



뇌전증 부분발작에 새로운 기전의 Add-On Therapy 파이콤파

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

파이콤파®(Fycompa®, 성분명: Perampanel)는 새로운 기전의 선택적 및 비경합적 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 수용체 길항제로 2015년 7월 '12세 이상의 뇌전증 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료 보조요법'으로 국내에서 승인받았다.



파이콤파® Perampanel 필름코팅정

뇌전증은 대부분의 경우에 조절이 가능한 질병이고 일부에서는 완치를 기대할 수도 있는 병이라고 할 수 있지만, 이러한 사실에도 불구하고 아직도 그릇된 선입관을 가지고 있기 때문에, 2011년 간질에서 뇌전증으로 이름이 바뀌게 되었다.

현재 사용되고 있는 항뇌전증약제(antiepileptic drug, AED)로는 20세기 초반부터 사용되기 시작한 phenobarbital를 비롯하여, 1930년대 phenytoin, 1940년대 ethosuximide, 1960년대 carbamazepine, valproate, benzodiazepine 등이 개발되었다. 1980년대부터 gabapentin, topiramate, fosphenytoin, vigabatrin, zonisamide, lamotrigine, oxcarbazepine, levetiracetam, pregabalin, rufinamide, lacosamide 등이 개발되었다.

이들 대다수 약제들은 이온 통로(ion channel)를 차단하거나 GABA(γ -aminobutyric acid) 활성화에 관여하는 기전들이다.

그러나 본 약제는 흥분성(excitatory) 시냅스 후 뉴런(post-synaptic neuron)의 AMPA 수용체의 glutamate 활성화에 선택적으로 작용해 신경세포의 이상 흥분현상을 억제하여 뇌전증과 관련된 뉴런의 과도한 자극을 감소시키는 최초의 항뇌전증약제이다.

본 약제가 기존 약제에 비해 효능이 확실히 뛰어나지는 않지만, 새로운 기전의 약제로써 다른 약제와 병용요법 또는 Add-On이 가능하다는 장점을 가지고 있다.

뇌전증(epilepsy)란 무엇인가?

뇌전증의 어원은 그리스어에서 유래한 것으로 ‘외부에서 악령에 의해 영혼이 사로잡힌다’는 뜻이다. 뇌전증 발작(seizure or epileptic seizure)은 신경세포의 일시적이고 불규칙적인 이상흥분현상에 의하여 발생한다는 것이 밝혀졌고, 뇌전증은 특별한 원인인자(예를 들면 전해질 불균형, 산-염기 이상, 요독증, 알코올 금단현상, 심한 수면박탈상태 등)에 의해 몸의 이상이 없음에도 만성적으로 발작이 나타나는 질환이라 할 수 있다.

뇌전증의 원인은 유전, 교통사고로 인한 뇌손상, 미숙아, 분만 중 뇌손상, 분만 중에 아기의 뇌에 산소 공급이 안 되었을 경우, 뇌염이나 수막염을 앓고 그 후유증으로 뇌의 신경세포가 손상된 경우, 뇌가 형성되는 중에 문제가 있는 경우, 뇌종양, 뇌 혈관기형, 뇌 내 기생충 등 원인이 밝혀진 경우도 있으나, 원인을 정확히 모르는 경우가 많다.

뇌전증 발작이 2회 이상 나타나는 경우에 지속적인 항뇌전증약제에 의한 약물치료가 필요하다.

뇌전증 발작은 어떻게 분류하는가?

1981년 국제뇌전증기구(International League Against Epilepsy: ILAE)에서 임상증상과 뇌파소견을 토대로 뇌전증발작을 분류했으며 현재까지 유지되고 있다. 크게 부분발작(partial seizure)과 전신발작(generalized seizure), 그리고 그 이외의 발작으로 구분되며, 부분발작은 대뇌피질의 일부 국소부위에서 기인하고 전신발작은 대뇌의 광범위한 부위에서 동시에 양측이 대칭적으로 시작한다.

▲부분발작

•단순 부분발작(simple partial seizure)

의식의 소실 없이 평소와 다른 이상한 느낌이나 증상을 갖게 된다. 침범된 뇌 영역에 따라 다양한 증상이 나타나는데, 한쪽 손이나 팔을 까딱까딱하거나 입고리가 당겨지는 형태의 운동발작, 한쪽의 얼굴, 팔, 다리 등에 이상감각이 나타나는 감각발작, 속에서 무언가 치밀어 올라오거나, 가슴이 두근거리고 모공이 곤두서고 땀이 나는 등의 증상을 보이는 자율신경계증상, 이전의 기억이 떠오른다던지 물건이나 장소가 친숙하게 느껴지는 증상 등의 나타나는 정신증상 등이 나타날 수 있다. 다른 발작으로 진행하기 전에 나타나는 단순 부분발작을 전조(aura) 라고 부르기도 한다.

•복합 부분발작(complex partial seizure)

단순 부분발작과는 달리 의식의 손상이 나타나는 것이 특징적인데, 하던 행동을 멈추고 초점 없는 눈으로 한 곳을 멍하게 쳐다보는 증상이 대표적이다. 발작이 시작되면 정신이 나간 사람처럼 멍하게 있거나, 중얼중얼하기도 하고, 여기저기 배회하기도 하고, 고개를 한쪽으로 돌리기도 한다. 또한 입맛을 찻찻 다시기도 하고, 옷이나 물건을 만지작거리기도 한다. 이렇게 이유 없이 반복하는 동작을 자동증(automatism)이라고 하고 환자는 기억하지 못한다. 발작 시간이 아주 짧게 나타나면 전신발작인 압상스(absence) 발작과 구별이 어렵다.

▲전신발작(generalized seizure)

• 전신 강직-간대성 발작(generalized tonic-clonic seizures, grand mal seizure)

과거에 대발작으로 불렸던 전신발작으로 증상을 두 시기로 나누는데, 첫 번째는 강직성 시기(tonic phase)로 환자는 의식을 잃고 쓰러지며 전신이 뻣뻣해진다. 곧 이어 간대성 시기(clonic phase)가 오는데 팔과 다리를 쉴룩 쉴룩거리면서 경축을 한다. 발작이 끝나면 한동안 잠을 자거나 혼수상태에 빠져 있다가 서서히 의식을 회복한다. 발작 중 혀를 깨물거나 오줌을 누는 경우가 있고, 발작 후에는 두통이나 온몸에 근육통을 느낀다.

• 결신발작, 압상스 발작(absence seizure)

과거에 대발작으로 불렸는데, 5-15초 동안 의식만 살짝 잃는 것으로, 자세히 보지 않으면 옆에서도 모르고 지나가는 경우가 많다. 말을 하다가 또는 어떤 행동을 하다가 멈추며 잠시 멍한 상태로 있고, 눈을 깜박거리거나 눈동자가 살짝 위로 올라가기도 하며 발작이 끝나면 곧 정상으로 돌아온다. 대개 어린이들에서 주로 발생하여 학습장애를 초래할 수도 있으며, 대부분 청소년기에 들어서면 없어진다. 그러나 간혹 다른 형태의 더 큰 발작으로 진행되는 경우도 있다.

• 근간대성 발작(myoclonic seizure)

깜짝 놀라듯 한 불규칙한 근수축이 양측으로 나타나는 발작으로, 식사 중 손가락을 떨어뜨리거나 양치질 시 칫솔을 떨어뜨리거나 하는 것을 볼 수 있다. 가벼운 발작이 여러 번 있다가 전신성 강직-간대성 발작이 발생하기도 하며, 수면부족, 술, 빛에 의하여 유발될 수 있다.

• 무긴장발작(atonic seizure)

근육의 긴장이 갑자기 소실되어 머리를 반복적으로 땅에 떨어뜨린다던지 길을 걷다 폭 쓰러지는 발작의 형태로 머리나 얼굴에 외상을 많이 입는 것이 특징이다. Lennox-Gastaut 증후군에서 많이 볼 수 있으며 이 경우는 예후가 썩 좋지 않다.

• 부분발작에서 기인하는 이차성 전신발작(secondary generalized seizure)

발작초기에는 부분발작의 형태를 보이다가 이상전위가 뇌반구의 양측으로 퍼지게 되면 쓰러져서 전신이 강직되고 얼굴이 파랗게 되며(청색증) 소변을 바지에 지리거나 혀를 깨무는 증세가 나타나다 팔다리를 규칙적으로 떠는 발작이 나타난다.

뇌전증 약물 치료원칙은 무엇인가?

뇌전증 발작의 종류와 뇌전증 증후군에 따라 사용하는 약물이 조금씩 차이가 있다. 또한 항뇌전증약제는 단독요법을 먼저 시도하는 것이 원칙이며 부득이한 경우 복합요법을 시행하는데 이 경우에는 약물상호작용에 의해 부작용이 나타날 수 있다. 또한 다른 약물들과 같이 사용할 때, 특히 경구피임제나 항응고제 사용 시 약물의 혈중농도가 변할 수 있어 주의해야 한다.

- 일차적으로 발작 유형에 따라 선택하며, 단독요법으로 시작한다.
- Carbamazepine이나 phenytoin 같은 나트륨통로 억제제는 부분발작 및 이차적 전신발작에 효과가 있고, T타입 칼슘통로에 작용하는 ethosuximide는 소발작에 효과적이다. Valproate는 전신발작의 일차 선택약이지만, 거의 모든 발작유형에 효과가 있으므로 발작형이 불명확하거나 다양한 경우에도 권장된다. Carbamazepine과 oxcarbazepine은 이차적 전신발작을 포함한 부분발작의 일차 선택약이다. Lamotrigine, topiramate 및 zonisamide는 부분발작과 일차전신발작에 모두 효과가 있다. Vigabatrin, gabapentin, tiagabine은 부분발작에 효과적이다.
- 일부 발작은 특정 약제에 의해 오히려 악화될 수 있는데, 예를 들어 근간대발작이나 소발작은 carbamazepine, phenytoin 또는 gabapentin에 의해 악화될 수 있으며, lamotrigine은 드라베 증후군(Dravet syndrome)의 근간대발작을 악화시킬 수 있다.

뇌전증에 어떤 신경전달물질(neurotransmitter)이 관련되는가?

아미노산은 중추신경계에서 볼 수 있는 일반적인 신경전달물질이다. 이 중 중추신경계에서 특히 중요한 역할을 하는 아미노산은 흥분성 신경전달물질로 glutamate와 aspartate, 억제성 신경전달물질로 GABA(γ -aminobutyric acid)와 glycine이 있으며, aspartate와 glycine은 신경전달물질로서의 역할을 하지만 뇌간과 말초신경계에서 주로 관찰된다.

▲Glutamate

Glutamate는 중추신경계에서 중심적인 흥분성 신경전달물질로 중추신경계의 15~20%를 차지하며, NMDA(N-methyl-D-aspartate), AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid), Kainate(카이네이트) 및 metabotropic glutamate(대사성 글루타메이트) 수용체에 의해 감지된다. NMDA, AMPA, Kainate는 각각의 수용체를 인위적으로 자극할 수 있는 물질들의 이름을 따서 지어졌다.

Glutamate가 AMPA나 Kainate 수용체에 결합하면 흥분성 연접 후 전위(excitatory postsynaptic potential, EPSP)가 형성되고, NMDA 수용체에 결합하면 이온이 유입될 뿐 아니라 이차 메신저를 통한 뉴런의 생화학 및 구조적 변화가 일어난다.

Glutamate 양이 지나치게 많아지면, 뉴런이 과하게 흥분하여 죽게 되는데, 이를 흥분독성(excitotoxicity)이라 한다. 흥분독성에 의해 뉴런들은 산소가 부족해져 괴사하게 된다.

Glutamate는 뇌의 일부 혈관이 막힐 때 증가되는데, 그 이유는 glutamate를 재흡수하는 과정에서 산소가

필요하기 때문이다. 하지만 혈관이 막혀 산소 공급이 되지 않으면 glutamate의 양이 많아져서 그 주변 뉴런이 괴사하는데, 이런 뇌손상을 국소빈혈(ischemia)이라 하며 알츠하이머 치매를 일으키는 원인이다.

또한, glutamate가 뇌에서 지나치게 활성화되면 세포체 발화 역치가 비정상적으로 낮아지게 되는데, 이 경우 뉴런에 비정상적인 발화가 일어나는 질병인 뇌전증이 유발된다.

알콜도 NMDA 수용체에 결합하여 NMDA의 활동을 억제하는데, 술을 마셨을 때 취하는 이유가 NMDA 수용체가 억제되기 때문이다.

▲GABA(γ -aminobutyric acid)

GABA는 네 개의 탄소로 구성된 아미노산으로 신경세포를 과분극(hyperpolarization)하고 막전위를 점화 역치(firing threshold) 이하로 억제한다. 또한 GABA_A 및 GABA_B 수용체로 구성되며 이중 거대분자 복합체인 GABA_A는 Cl⁻ 통로를 가지고 있어, 활성화되면 음성의 Cl⁻ 이온이 세포 내로 유입되어 세포를 더욱 음성의 전위로 유지한다. GABA_A 수용체는 시냅스 후에 위치하지만, GABA_B 수용체는 시냅스 전에 위치하여 시냅스에서 GABA_A의 방출을 조절한다.

GABA_A 수용체는 Cl⁻ 이온의 유입을 촉진하여 세포막을 과분극시키고, 활동전위를 억제하므로 GABA_A 작용제인 phenobarbital, benzodiazepine 등은 발작 억제에 효과적이다.

GABA_B 수용체는 Cl⁻ 통로 보다는 K⁺ 통로를 자극하여 과분극을 일으키므로 GABA_B 작용제인 baclofen은 오히려 흥분성을 촉진하고 경련을 유발하기도 한다.

항뇌전증약제는 어떤 기전을 가지는가?

일반적으로 새로운 항뇌전증약제들은 기존의 약제보다는 차별화된 작용 기전을 가지고 있고 다양한 기전을 동시에 가지고 있다.

발작의 발생은 신경세포의 흥분과 억제의 평형이 깨져 과도하고 이상적인 전기적 흥분에 의하여 발생한다. 항뇌전증약의 기전은 크게 ▲전압-의존성 이온 통로의 억제, ▲억제성 신경전달물질의 증강, ▲흥분성 신경전달물질의 억제로 구분할 수 있다.

▲전압-의존성 이온 통로의 억제(inhibition of voltage-dependent ion channel)

신경세포막의 이온통로의 이상으로 과도한 신경흥분을 유도하는 경우, Na⁺와 Ca²⁺ 통로의 이상으로 Na⁺, Ca²⁺ 유입이 증대하여 흥분성을 증대시키거나, K⁺ 통로의 이상으로 K⁺가 세포 외로 유출이 저하되어 과대한 탈분극으로 발작을 일으킬 수 있다.

- Na⁺ 이온 통로(나트륨 통로)의 억제

Na⁺ 통로 억제제는 Na⁺ 통로의 비활동적 상태를 연장시키거나, 막횡단 전류 파동(transmembrane current pulse)에 의하여 야기되는 지속적이고 급격한 반복적인 점화(sustained, rapid, repetitive firing, SRF)를 억제한다. 해당 약제로 phenytoin과 carbamazepine를 비롯하여 gabapentin, oxcarbazepine, lamotrigine,

topiramate, zonisamide 등이 있다. valproate나 diazepam을 고용량으로 사용 시에도 Na^+ 통로의 비활성화 시간을 연장시켜, 중첩증 환자에 사용한다.

- Ca^{2+} 이온 통로(칼슘통로)의 억제

Ca^{2+} 통로는 L, T, N, P, Q type이 있으며, 이들은 전압의 의존성은 물론 통로의 전도(conductance)가 다르다. T-type Ca^{2+} 통로(T타입 칼슘통로)를 차단하여 비정상적인 활동 전압 발생을 차단하는 기전으로 ethosuximide, valproic acid, zonisamide, lamotrigine, levetiracetam 등이 있으며, ethosuximide는 소발작에 효과적이다.

Lamotrigine은 고 전위 활성화 칼슘통로(high voltage-activated Ca^{2+} channel)를 억제시키며, N과 P type Ca^{2+} 통로에 작용한다. 기존 약제 중에는 phenytoin과 phenobarbital이 있으며, benzodiazepine은 Ca^{2+} 의 유입을 감소시켜 시냅스 전 신경전달물질(흥분성)의 유리를 억제시킨다.

▲억제성 신경전달물질의 증강(enhancement of inhibitory neurotransmitter)

억제성 신경전달물질의 감소로 신경세포의 흥분성을 억제시키는 작용이 감소되면 발작이 유발될 수 있다.

- 시냅스 후 GABA_A 수용체 억제작용의 증강

GABA_A 수용체에 작용하여 GABA_A 의 억제 작용을 증가시킴으로써, Cl^- 이온통로의 개방을 증가시켜 GABA 의 효과를 증강시킨다. 이에 해당되는 새로운 약제는 vigabatrin, gabapentin, topiramate, clobazam 등이며, 기존 약물로는 phenobarbital과 benzodiazepine이 대표적이다.

- GABA 대사에 의한 GABA 상승

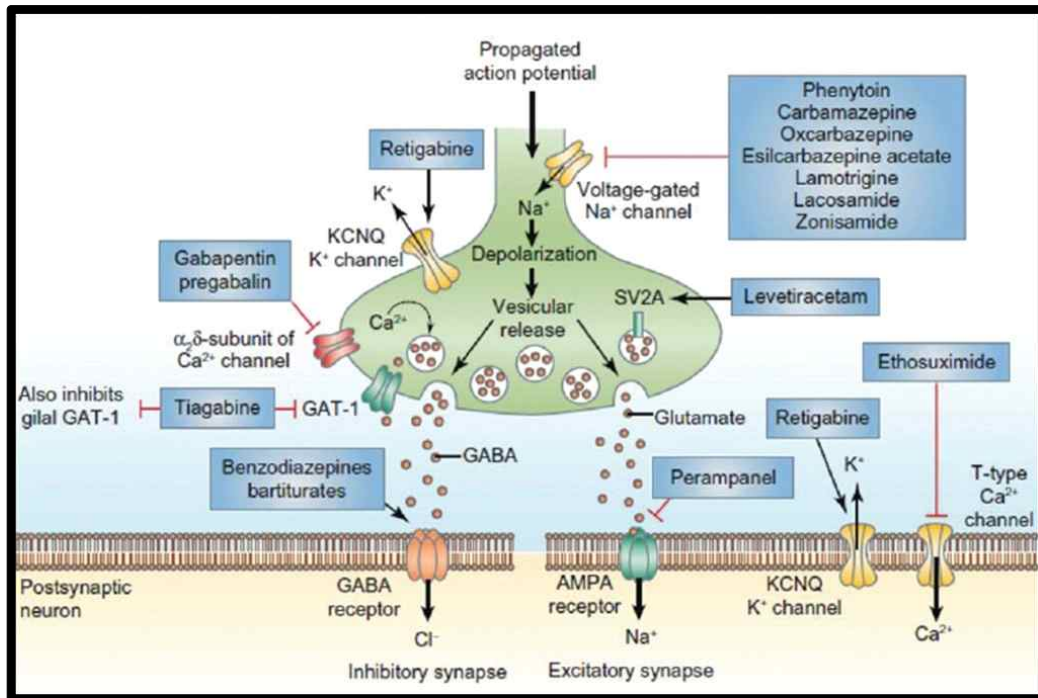
Vigabatrin은 GABA 를 대사하는 GABA transaminase 효소를 억제하여 GABA 를 증가시키고, gabapentin은 작용기전이 불확실하지만 특정부위의 GABA 의 회복(turnover)에 관여할 것으로 추정한다.

▲흥분성 신경전달물질의 억제(inhibition of excitatory neurotransmitter)

흥분성 물질의 항진으로 시냅스 후 3종류의 수용체(NMDA, AMPA, kainate receptor)를 활성화시켜 세포 내로 Ca^{2+} 이 유입됨으로써 과대한 탈분극이 발생한다. 신경의 흥분은 주로 glutamate, aspartate 등에 의해 이루어지며, 이들 수용체들과 결합하여 흥분성 전달에 관여한다.

Glutamate 수용체 길항 작용으로 흥분성 신경 전달과정을 저해하는 기전으로 topiramate, zonisamide 등이 있다.

Phenobarbital과 benzodiazepine은 AMPA 수용체에서 glutamate의 흥분작용을 차단시키며, valproate는 aspartate의 양을 감소시킨다.



Antiepileptic Drugs(출처 : www.researchgate.net)

항뇌전증약제에는 어떤 약제들이 있는가?

	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)		?

Mutiple Mechanism of Antiepileptics

기존(old generation) 항뇌전증약제는 Locock(1857)에 의하여 bromide가 간질치료제로 유효함이 처음으로 보고된 후, phenobarbital(1912), phenytoin(1938), ethosuximide(1951), acetazolamide(1954), carbamazepine(1954), diazepam(1965), primidone (1954), valproate(1967) 등이 개발되었다. 특히 valproate는 정형 결신발작 뿐만 아니라 광범위(broad spectrum)한 항뇌전증약제로 간질치료의 전반적인 진보를 가져오게 되었다

그 후 1977년 GABA transaminase 저해제가 개발되었고, 1990년대를 전후하여 20여 년간 새로운 항뇌전증약제가 10여개 정도가 개발되어 기존의 약물에 효과가 없었던 환자에게 새로운 치료의 기회를 주게 되었다. 기존 약제와 새로운 약제를 비교하면 기존 약물은 valproate를 제외하고는 치료 작용이 한가지인 반면에 새로운 약제는 광범위한 기전을 가지고 있으며 발작형 혹은 증후군에 따른 약제 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.

새로운 항뇌전증약제는 1980년대부터 개발되어 사용되기 시작한 약제들로 gabapentin(뉴론틴), lamotrigine(라믹탈), levetiracetam(케프라), topiramate(토파맥스), fosphenytoin(씨레빅스), vigabatrin(사브릴), zonisamide(엑세그란), oxcarbazepine(트리렙탈), pregabalin(리리카), rufinamide(이노베론), lacosamide(빔팻) 등이 있고, felbamate, eslicarbazepine, retigabine은 국내에는 소개되지 않았고 tiagabine, stiripentol은 생산이 중단된 상태이다.

새로운 광범위 항뇌전증약제인 lamotrigine, levetiracetam, topiramate, zonisamide 등은 기존의 약제(valproic acid 등)와 함께 다양한 기전을 가지고 있다. 또한 기존의 약제보다는 차별화된 작용 기전을 가지고 있다.

Lamotrigine, oxcarbazepine, rufinamide 등은 전압-의존성 나트륨통로의 급속 불활성화(fast inactivation)에 작용하는 반면 lacosamide는 완속 불활성화(slow inactivation)에 작용한다. gabapentin과 pregabalin은 고전압 활성 칼슘통로의 $\alpha 2$ -delta subunit에 작용해 신경전달물질의 방출을 조정하여 발작을 억제한다. 또한 lamotrigine, levetiracetam, zonisamide도 어느 정도 고 전위-활성 칼슘통로에 결합하는 것으로 보인다.

Levetiracetam은 기존의 약제들과는 완전히 다른 작용 기전인 시냅스 소포 단백질(synaptic vesicles protein, SV2)에 작용하여 신경전달물질의 방출을 조정하고 전압-개폐 칼륨통로(voltage-gated potassium channel)에 각각 작용한다.

Topiramate는 전압-의존성 나트륨통로, GABA 및 AMPA/kainate 수용체, 전압-활성 칼슘통로 등에 작용하는 다수의 기전을 가지고 있다. Zonisamide는 Na^+ , T-type Ca^{2+} 통로, glutamate 수용체에 작용한다.

Rufinamide는 각각 Lennox-Gastaut 증후군과 severe myoclonic epilepsy in infancy(Dravet 증후군)에만 적응증을 가진 희귀의약품으로 국내에서 사용되고 있다. Vigabatrin은 비가역적인 시야 결손의 가능성 때문에 주로 유아 경련(infantile spasms)의 치료에 국한되어 사용되고 있다. Fosphenytoin은 phenytoin의 주사 요법으로 인한 합병증(특히 피부 자극)을 극복할 수 있다는 목적으로 개발된 phenytoin의 전구 약물이다.

항뇌전증약제의 특징은 무엇인가?

항뇌전증약제는 뇌전증 자체에 단독으로 약제를 사용하는 경우보다 다른 기전의 약제들과 2제 이상 병용하는 경우 또한 현존하는 다른 질환에 사용하는 약제들과도 병용하는 경우가 거의 대부분이기 때문에 약제별 약물상호작용 및 이상반응이 매우 중요하다.

▲약물상호작용

기존의 약제 중 carbamazepine, phenytoin, phenobarbital은 cytochrome P450(CYP) 효소계의 유도 작용을 가지고 있고, valproic acid는 억제 효과를 가지고 있다. 반면, 새로운 항뇌전증약들은 CYP 효소계를 거치지 않거나 미약하고 약물 그 자체가 신장으로 배설되는 경우가 많다. 새로운 항뇌전증약제 중 gabapentin, levetiracetam, pregabalin, vigabatrin은 약물상호작용이 없는 약제로 보고되고 있다.

따라서, 효소를 유도하는 약제의 경우 이들 약제들에 의해 다른 약제의 혈중 농도가 감소되어 그 효과가 떨어질 수 있는데, 대표적으로 경구용 피임약, 항응고제, 칼슘 차단제, 부신피질호르몬, 일부 면역억제약제 및 항암제 등이 있다. 반면, 효소를 억제하는 약제의 경우 이들 약제들에 의해 다른 약제들의 대사를 억제할 수 있다. 이러한 약물동력적 특징은 다른 약제를 복용하거나 예정인 경우 약제 선택하는데 중요한 요인이 된다.

▲이상반응

새로운 항뇌전증약제의 장점은 기존의 약제에 비해 이상반응이 적다는 점이다. 그러나 중추신경계에 작용하는 약제이기 때문에 중추신경계에 관련된 이상반응은 피할 수 없다.

이러한 중추신경계 부작용은 용량에 따라 증가하는 것이 일반적이다. 나트륨통로 차단제들은 일반적으로 어지러움(복시, 운동실조)이 대표적인 이상 반응이다.

Lamotrigine은 졸림보다는 오히려 불면이 일어날 수 있다. Levetiracetam은 과민, 심한 감정 기복, 정신병 등의 행동 이상이 일어날 수 있다. Topiramate와 zonisamide은 신석(nephrolithiasis)이 일어날 수 있다.

피부 발진은 lamotrigine, oxcarbamazepine, zonisamide에서 일어날 수 있고, 기존의 약제에서는 carbamazepine, phenytoin에서 일어날 수 있는데, carbamazepine과 lamotrigine에서 더 빈번하게 일어나고 Stevens-Johnson 증후군 등의 매우 심각한 피부 발진의 유형이 드물게 일어나기도 한다.

파이콤파는 언제 어떻게 승인되었는가?

에자이(Eisai)의 파이콤파®(Fycompa®, 성분명: Perampanel)는 새로운 기전의 선택적 및 비경합적 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid) 수용체 길항제로 미 FDA는 2012년 10월, 국내는 2015년 7월 '12세 이상의 뇌전증 환자에서 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않는 부분발작 치료 보조요법'으로 국내에서 승인받았다.

본 약제는 음식과 관계없이 1일 1회 취침 전에 복용하며, 씹거나, 부수거나, 분할하지 않고 충분한 물과 함

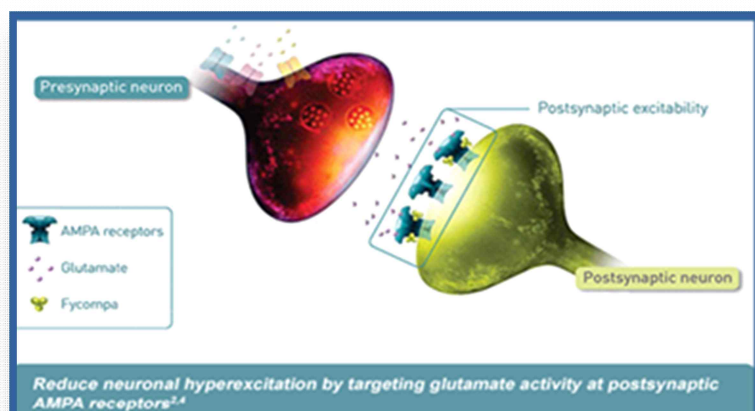
게 통째로 삼킨다. 치료는 1일 2mg 투여에서 시작한다. 환자의 임상반응과 내약성에 따라 유지 용량인 1일 4mg에서 8mg까지 증량하며, 필요 시 최대 1일 12mg까지 증량할 수 있다.

아울러, 2016년 5월 파이콤파 내복 현탁액 제형이 미 FDA로부터 ‘12세 이상으로 이차성 전신성 발작을 동반하거나 동반하지 않는 뇌전증 부분발작 환자 및 일차성 전신성 강직성-간대성발작(primary generalized tonic-clonic seizure, PGTC) 환자들을 위한 보조요법제’로 승인받았다.

특히 정제 타입의 약제를 삼키는 데 곤란을 느끼는 연하장애 환자들이나 액제 타입을 선호하는 환자들에게 내복 현탁액 제형이 또 하나의 대안이 될 것으로 보인다. 그러나 국내에는 아직 소개되지 않았다.

파이콤파의 기전은 무엇인가?

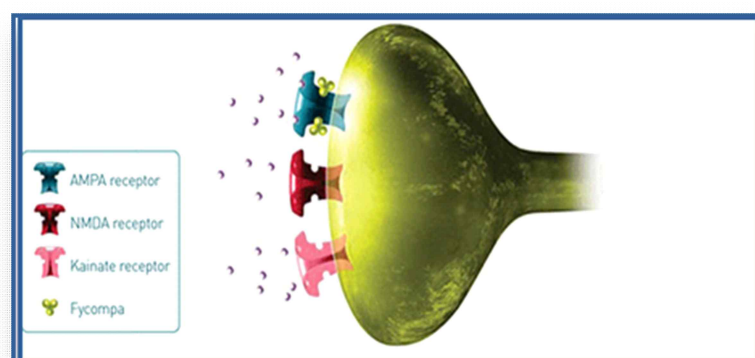
뇌에 존재하는 대부분의 흥분성 시냅스는 glutamate에 의해 개폐되는 이온 통로인 AMPA 수용체를 이용한다. 파이콤파는 높은 선택성과 비경합적인 AMPA 수용체 길항제로 시냅스 후 AMPA 수용체에서 발작과 연관된 뉴런의 이상과 흥분 상태를 감소시키는 기전을 가지고 있다.



Fycompa®

(출처 : www.fycompa.eu)

파이콤파는 선택적으로 AMPA 수용체에만 결합하며, NMDA 또는 kainate 수용체에는 친화력이 없다.

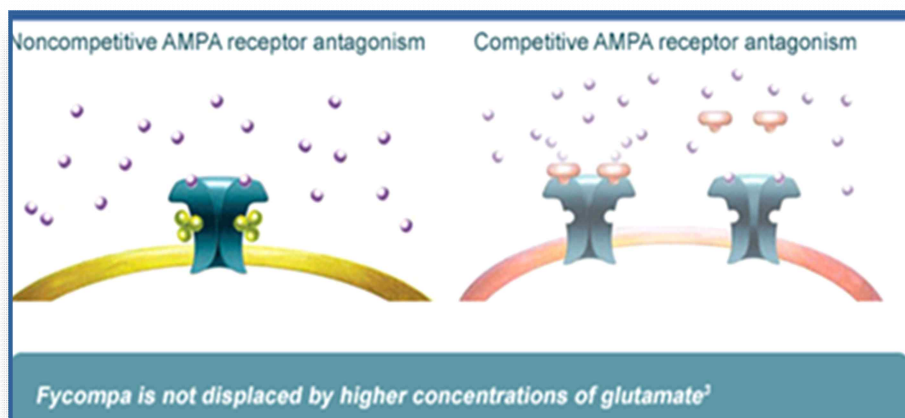


Selective AMPA

Receptor Antagonist

(출처 : www.fycompa.eu)

파이콤파는 비경합적 AMPA 길항제로 비경합적 부위에서 AMPA 수용체의 활성을 차단하는 기전으로, 직접 glutamate를 차단하는 기전은 아니다.



Noncompetitive AMPA receptor Antagonist(출처 : www.fycompa.eu)

파이콤파의 허가 임상은 어떻게 진행되었는가?

파이콤파는 12세 이상 난치성 부분발작 환자 1,037명을 대상으로 무작위 배정, 이중맹검, 위약군 대비 및 다기관 임상(Study 1, 2, 3)이 진행되었다. 모든 임상은 총 19주(6주 약 용량 결정단계와 13주 유지단계 포함) 간 시행하였으며, 대상은 5회 이상(평균 빈도 28일간 9.3-14.3회) 경련을 가진 환자를 무작위로 배정하여 4, 8, 12mg을 투여하였다.

연구 결과, 28일간 40에서 60%이하 발작 감소율은 각각 위약(13.2%), 4mg(17.4%), 8mg(19.0%), 그리고 12mg(15.8%)이었다. 50% 이상 발작 감소율은 각각 위약(19.3%), 4mg(28.5%), 8mg(35.3%), 그리고 12mg(35.0%)이었다. 따라서, 파이콤파는 이차성 전신발작을 동반하거나 동반하지 않은 부분발작 환자의 부가요법(add-on)요법으로써 1일 4~12mg의 용량범위에서 유의한 발작빈도 감소효과를 나타내었다. 또한 한국인과 일본인을 대상으로 한 별도의 임상 연구에서 경련 감소율이 50%로 나타났다.

결론

뇌전증에 대한 약물요법은 근본적 치료가 되기 힘들고, 증상을 억제하는 약제가 있지만 약 40%가 넘는 환자들에서 기존 약제가 효과가 없다는 점이 문제이다. 따라서 서로 다양한 기전의 약제를 함께 사용하고 있다.

파이콤파는 시냅스 후 뉴런에 작용하는 최초의 뇌전증 치료제로, 특히 뇌 시냅스 후부 AMPA 수용체의 glutamate 활성화에 선택적으로 작용해 신경세포의 이상흥분현상을 억제함으로써 뇌전증과 관련된 뉴런의 과도한 자극을 감소시키는 기전을 가지고 있다.

본 약제는 기존 약제들과는 기전이 다르므로, AED와 병용요법 또는 부가요법 시 부작용 또는 약물상호작용의 중첩을 피할 수 있기 때문에 임상현장에서 기대하고 있다. 그러나 특정 약제(carbamazepine,

oxcarbamazepine 등)와 병용 시 반감기에 영향을 미쳐 약물농도가 떨어질 수 있으므로 주의하여야 한다.

본 약제의 임상연구는 기존의 약제를 2년 이상 복용했음에도 발작이 지속되는 난치성 환자들을 대상으로 연구가 진행되었는데, 한국인을 포함한 점은 긍정적이지만 청소년과 가임기 여성에 대한 임상연구가 부족하므로 추후 별도의 연구가 필요가 할 것으로 생각한다. 또한 본 약제는 기존 약제에 Add-On 요법에 한해서만 사용이 가능하다. 최근 새로 개발되는 항뇌전증약제들은 거의 모두 3상 임상연구에서 기존 약제로 조절이 안 되는 환자를 대상으로 단독요법이 아니라 Add-On 요법에 대한 임상을 진행해오고 있다. 이는 현재 새로운 광범위 항뇌전증약제를 포함하여 새롭게 개발되는 약제들이 기존의 약제보다 유효성 및 효과가 부족하기 때문일 것이다.

앞으로, 단독요법과 병용 및 부가요법 모두 치료 옵션이 될 수 있는 광범위 항뇌전증약제들이 등장하여 획기적인 뇌전증의 약물요법의 약제의 개발을 기대한다.

참고자료

식약처 허가사항

뇌전증의 약물치료지침 - 대한뇌전증학회 2015

J Korean Med Assoc 2012 February; 55(2): 155-173

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

J Neurocrit Care 2008; 21:22-26

J Korean Med Assoc 2007; 50(7): 645 - 651

J Korean Neurol Assoc / Volume 20 / March, 2002

기타 인터넷 자료