요법으로서 lamotrigine, levetiracetam이 level B로 고려할 수 있다. 난치성 Lennox-Gastaut 증후군에서는 rufinamide를 추가해야 한다(level A). 소아의 경우 재발한 부분뇌전증의 추가요법으로서 levetiracetam을 1개월-16세에서 고려할 수 있고, zonisamide는 6-17세에서, oxcarbamazepine은 1개월-4세에서 고려할 수 있다.

임산부에서는 아직 확립된 가이드라인이 없다. 따라서 기존의 보고된 결과와 부작용을 참고하여 약제를 선택해야 할 것 같다.

결론

비교적 최근에 개발된 항경련제에 대한 연구는 아직 진행중이다. Lacosamide의 지속성 경련에 대한 연구나 연구대상이 불충분하여 아직 근거수준이 낮은 약제들에 대한 추가적인 연구가 진행되면 현재의 항경련제 가이드라인이 달라질 수 있다.

모든 환자에게 적용 가능한 완벽한 약제는 없으며 전통적인 항경련제 역시 그 부작용에 따라 2차 약제를 고려해야 하는 경우가 많다. 2, 3세대 항경련제들의 작용, 부작용, 그리고 상호작용을 잘 파악하고 예상되는 부작용들을 잘 감시하며, 각 환자에 맞는 개인화된 치료를 추구해야 할 것이다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2011;77:1005-12
2. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: treatment of new-onset epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2018;91:74-81
3. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment-resistant epilepsy: report of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*

- 2018;91:82-90
4. Saetre E, Perucca E, Isojärvi J, Gjerstad L; LAM 40089 Study Group. An international multicenter randomized double-blind controlled trial of lamotrigine and sustained-release carbamazepine in the treatment of newly diagnosed epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2007;48:1292-302
 5. French JA, Kugler AR, Robbins JL, Knapp LE, Garofalo EA. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2003;60:1631-7
 6. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al; Pregabalin 1008-011 International Study Group. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study in adults with partial seizures. *Epilepsia* 2004;45:20-7
 7. Beydoun A, Uthman BM, Kugler AR, Greiner MJ, Knapp LE, Garofalo EA; Pregabalin 1008-009 Study Group. Safety and efficacy of two pregabalin regimens for add-on treatment of partial epilepsy. *Neurology* 2005;64:475-80
 8. Elger CE, Brodie MJ, Anhut H, Lee CM, Barrett JA. Pregabalin add-on treatment in patients with partial seizures: a novel evaluation of flexible-dose and fixed-dose treatment in a double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2005;46:1926-36
 9. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011;10:881-90
 10. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999;37:81-7
 11. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* 1995;345:476-9
 12. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD, et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999;40:601-7
 13. Biton V, Sackellaers JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Mesenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 2005;65:1737-43
 14. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al; 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;369:1000-15
 15. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al; Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010;362:790-9
 16. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999;40:985-91
 17. Ettinger AB, Kustra RP, Hammer AE. Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:148-54
 18. Chung SS, Fakhoury TA, Hogan RE, Nagaraddi VN, Blatt I, Lawson B, et al; PREVAIL Study Group. Once-daily USL255 as adjunctive treatment of partial-onset seizures: randomized phase III study. *Epilepsia* 2014;55:1077-87
 19. Ramsay E, Faught E, Krumholz A, Naritoku D, Privitera M, Schwarzman L, et al; CAPSS-272 Study Group. Efficacy, tolerability, and safety of rapid initiation of topiramate versus phenytoin in patients with new-onset epilepsy: a randomized double-blind clinical trial. *Epilepsia* 2010;51:1970-7
 20. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2007;69:1751-60
 21. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology* 2008;70:607-16
 22. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007;68:402-8
 23. Trinka E, Marson AG, Van Paesschen W, Kälviäinen R, Marovac J, Duncan B, et al; KOMET Study Group. KOMET: an unblinded, randomised, two parallel-group, stratified trial comparing the effectiveness of levetiracetam with controlled-release carbamazepine and extended-release sodium valproate as monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1138-47

24. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012;11:579-88
25. 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;48:1308-17
26. Chung S, Sperling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al; SP754 Study Group. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010;51:958-67
27. Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al; SP755 Study Group. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: Efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443-53
28. Hwang H, Kim KJ. New antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain Dev* 2008;30:549-55
29. Pellock JM, Faught E, Leppik IE, Shinnar S, Zupanc ML. Felbamate: consensus of current clinical experience. *Epilepsy Res* 2006;71:89-101
30. French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology* 2012;79:589-96
31. French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, et al. Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia* 2013;54:117-25
32. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2012;78:1408-15
33. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2011;52:234-42
34. Brodie MJ, Rosenfeld WE, Vazquez B, Sachdeo R, Perdomo C, Mann A, et al. Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:1899-909
35. 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;88:255-63
36. 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;89:278-85
37. Elger C, Halász 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;50:454-63
38. 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;120:281-7
39. Allen JW, Oxley J, Robertson MM, Trimble MR, Richens A, Jawad SS. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:1246-7
40. Schmidt D, Rohde M, Wolf P, Roeder-Wanner U. Clobazam for refractory focal epilepsy. A controlled trial. *Arch Neurol* 1986;43:824-6
41. Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia* 1987;28:495-506
42. Mawhinney E, Craig J, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology* 2013;80:400-5
43. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7:e017248. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017248
44. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthuis I, Goulet V, et al. Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology* 2019;93:e167-80
45. Cunnington M, Tennis P; International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Lamotrigine and the risk of malformations in pregnancy. *Neurology* 2005;64:955-60

46. Koc G, Keskin Guler S, Karadas O, Yoldas T, Gokcil Z. Fetal safety of levetiracetam use during pregnancy. *Acta Neurol Belg* 2018;118:503-8
47. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305:1996-2002
48. Hunt S, Craig J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, et al. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* 2006;67:1876-9
49. López-Escobar B, Fernández-Torres R, Vargas-López V, Villar-Navarro M, Rybkina T, Rivas-Infante E, et al. Lacosamide intake during pregnancy increases the incidence of foetal malformations and symptoms associated with schizophrenia in the offspring of mice. *Sci Rep* 2020;10:7615. doi: 10.1038/s41598-020-64626-9
50. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Velez-Ruiz N, et al; MONEAD Investigator Group. Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2018;84:10-4