

새로운 간질 치료제

계명대학교 의과대학 약리학교실

김 수 경

서 론

간질은 유병률 1%로 중추신경계통의 혼한 질환중의 하나에 속한다. 간질의 치료방법에는 여러가지가 있겠으나, 약물치료가 주로 이루어지고 있다.

간질에 약물이 처음 이용된 것은 1857년 영국의 Charles Locock경이 bromide를 사용한 이후이며 1912년에 Hauptmann이 phenobarbital을 사용하였으며, 1937년에 Merritt와 Putman이 phenytoin을 본격적인 항경련제로 사용하였다. 그 후 약 50년간은 phenytoin과 약물효과가 비슷한 약물을 찾는데 주력하여 oxazolidinediones계(예: trimethadione)와 succinimide계(예: ethosuximide)의 몇몇 약물들을 발견하였으며, 1950년 후반 Gegh laboratory에서 carbamazepine을, 1962년 프랑스의 P. Eymard이 valproate를 개발하였다. 1950년대 후반에 진정수면제로 개발되었던 benzodiazepine의 항경련효과가 밝혀졌다. 그러나 본격적인 약물치료는 International League Against Epilepsy(ILAE)에 의해서 간질발작의 유형이 분류된 1970년 이후부터 라고 할 수가 있다. 간질환자는 전세계적으로 약 5,000만 명에 이르며 그중 약 20~30%는 현재의 약물로는 치료가 불가능하다고 한다(Loscher and Schmidt, 1994). 그 이유는 약물치료도중에 생기는 약제내성의 문제와 부작용 때문이라고 하며 약물치료 효과는 간질의 유형에 따라 크게 좌우된다. 간질의 유형중에서 성인의 complex partial seizure는 70%에서 내성이 생겨 예후가 나쁘며 absence seizure, juvenile myoclonic seizure, awakening grand mal 등의 idiopathic generalized seizure의 예후는 비교적 그보다는 좋은 편이다(Krall et al, 1978 a & b). 그러나 유아의 West syndrome, early myoclonic encephalopathy, Lennox-Gastaut syndrome 및 중증의 유아의 myoclonic epilepsy는 현재의 약물로는 치유가

불가능하다. 따라서 앞으로의 간질치료제 개발은 난치성 간질인 complex partial seizure, Lennox-Gastaut syndrome등의 치료제의 개발과 아울러 기존의 약제보다 효과적이고 부작용이 적은 약제의 개발이 당면한 문제라고 하겠다. 보다 더 중요한 것은 아직도 간질의 발생기전에 대한 이해가 완전하지 않으므로 이 분야의 연구가 시급하다고 생각한다. 기존의 항경련제에는 phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, primidone, valproate, ethosuximide, benzodiazepine 등이 있으며, 새로운 항경련제의 개발은 미국 NIH(National Institutes of Health)의 NINCDS(National Institute of Neurological and communicative Disorders & Stroke) Epilepsy Branch에 의해서 추진되었으며, 1975년의 Anticonvulsant Screening Project에 의해서 활발하게 이루어 졌다.

그 후 1993년까지 NINCDS의 Antiepileptic Drug Development (ADD) Program으로 약 15,000개의 화학 물질에서 항경련효과 유무가 재조사되었다(Kupferberg, 1989). 그리하여 근래 약 20년 동안에 개발된 항경련성 약제(antiepileptic drugs: AEDs)는 27종 가량이 있는데(Table. 1) 그 중 felbamate, gabapentin, lamotrigine, vigabatrin, clobazam, zonisamide 등의 10종류는 각국에 따라 다르지만 임상에서 널리 사용되고 있다.

항경련제 개발에 이용되는 간질 Model

어떤 약물이든 새로 개발된 약물을 임상에 응용하기전에는 반드시 적당한 동물 model을 이용하여 그 효과를 판정해 보는 과정이 필요하다. 항경련제 시험을 위해서 동물을 이용할 때 중요한 것은 사람에서 볼 수 있는 유형과 비슷한 발작을 실험적으로 유발시킨 후 약물의 효과를 판정하고 부작용, 유효혈중농도 및 대사와 배설에 관한 모든 것을 동시에 조

Table 1. Potential antiepileptic drugs under development

Zonisamide	Milacemide
Denzimol	Taltrimide
Nafimidone	CI-966
CGS 18416A	Tiagabine
Lamotrigine	Clobazam
Ralitoline	Flumazenil
Topiramate	Felbamate
Flunarizine	LY201116
Oxcarbazepine	Gabapentin
Remacemide	Eterobarb
Progabide	U-54494A
Vigabatrin	D-19275
Stiripentol	AHR-12245
	Nitrazepam

From Rogawski and Porter: Pharmacol Rev 42: 223, 1990.

사하는 것이다. 간질동물 model로 유전자기법으로 조작해 낸 genetically prone absence epilepsy rat과 소리에 의해 발작이 일어나는 DBA/2 audiogenic mice 등이 있는데 이경우의 발작의 유형은 사람의 idiopathic epilepsy와 아주 유사한 부분발작과 전신 발작이 모두 나타나지만 발작이 일어나는 시기를 DBA/2 audiogenic mouse는 예외지만, 실험과 맞추기가 어려운 단점이 있다. 따라서 실제로는 어떤 약제나 전기충격을 이용하여 단일형의 간질을 유발시켜서 실험에 이용하는 경우가 더 흔하다. 이때 가장 널리 쓰이는 방법으로는 maximal electroshock seizure(MES) test와 pentylenetetrazole seizure(PTZ) test이다. MES test는 양쪽각막 또는 transuricular에 전기자극을 주어서 tonic hindlimb seizure를 유발시키는 방법으로 이 MES test의 결과는 부분발작과 대발작의 항경련효과로 응용하며, PTZ test의 결과는 소발작에 항경련효과로 응용된다(Table 2).

Table 2. Proposed mechanisms of action and spectrum of experimental and clinical activity of established and newer antiepileptic drugs

Drug	Mechanism	Experimental models				Human epilepsy					
		Maximal electroshock seizure test (tonic seizures)	Minimal s.c. pentylenetetrazol test (clonic seizures)	Electrical kindling (focal seizures)	Partial seizures	Generalized seizures					
Established											
antiepileptic drugs											
Carbamazepine	↓ Na ⁺	+	-	+	+	+	-	-			
Phenytoin	↓ Na ⁺	+	-	+	+	+	-	-			
Valproate	↓ Na ⁺ , ↓ GABA(?)	+	+	+	+	+	+	+			
Ethosuximide	↓ Ca ²⁺	-	+	-	-	-	+	-			
Phenobarbital	↓ GABA, ↓ glutamate(?)	+	+	+	+	+	-	-			
Benzodiazepines	↓ GABA	+/-	+	+	+	+	+	+			
Newer											
antiepileptic drugs											
Vigabatrin	↓ GABA	+/-	+/-	+	+	[+/-]	[*]	[+]			
Gabapentin	↓ Na ⁺ (?), ↓ GABA(?), novel binding site(?)	+	+/-	+	+	[+]	[+]	n.t.			
Lamotrigine	↓ Na ⁺ , additional unknown(?)	+	-	+	+	[+]	[+]	[+]			
Felbamate	↓ Na ⁺ (?), ↓ glutamate(?)	+	+	+	+	[+]	n.t.	+			

↑ or ↓ signifies that neurotransmitter or ion channel function is increased or decreased

+: anticonvulsant effect, + / -: weak effect, -: no effect

*: may exacerbate seizures

n.t.: not tested

[]: preliminary or anecdotal evidence only

From Upton N: TIPS 15: 458, 1994.

그외에 실험적으로 간질을 유발시킬 수 있는 약물로는 bicuculline, picrotoxin(GABA_A receptor antagonist), strychnine(glycine receptor antagonist), NMDA 및 kainate(excitatory amino acid receptor agonist) 등이 있으며, 전신 투여하면 clonic 또는 tonic seizure를 유발시킬 수가 있다. MES 또는 PTZ test에서 발작을 유도하기 위해서 전기자극은 최대로, pentylenetetrazole은 최소용량을 투여하므로 항경련제로서 가능성있는 약물판정에 오류를 범할 수가 있는데, 이것을 막기 위해서 전기 자극에 의한 간질 model과 화학 약물에 의한 간질 model의 두 종류에서 시도해 보아야만 한다. 더 나아가서 경련 역치동물과 역치이상의 동물 model에서 항경련제의 효과를 검토하면 그 약물의 효과가 경련의 역치를 증가시키기 때문인지 또는 경련의 전파를 막기 때문인지를 판정할 수가 있다. 또 다른 간질 model인 kindling model은 1967년 캐나다의 심리학자 Goddard에 의해서 고안된 방법으로 동물의 amygdala, hippocampus, cortex 등의 특정 부위를 반복적으로 발작이하의 강도로 전기자극을 매일 장기간 주어서 발작이 있는 동물로 변하게 하는 것을 말한

다. 이때의 발작은 사람의 부분발작 또는 2차적 전신 발작을 일으키는 부분발작과 유사하다. 부분 발작에 대한 항경련효과의 유무는 amygdala-kindling model과 같은 특수 부위에서 검토하는 것이 바람직하다. Kindling이 유도되는 동안에 항경련제의 효과를 판정하여 봄은 다른 어느 발작유도 동물에서 보다도 epileptogenesis 기전을 밝히는 바가 크리라고 본다. 간질 중에서도 축두엽 발작은 행동 및 지각장애를 동반하는 수가 있기 때문에 항경련효과가 있으면서도 정신병 치료효과 및 인지기능회복 효과가 있는 약제의 개발도 필요하다.

새로운 간질치료제 개발의 모색

기존의 항경련제의 작용기전에 대해서는 최근에 Rogawski와 Poter(1990) 및 Pisani 등(1991)에 의해서 기술된바 있으며, 경련의 기전은 크게 3가지로 분류해 볼 수가 있다. 첫째, GABA에 의한 억제기전의 강화, 둘째, glutamate 등의 흥분성신경전달의 억제, 셋째, Ca²⁺, Na⁺, K⁺ 등의 세포막 전위조절에 의한 것으로 대별할 수 있으며(Table 3), 새로운 약제

Table 3. Mechanisms of antiepileptic agents

Drug	Mechanism
1. GABA mimetic drugs	
GABA _A agonists	GABA ↑
Vigabatrin	GABA ↑
GAD activators	GABA ↑
Partial or subtype selective BDZ receptor agonists	GABA ↑
GABA _A receptor modulators (α -EMTBL)	GABA ↑
GABA _B antagonists	Ca ²⁺ ↓ (?)
2. Glutamate receptor antagonists	
NMDA antagonists	Glutamate ↓
Dextromethorphan	Glutamate ↓ (?)
Glycine / NMDA antagonists	Glutamate ↓
AMPA antagonists	Glutamate ↓
3. Drugs which modulate ion channels	
Flunarizine	Ca ²⁺ ↓ (?)
Ralitoline	Na ⁺ ↓
4. Drugs which act by other mechanisms	
Milacemide	Glycine ↑ (?)
Taltrimide	Taurine ↑

의 개발연구도 이러한 관점에서 시도되어 왔다.

1. GABA성 신경전달계 약물

간질과 GABA의 연관에 대해서는 1957년 Killam과 Bain에 의해서 최초로 주장되었으며, 1960년 Killam 등은 동물에서 hydrazide에 의해 유발된 경련이 GABA를 국소적으로 뇌강내 투여했을 때 소실되는 것을 보고하였다. 그 후 오늘날까지 GABA신경계와 경련상태와의 밀접한 관련성에 대한 너무나 많은 실험결과들이 보고되어 왔으며 항경련제의 개발은 자연히 선택적으로 GABA의 기능을 항진시키는 약물의 개발에 주력을 하게되었다. 기존의 억제 barbiturate, benzodiazepine, valproate등의 항경련 기전의 일부에 GABA성 신경억제작용을 증강시키는 작용이 있지만 GABA수용체중 GABA_A수용체는 chloride이온과 GABA_A receptor-chloride complex를 이루고 있으므로 이 complex ionophore에 작용하는 약물은 chloride channel에 대한 GABA의 작용을 증강시키게 된다. 이러한 약물들은 진정 및 내성이 잘 생기기 때문에 최근에는 GABAtransaminase(GABA-T)라는 GABA분해효소를 억제하므로써 뇌내 GABA의 함량을 증가시키는 약제가 개발되었다. Progabide는 간독성이 강하여서 임상 이용은 실패하였다.

A. Vigabatrin

1974년 GABA transaminase(GABA-T)의 비가역성 억제제로 합성된 약제로서 GABA-T의 억제에 의하여 뇌내 GABA함량이 오래동안 높게 유지된다.

Vigabatrin은 MES, PTZ test 및 kindling model에서 항경련효과가 나타나며 복합적 부분발작 환자의 50% 및 어린이의 West syndrome, Lennox-Gastaut syndrome에서도 항경련 효과가 입증되었다. 일반적으로 부작용은 별로 없지만 빈도는 낮으나 가장 중요한 부작용은 정신과적 부작용으로써 약 1.5%의 빈도로 나타나며(Grant and Heel, 1991), 이미 정신과적인 문제가 있었던 환자나 측두엽 간질환자에서 더 호발한다(Trimble, 1991). 약물내성과 의존성은 5년후에 30%의 환자에서 발생하며, 사람에서 보고된 바는 없으나 동물에서는 특이한 뇌조직 소견인 microvacuolization이 장기투여에 의하여 나타난다.

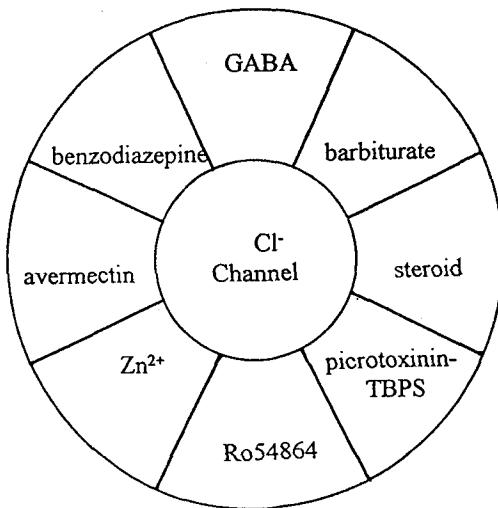
B. Tiagabine

Tiagabine은 prototype GABA uptake 차단제인 nipecotic acid의 유도체로써 synaptic cleft로부터

glial cell과 nerve terminal로 GABA재흡수 과정을 억제하므로써 시냅스내에 GABA농도를 증가시키는 작용이 있다. Amygdala kindling동물과 MES를 제외한 간질 실험동물에서 효과를 보인다(Pierce et al, 1991). 또 nipecotic 유도체 CI-966([1-[2-[bis-4-(trifluoromethyl) phenyl]-methoxy]-ethyl]-1, 2, 5, 6-tetrahydro-3-pyridinecarboxylic acid)는 실험적으로 유도된 부분발작과 전신발작에 효과가 좋으나 조증, Parkinsonism등의 신경정신과적 부작용이 심하게 나타난다(Taylor et al, 1990). 일반적으로 GABA성 기능만 선택적으로 증가시키는 약물은 정신과적 부작용이 흔히 발생한다.

C. 기타

SKF 100330-A는 GABA 재흡수 억제제인 guvacine의 유도체로써 MES test에는 효과가 없으나, kindling model에는 효과가 있다(Loscher et al, 1986). 시냅스내 GABA의 증가는 합성에 관여하는 효소인 glutamate decarboxylase(GAD)를 활성화하므로써 일어날 수 있는데 이러한 작용은 valproate, 3-alkyl GABA, 3-alkylglutamate, 3-isobutyl GABA등도 갖고 있다. 3-isobutyl GABA는 MES test에 효과가 있다. GABA_A receptor complex의 benzodiazepine binding site를 경유해서 GABA성 작용을 증가시키는 약물로는 benzodiazepine의 partial agonist인 bretazenil(1, 4-benzodiazepine)과 DN-2327(2-(7-chloro-1, 8-naphthyridin-2-yl)-3-[2-(1, 4-dioxa-8-azaspiro[4, 5] decan8-yl)-2-yl]-oxoethyl]-isoindolin-1-one), benzodiazepine subreceptor selective agonist인 abecarnil이 있다. Bretazenil, DN-2327 및 abecarnil은 처음에는 항불안제로 개발되었으나 항경련효과가 증명되었으며, diazepam이나 clonazepam 등의 nonselective agonist보다 약물 남용면에서 안전하다고 한다.(Haefely et al, 1990) GABA_A receptor complex에는 benzodiazepine receptor 외에도 여러 결합부위가 있으며(Fig. 1) chloride 전도에 대한 영향은 GABA의 작용을 조절시킬 수 있다. Barbiturate는 고농도에서 직접 chloride channel에 작용하여 전도성을 증가시키기도 하지만, chloride channel이 열려있는 시간을 길게 하므로써 GABA의 작용을 증강시킨다(Seighart, 1992). Progesterone과 desoxycorticosterone의 대사물질, alphaxolon, avermectins은 GABA-stimulated chloride 전도성을 증가시키며(Sieghart, 1992), α -

Fig. 1. GABA_A receptor complex

EMTBL(α -ethyl- α -methyl- γ -thiobuty-rolactone)은 GABAa receptor complex의 picrotoxin/TBPS(butylbicyclophosphorothionate) bi-nding site에 결합하여 항경련효과를 나타낸다. 그외에 GABA수용체복합물 중에 Ro54864와 Zn²⁺ 결합부위에 작용하는 약물도 GABA성 경련에 영향을 줄 수가 있다. GABA수용체는 α , β , γ , δ , ρ subunit의 pentamer로서, 매우 heterogenic한 구조물이다(Mohler, 1992). 따라서 benzodiazepine에 의한 GABA의 작용 및 benzodiazepine의 intrinsic efficiency는 benzodiazepine 수용체 아형에 따라서 다르게 나타날 수 있으며(Mohler, 1992) diazepam의 진정수면작용, 항경련작용, 근이완작용, 불안해소작용등의 다양한 작용은 non-selective하게 benzodiazepine수용체를 경유하는 것이 아니고, 그의 subtype수용체가 밝혀질 수도 있다고 생각한다. 앞으로 GABA_A receptor complex의 heterogeneity, 그의 기능 및 다양한 특수 결합위치에 작용하는 약물의 종류에 대한 연구는 항경련제의 개발에 많은 발전을 가져올 수 있으리라고 생각한다. GABA_A수용체에 대한 약물뿐만 아니라, 최근에는 selective한 GABA_B수용체 차단제 CGP-35348 (P-(3-aminopropyl)-Pdi-ethoxymethyl-phosphinic acid) 및 효현제 baclofen을 이용하여 발작에 미치는 GABA_B수용체의 작용이 연구되고 있다. GABA_B수용체는 G-protein을 경유하여 신경세포의 K⁺전도를

증가시키고, Ca²⁺전도를 감소 시키므로써 신경의 홍분을 억제한다고 하는데(Bowery and Pratt, 1992), baclofen의 경련에 대한 동물과 임상에서 얻은 결과에 의하면 경련제이기도하고, 항경련제이기도 하다고 한다(Loscher, 1989). CGP-35348은 MES test, PTZ test에는 효과적이지 못하나 absence seizure에는 효과적이며, 기전은 T-type Ca²⁺ channel에 작용하는 것으로 추측되고 있다(Porter and Rogawski, 1992; Brown et al, 1993).

2. Excitatory amino acid성 신경전달계 약물

Glutamate 신경전달계 이상이 간질발작을 매개한다는 보고들이 점점 증가하고 있다(Dingledine et al, 1990; Mutani et al, 1991; Meldrum, 1992; Loscher, 1993). Excitatory amino acid 수용체는 크게 3가지 ionotropic아형 즉, NMDA(N-methyl-D-aspartate), kainate 및 AMPA(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid)와 1 가지의 metabotropic receptor가 있다(Watkins et al, 1990). NMDA수용체에는 strychnine insensitive glycine-binding site와 polyamine, phenylcyclidine 및 Mg²⁺ binding site등의 allosteric site에 의해서 그 기능이 조절된다. 기존의 간질치료제인 phenytoin, carbamazepine, valproate도 어느정도 NMDA수용체에 대한 길항작용을 갖고 있음이 최근에 밝혀졌다. NMDA수용체 과다한 홍분은 간질뿐만이 아니라 허혈성뇌손상, 여러 퇴행성신경질환을 일으키므로(Rogawski, 1992) NMDA수용체 길항약제의 개발은 중요한 의미가 있다고 하겠다.

A) NMDA수용체 길항약물

1957년에 마취제로 개발되었던 phencyclidine (PCP)과 ketamine은 비경쟁적 NMDA 길항제로써 동물실험에서 항경련효과가 우수했지만 정신병적인 부작용이 있어서 임상에 응용되지는 않았었다. MK-801역시 정신이 혼미해지는 등 정신과적 부작용이 나타나므로 임상에서 이용하지 않았다. 1982년 Meldrum연구팀이 만든 AP-5, AP-7도 경구투여시 생체이용률이 저조하고 blood brain barrier를 통과하지 못하므로 임상응용에는 실패하였다(Croucher et al, 1982). 한편, D-CPP-ene(3-(2-carboxypiperazin-4-yl)propenyl-1-phosphonate), CGP37-849(DL-[E]-2-amino-4-methyl-5-phosphono-3-

-pentenoic acid), 및 그의 ester형 CGP39551은 처음에는 PCP양 행동장애나 운동장애가 일어나지 않는 용량에서 모든형의 발작에 항경련작용이 있다고 하였으나(Rogawski and Porter, 1990) 최근 amygdala kindling rat에서 효과가 없는 것으로 밝혀지므로써 복합적 부분발작에 사용할 수가 없게 되었다(Loscher and Honack, 1991). Kindling 자체가 간질의 정신병리학적으로 진행되어가는 과정에 상응하는 상황이므로, kindling동물에서 보이는 행동변화로 간질환자에서 나타날 수 있는 행동장애를 예전할 수가 있다(Trimble, 1991). 최근에 D-CPP-ene이 임상에 이용되었으나, 부작용으로 지남력 장애, 보행장애, 집중력장애, 진정, 및 무도병증세가 나타났다(Trimble, 1991). 결국 여러 competitive NMDA길항제는 특히 limbic epilepsy환자에서 정신병적인 소견을 보이므로써 임상응용에 실패하였다. 흥미롭게도 진해효과가 있는 약물 dextromethorphan이 비경쟁적 NMDA길항작용이 있으며 MES test, NMDA, 소리, amygdala kindling 발작에 효과가 있음이 보고되었다. 정확한 기전은 모르지만 그의 대사물인 dextrorphan도 dextromethorphan보다 더 강한 항경련작용과 NMDA길항효과가 있다(Rogawski and Porter, 1990). PCP양 부작용이 dextromethorphan에서 나타나지만 dextromethorphan에서는 나타나지 않으므로써, 그 두 약물의 작용기전은 다르다고 하며 (Loscher and Honack, 1993), 최근에 dextromethorphan의 약리작용이 NMDA길항작용이 아니라 voltage gated calcium channel과 sodium channel의 억제작용에 의한다는 보고도 있다(Netzer et al, 1993).

B) Excitatory amino acid신경계에 작용하는 약물 Glutamate성 신경조절은 glutamate유리를 억제시키는 약물과 NMDA수용체 complex내에 있는 다양한 조절부위(Fig. 2), 즉 strychnine insensitive glycine site, non-NMDA수용체 길항제 및 polyamine site에 의해서 조절될 수가 있다(Rogawski and Porter, 1990; Carter, 1992; Meldrum, 1992; Loscher, 1993a). Low affinity non-competitive NMDA길항제로는 ADCI((±)-5-aminocarbonyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d]cyclohepten-5,10-imine), memantine, 및 dextrorphan이 있다. Glycine은 strychnine sensitive glycine receptor 또는 NMDA수용체내의 strychnine insensitive glycine receptor에 작용하는 억제성 신경전달물질이다. Glycine/NMDA수용체 길항제인 7-chlorokynurenic acid는 동물의 전신발작형은 억제시키거나, kindling에 의한 국소발작은 억제시키지 못한다. Glycine수용체에 작용하는 약물의 항경련효과여부는 많은 논란이 있다. Polyamine site의 길항제와 selective non-NMDA(AMPA, kainate) 길항제는 항경련작용을 일으킨다. 최근에는 non-NMDA glutamate수용체내의 benzodiazepine site가 발견되어, 이 부위가 신경질환치료제 개발의 새로운 표적이 되고 있다(Donevan and Rogawski, 1993; Rogawski, 1993). Metabotropic glutamate수용체는 polyphosphoinositol hydrolysis에 의해 작용하며(Watkins et al, 1990) 이 수용체 효현제는 presynapse에 작용하여 glutamate유리를 억제하므로써 항경련효과를 나타낸다(Sheadown, 1989). Lamotrigine 및 opioid kappa 수용체 효현제인 benzamide U-50,488H도

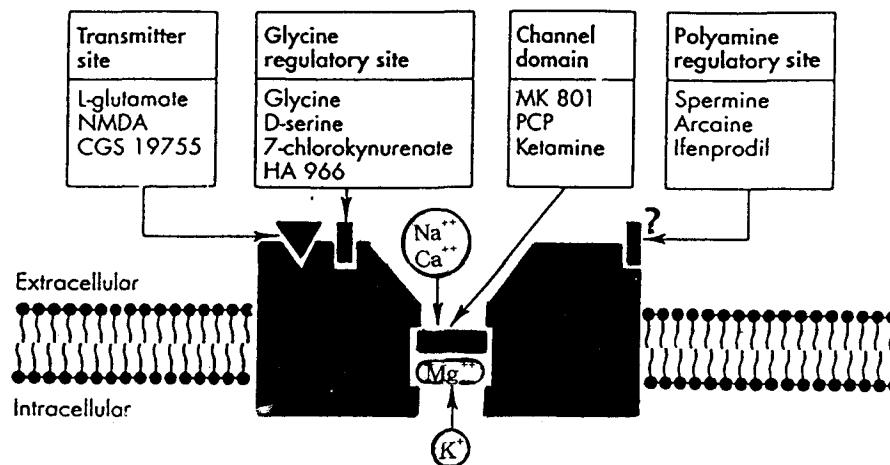


Fig. 2. Schematic allosteric sites of NMDA receptor complex

glutamate 유리를 억제하므로 excitatory amino acid agonist인 NMDA, kainate, quisqualate, electroshock, sound에 의한 경련을 억제시킨다(Richter and Loscher, 1993). U-50488H의 유도체로써 kappa 수용체에 의한 진통 및 진정의 작용이 적은 U-54494A도 개발되었다(Von Voigtlander et al, 1987).

3. Ion channel에 작용하는 약물

신경세포의 홍분은 세포내외의 ion의 변화에 의해 일어난다. 결국 모든 항경련제의 작용은 시냅스와 신경세포의 막전위에 어떠한 변화를 초래하는 것 이므로 ion channel의 발견 및 특성과 그것에 선택적으로 작용하는 약물의 개발이 이루어지고 있다. Ion channel에는 크게 ligand-gated와 voltage-gated channel이 있는데, 간질과 관련있는 ligand-gated channel은 GABA-gated chloride channel, NMDA receptor-gated calcium 및 sodium channel이며, voltage-gated cationic channel은 sodium, potassium 및 calcium channel이다(Faingold, 1992). Phenytoin, carbamazepine, valproate의 항경련효과 및 lidocaine의 status epilepticus에 대한 효과는 voltage-gated sodium channel을 억제하는 작용에 의한다. 이것은 신경세포 배양에서는 sustained high frequency repetitive firing(SRF)의 억제로 나타나며(Macdonald, 1989), voltage-gated sodium channel을 억제시키는 작용을 가진 약제로는 oxcarbazine, topiramide, zonisamide, remacemide 및 ralitoline 등이 있다. Potassium channel 억제제인 aminopyridine, guanidine은 경련을 일으키고, potassium channel activator인 cromakalim은 항경련효과를 일으킨다. 그러나 대부분의 potassium channel의 관여에 의한 항경련제는 고농도와 뇌척수강내로 주사했을 때에만 효과가 있기 때문에(Porter and Rogawski, 1992), 이 계통의 약물은 blood brain barrier를 통과할 수 있는 약제로 개발되어야만 한다. 신경세포의 모든 조절 및 간질발작에 calcium은 매우 중요한 인자로 여기고 있다. 간질발작시에 calcium 유입이 많아지는데 calcium의 세포내 축적은 나아가서 간질뿐만 아니라 모든 신경손상의 원인이 된다. Voltage-gated calcium channel에는 4가지 종류, T, N, L과 P type이 있다(Faingold, 1992). Phenytoin, carbamazepine, barbiturate, benzodiazepine 계 약물이 신경세포내 calcium의 유입을

억제시키는 것으로 알려져 있는데, barbiturate는 특히 L type과 N type을 차단하며, phenytoin은 N type과 T type을 차단한다. 최근 ethosuximede는 T type calcium channel을 차단하는데 이것이 absence seizure에 중요한 기전임이 밝혀졌다(Coulter et al, 1989). 또한 phenytoin, carbamazepine, barbiturate, benzodiazepine 계가 calcium의 유입뿐만 아니라 세포내 calcium의 이동 즉, calmodulin kinase II를 활성을 억제하므로써 calcium을 증가시킨다. 결론적으로 이 약물들의 항경련작용이 직접적으로 calcium current를 조절하는지, 또는 세포내 calcium 양을 조절하는지는 아직 확실하지가 않다. Audiogenic seizure mice에서 calcium channel 차단제 중에 그 이유는 확실히 모르지만 phenylalkylamine 유도체인 verapamil과 methoxyverapamil은 효과가 전혀 없으며 오히려 고농도에서 clonic-tonic 발작을 일으킨다. Dihydropyridine 유도체인 nifedipine, nicardipine, nimodipine, nitrendipine과 diphenylalkylamine 계 flunarizine은 미약하며, benzodiazepine 계 diltiazem은 효과가 좋다(De Sarro et al, 1988). Kindling model에서도 verapamil, nimodipine, nitrendipine은 효과가 없고 flunarizine은 효과가 있다(Mack and Gilbert, 1992). 그러나 nimodipine과 ni-trendipine은 PTZ test에 효과가 있고 strychnine에 의한 발작과 NMDA에 의한 발작에는 효과가 없다(Dolin et al, 1988). Calcium channel의 T, L, N-type을 차단하는 flunarizine에 대한 항경련작용이 가장 많이 연구되어 있는데 항경련효과는 phenytoin이나 carbamazepine과 유사하게 MES test, PTZ test, allyglycine, bicuculline, 및 audiogenic mice의 tonic seizure에 효과가 있으나 PTZ test 및 audiogenic mice의 clonic seizure에는 효과가 없다(Vanden et al, 1986). Refractory seizure 환자의 30%에서 효과가 나타나지만, 부작용으로 추체외로 증상이 나타나므로 장기투여하는 것은 어렵다. 그 외에 sodium channel을 방해하는 약으로 ralitoline이 최근 개발되었다(Fischer et al, 1992).

4. 기타 약물

GABA성 또는 glutamate성 신경전달에 직접 관여하는 작용외에 뇌 홍분을 조절하는 다음의 약제가 있다.

A) Milacemide

Glycine의 전구약물이라고 할 수 있으며, glycine보다 극성이 낮아서 경구투여시 뇌내로 침투되어 억제성 신경전달물질 glycine으로 전환된다. 이외에도 GABA 합성효소인 GAD와 monoamine oxidase A와 B를 억제하는 작용이 있다(Rogawski and Porter, 1990; Semba et al, 1992). 이 약물 자체의 항경련작용은 bicuculline에 의한 발작동물에서 잘 나타나지만, 사람에서는 미약하다(Roba et al, 1986; Rogawski and Porter, 1990).

B) Taltramide

Taurine의 유도체이며, GABA성 신경전달계의 neuromodulator로서 신경세포의 홍분성을 억제시킨다. 최근의 보고에 의하면 전신발작에는 효과가 있으나, 부분발작에는 효과가 없다(Rogawski and Porter, 1990).

기존 약물 중에서 재발견된 항경련제

상기한 여러가지 발작 기전의 이론적 배경에 근거한 약물들이 개발되고 있음에도 불구하고 현재 임상에서 용용되고 있는 항경련제는 기존약제로 부터 항경련효과 검색에 의해서 찾아내었다. 앞으로도 다음의 약제의 구조적 변이를 연구하면 더 효과적인 약물이 개발되리라고 생각한다.

1. Clobazam

1975년에 항불안제로써 개발된 1,5-benzodiazepine으로써 1,4-benzodiazepine계(예. diazepam)에 비해 진정작용 및 운동장애가 심하지 않으면서 amygdala kindling 동물과 부분발작, 전신발작 모두에 항경련효과를 나타낸다. 그러나 내성이 빨리 생기는 단점이 있다(Schmidt et al, 1986; Holland et al, 1992).

2. Eterobarb

Eterobarb는 N,N'dimethoxymethyl-phenobarbital로써 1960년대 후반에 밝혀진 수면 진정작용이 없는 phenytoin이나 phenobarbital과 유사한 항경련작용을 나타내는 anticonvulsant barbiturate이다(Loscher and Schmidt, 1988; Wolter, 1991).

3. Felbamate

Phenytoin, carbamazepine, ethosuximide보다도

안전하고 항경련범위가 크다. 항불안제 meprobamate와 구조적으로 유사한 dicarbamate로 미국의 월리스(Wallace)사에 의해 개발된 약물이다. 동물에서의 항경련효과는 valproate와 유사하나, 신경독작용은 적다(Duane Sofia et al, 1991). 작용기전은 확실치는 않으나, 최근에 NMDA수용체 복합체의 strychnine insensitive glycine site에 대한 작용이 있음이 보고되었다(McCabe et al, 1993). 그러나 부분발작 환자에 phenytoin과 carbamazepine을 병용하면 효과가 좋다고 하지만(Leppik et al, 1991; Bourgeois et al, 1993), felbamate 단일요법의 효과도 입증되었다(Sachdeo et al, 1992; Faught et al, 1993). 주 적응증은 Lennox-Gastaut syndrome이며, 부작용은 중등도로 나타나며, 가장 흔한 증상은 중추신경계증상(복시, 현기증, 두통, 불면, 보행장애)과 위장장애(오심, 구토, 식욕부진)이다.

4. Flupirtine

약물 탐닉작용이 없는 진통제로 유럽에서 판매되었던 carbethoxyaminobenzylamino-pyridine 유도체중의 하나이다(Seaman et al, 1986). 동물에서는 MES test, PTZ test에서 항경련효과가 나타나며, 임상에서는 refractory partial 및 absence seizure에 미약한 효과가 있다. 최근에 개발된 그의 유도체 D-20443(5-(p-fluoro-benzylamino)2-ethoxy-carbonylaminoaniline)이 여러 동물발작 model에서 광범위하게 항경련작용이 있음이 보고 되었다(Nickel et al, 1993).

5. Gabapentin

1970년대 후반에 Goedecke에서 개발되었으며, 기전은 확실하지는 않으나 GAD를 활성시키며 (Taylor et al, 1992), sodium channel을 차단하는 작용이 있다(Warml and Mclean, 1994). Partial seizure와 generalized tonic-clonic seizure에 사용되며 2차적 전신발작을 일으키는 부분발작에 가장 효과가 크다. 부작용은 별로 없으나 혼몽, 피로, 보행장애 및 현기증 등이 올 수 있다(Goa and Sorkin, 1993).

6. Lamotrigine

1970년대 초 folate 대사를 방해하는 물질로부터 발견된 항경련제로서(Yuen, 1991), atypical absence seizure, juvenile myoclonic epilepsy, Lennox-Gastaut syndrome을 비롯하여 부분발작과 전신발

작 모든 형에 유효하다. 기전은 voltage sensitive sodium channel을 차단하며, 특히 glutamate의 유리를 억제한다(Yuen, 1991). 부작용은 심하지 않으나, 중추신경계 증상으로 현기증, 보행장애, 혼몽이 나타난다(Goa et al, 1993). 약 2~3%에서는 Stevens-Johnson syndrome이 발생하며, 이는 valproate와 병용시 lamotrigine의 대사가 억제되므로 더 잘 나타난다.

7. Nafimidone

Phenytoin과 유사한 작용을 나타내는 imidazole 유도체이다. Nafimidone 유도체에는 denzimol, CGS 18416A이 있다(Buhles et al, 1986).

8. Oxcarbazepine

Carbamazepine과 유사하게 voltage sensitive sodium channel을 차단하는 항경련제이다. Carbamazepine과 임상응용은 같으며, 그의 alternative drug으로 사용되나, skin allergy는 보다 적게 나타나고 hyponatremia는 더 흔하게 나타난다(Klosterkov et al, 1991; Schmidt, 1992).

9. Remacemide

Phenytoin의 3 dimensional 구조물의 연구중에 발견된 약제로써 phenytoin과 유사한 항경련작용을 나타내며, non-competitive NMDA 길항제이다(Rogawski, 1992).

10. Stiripentol

Ethlene alcohol series에서 발견된 항경련제로써 GABA 재흡수를 억제하고 GABA 분해를 억제하여 뇌내 GABA 함량을 증가시킨다. 여러가지 유형의 발작에 효과가 있으나 carbamazepine, phenytoin 등의 대사를 방해하므로 병용시에는 반드시 감량해야 한다(Vincent, 1991).

11. Topiramate

당뇨병치료제 개발중에 발견된 sulfamate-substituted monosaccharide로써 정확한 작용기전은 밝혀지지 않았으나 GABA에 의한 chloride 유입을 증가시킨다고 한다. MES test에 효과가 있으나, PTZ test에는 효과가 없다.

Refractory partial seizure에 효과가 있으며 carbamazepine, phenytoin, valproate와의 약물상

호작용은 없다(Rogawski and Porter, 1990). 부작용으로 인지장애, 무력증, 혼미, 체중감소등이 나타난다.

12. Zonisamide

1970년대 말 일본의 Dainippon에서 개발한 약으로 동물 model의 MES test에는 효과가 있으나, PTZ test에는 효과가 없다. 사람에서는 refractory partial seizure, myoclonic seizure에 효과가 있다. 부작용은 장기복용시 renal calculi가 나타나며, 가장 흔한 부작용은 졸음과 보행장애다(Rogawski and Porter, 1990; Seino et al, 1991).

결 론

최근 20~30년 이내에 많은 종류의 신종 항경련제들이 개발되었다. 이들은 대개 경련의 기전에 근거한 것이 아니고, 기존의 약물에서 항경련작용을 검색하는 중에 뜻밖에 발견된 것이 대부분이었다. 간질기전의 이론에 근거하여 즉, 현재 GABA성 억제를 증강시키는 약제, glutamate성 신경홍분을 억제시키는 약제 및 calcium channel을 차단하는 약제를 중심으로 발견된 약들은 기존의 항경련제로 실패한 경우에 이 약물들이 큰 효과를 나타내지 못하였다.

그 이유는 아마도 기존의 항경련제의 기전이 한가지 이상의 기전에 의한 작용이었으며, 새로 개발된 약들은 기전면에서는 보다 더 선택적이었지만 간질은 병자체가 복잡하게 작용해가는 어떤 변화를 포함하는 질환이므로 어떤 기전 한가지에 선택적인 약물 효과를 가진다고 하더라도 실제에서는 기대에 못미쳤던 것으로 생각된다. 그러나 이러한 매우 선택적인 작용이 있는 약물들은 간질의 생리학적, 병리학적 기초지식을 알아내는데 실현적으로 크게 기여되었다. 앞으로 이러한 약제를 이용하여 간질의 근본적인 병리 기전을 알아내고 이것을 새로운 항경련제 개발에 이용하여 부작용은 더 적고, 항경련효과는 큰 약물을 개발하는 일이 간질을 정복하는 길이라고 생각한다.

참 고 문 헌

- Bourgeois B, Lepplik IE, Sackellares JC, et al: Felbamate: A double-blind controlled trial in patients undergoing presurgical evaluation of

- partial seizures. *Neurology* 1993; 43: 693-696.
- Bowery NG, Pratt GD: GABA_A receptors as targets for drug action. *Arzneim Forsch(Drug Res.)* 1992; 42(2A): 215-223.
- Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al: Effectiveness of piracetam in cortical myoclonus. *Movement Disord* 1993; 8(1): 63-68.
- Buhles WC Jr, Wallach MB, Chaplin MD, Treiman DM: Nafimidone, in Meldrum BS, Porter RJ(eds): *New Anticonvulsant Drugs*, London, Libbey 1986, pp 203-214.
- Carter AJ: Glycine Antagonists: Regulation of the NMDA receptor-channel complex by the strychnine-insensitive glycine site. *Drugs Future* 1992; 17: 595-613.
- Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA: Characterization of ethosuximide reduction of lowthreshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 1989; 25(6): 582-593.
- Croucher MJ, Collins JF, Meldrum BS: Anticonvulsant action of excitatory amino acid antagonists. *Science* 1982; 216(4548): 899-901.
- De Sarro GB, Meldrum BS, Nistico G: Anticonvulsant effects of some calcium entry blockers in DBA/2 mice. *Br J Pharmacol* 1988; 93(2): 247-256.
- Dingledine R, McBain CJ, McNamara JO: Excitatory amino acid receptors in epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11(8): 334-338.
- Dolin SJ, Hunter AB, Halsey MJ, Little HJ: Anticonvulsant profile of the dihydropyridine calcium channel antagonists nitrendipine and nimodipine. *Eur J Pharmacol* 1988; 152(1-2): 19-27.
- Donevan SD, Rogawski MA: GYKI 52466, a 2, 3-benzodiazepine, is a highly selective, non-competitive antagonist of AMPA/kainate receptor responses. *Neuron* 1993; 10: 51-59.
- Duane Sofia R, Kramer L, Perhach J L, Rosenberg A: Felbamate. in Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A(eds): *New Antiepileptic Drugs: Epilepsy Res Suppl* 3, Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 103-108.
- Faingold CL: Overview of ion channels, antiepileptic drugs, and seizures. in Faingold CL, Fromm GH(eds.): *Drugs for Control of Epilepsy: Actions on Neuronal Networks Involved in Seizure Disorders*, Boca Raton, CRC Press, 1992, pp 57-68.
- Faught E, Sachdeo RC, Remler MP, et al: Felbamate monotherapy for partial-onset seizures. *Neurology* 1993; 43(4): 688-692.
- Fischer W, Bodewei R, Satzinger G: Anticonvulsant and sodium channel blocking effects of ralitoline in different screening models. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1992; 346(4): 442-452.
- Goa KL, Ross SR, Chrisp P: Lamotrigine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46(1): 152-176.
- Goa KL, Sorkin EM: Gabapentin. a review of its pharmacological properties and clinical potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 46(3): 409-427.
- Grant SM, Heel RC: Vigabatrin. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* 1991; 41 (6): 889-926.
- Haefely W, Martin JR, Schoch P: Novel anxiolytics that act as partial agonists at benzodiazepine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11 (11): 452-456.
- Holland KD, McKeon AC, Canney DJ, Covey DF, Ferrendelli JA: Relative anticonvulsant effects of GABA mimetic and GABA modulatory agents. *Epilepsia* 1992; 33(6): 981-986.
- Killam KF, Bain JA: Convulsant hydrazides I. in vitro and in vivo inhibition by convulsant hydrazides of enzymes catalyzed by vitamin B₆. *J Pharmacol Exp Ther* 1957; 119: 255-262.
- Killam KF, Dasgupta SR, Killam EK: Studies on the action of convulsant hydrazides as vitamin B₆ antagonists in the central nervous system, in Roberts E(eds): *Inhibition in the Nervous System and Gamma-Aminobutyric Acid*, New York, Pergamon Press, 1960, pp 302-316.
- Klosterkov Jensen P, Gram L, Schmutz M: Oxcarbazepine. in pisani F, perucca E, avan-

- zini G, Richens A(eds): *New Antiepileptic Drugs*. *Epilepsy Res. Suppl.* 3. Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 135-140.
- Krall RL, Penry JK, Kupferberg HJ, Swinyard EA: Antiepileptic drug development: I. history and a program for progress. *Epilepsia* 1978a: 19(4): 393-408.
- Krall RL, Penry JK, White BG, Kupferberg HJ, Swinyard EA: Antiepileptic drug development: II. anticonvulsant drug screening. *Epilepsia* 1978b: 19(4): 409-428.
- Kupferberg HJ: Antiepileptic drug development program: a cooperative effort of government and industry. *Epilepsia* 1989: 30(Suppl 1): S51-S56.
- Leppik IE, Dreifuss FE, Pledger G W, et al: Felbamate for partial seizures: Results of a controlled clinical trial. *Neurology* 1991: 41(11): 1785-1789.
- Loscher W: GABA and the epilepsies. experimental and clinical considerations, in bowery NG, nistico G(eds): *GABA: Basic Research and Cellular Applications*, Rome, Pythagora Press, 1989, pp 260-300.
- Loscher W: Basic aspects of epilepsy. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993: 6(2): 223-232.
- Loscher W, Honack D: Anticonvulsant and behavioral effects of two novel competitive N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonists, CGP 37849 and CGP 39551, in the kindling model of epilepsy. comparison with MK-801 and carbamazepine. *J Pharmacol Exp Ther* 1991: 256(2): 432-440.
- Loscher W, Honack D: Differences in anticonvulsant potency and adverse effects between dextromethorphan and dextrorphan in amygdala-kindled and non-kindled rats. *Eur J Pharmacol* 1993: 238(2-3): 191-200.
- Loscher W, Jackel R, Czuczwar SJ: Is amygdala kindling in rats a model for drug-resistant partial epilepsy? *Exp Neurol* 1986: 93(1): 211-226.
- Loscher W, Schmidt D: Which animal models should be used in the search for new antiepileptic drugs ? a proposal based on experimental and clinical considerations. *Epilepsy Res* 1988: 2(3): 145-181.
- Loscher W, Schmidt D: Strategies in antiepileptic drug development: is rational drug design superior to random screening and structural variation? *Epilepsy Res* 1994: 17(2): 95-134
- Macdonald RL: Antiepileptic drug actions. *Epilepsia* 1989: 30(Suppl 1): S19-S28.
- Mack CM, Gilbert ME: An examination of the anticonvulsant properties of voltage-sensitive calcium channel inhibitors in amygdala kindled seizures. *Psychopharmacology* 1992: 106: 365-369.
- McCabe RT, Wasterlain CG, Kucharczyk N, Duane Sofia R, Vogel JR: Evidence for anticonvulsant and neuroprotectant action of felbamate mediated by strychnine-insensitive glycine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993: 264(3): 1248-1252.
- Meldrum BS: Excitatory amino acids in epilepsy and potential novel therapies. *Epilepsy Res* 1992: 12(2): 189-196.
- Mohler H: GABAergic synaptic transmission. regulation by drugs. *Arzneim-Forsch(Drug Res)* 1992: 42(2A): 211-214.
- Mutani R, Cantello R, Gianelli M, Bettucci D: Rational basis for the development of new antiepileptic drugs, in Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A(eds): *New Antiepileptic Drugs* *Epilepsy Res Suppl* 3, Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 23-28.
- Netzer R, Pflemlin P, Trube G: Dextromethorphan Blocks NMDA-induced currents and voltage-operated inward currents in cultured cortical neurons. *Eur J Pharmacol* 1993: 238(2-3): 209-216.
- Nickel B, Shandera A, Godlevsky L, Mazarati A, Kupferberg H, Szelenyi I: Antiepileptic effects of a new drug: D-20443. *Epilepsia* 1993: 34 (Suppl 2): 95.
- Pierce MW, Suzdak PD, Gustavson LE, Mengel, HB, McKelvy JF, Mant T: Tiagabine, in

- pisani F, perucca E, avanzini G, richens A(eds) : *New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Res Suppl 3*, Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 157-160.
- Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A(eds) : *New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Res Suppl 3*, Amsterdam, Elsevier, 1991: 79-88.
- Porter RJ, Rogawski MA: New antiepileptic drugs: from serendipity to rational discovery. *Epilepsia* 1992: 33(Suppl 1): S1-S6.
- Richter A, Loscher W: The kappa-opioid receptor agonist, U50, 488H, exerts antidy- stonic activity in a mutant hamster model of generalized dystonia. *Eur J Pharmacol* 1993: 236(2): 289-294
- Roba J, Cavalier R, Cordi A, et al: Milacemide, in meldrum BS, porter RJ(eds): *New Anticonvulsant Drugs*, London, Libbey, 1986, pp 179-190.
- Rogawski MA: The NMDA receptor, NMDA antagonists and epilepsy therapy. a status report. *Drugs* 1992: 44(3): 279-292.
- Rogawski MA: Therapeutic potential of excitatory amino acid antagonists: channel blockers and 2,3-benzodiazepines. *Trends Pharmacol Sci* 1993: 14(9): 325-331.
- Rogawski MA, Porter RJ: Antiepileptic drugs: pharmacological mechanisms and clinical efficacy with consideration of promising developmental stage compounds. *Pharmacol Rev* 1990: 42(3): 223-286.
- Sachdeo R, Kramer LD, Rosenberg A, Sachdeo S: Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann Neurol* 1992: 32(3): 386-392.
- Schmidt D: Anticonvulsants, in Dukes MNG (eds): *Meyler's Side Effects of Drugs*, ed 12. Amsterdam, Elsevier, 1992, pp 122-143.
- Schmidt D, Rhode M, Wolf P, Roeder-Wanner U: Tolerance to the antiepileptic effect of clobazam, in Frey HH, Froscher W, Koella WP, Meinardi H(eds): *Tolerance to Beneficial and Adverse Effects of Antiepileptic Drugs*. New York, Raven Press, 1986, pp 109-118.
- Seaman CA, Sheridan PH, Engel J, Molliere M, Narang PK, Nice FJ: Flupirtine, in meldrum BS, porter RJ(eds): *New Anticonvulsant Drugs*. London, Libbey, 1986, pp 135-146.
- Seino M, Miyazaki H, Ito T: Zonisamide, in pisani F, perucca E, avanzini G, richens A(eds) : *New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Res Suppl 3*, Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 169-174.
- Semba J, Doheny M, Patsalos PN, Sarna G, Curzon G: Effect of milacemide on extracellular and tissue concentrations of dopamine and 5-hydroxytryptamine in rat frontal cortex. *Br J Pharmacol* 1992: 105(1): 59-22.
- Sheardown MJ: The quinoxalinediones, a new series of potent and selective non-NMDA receptor antagonists. *Drugs Future* 1989: 14: 667-674.
- Sieghart W: GABA_A receptors: ligand-gated Cl⁻ ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *Trends Pharmacol Ther* 1992: 13 (12): 446-450.
- Squires RF, Saederup E: A review of evidence for GABAergic predominance / glutamatergic deficit as a common etiological factor in both schizophrenia and affective psychoses: more support for a continuum hypothesis of 'functional' psychosis. *Neurochem Res* 1991: 16(10): 1099-1111.
- Taylor CP, Vartanian MG, Andruszkiewicz R, Silvermann RB: 3-Alkyl GABA and 3-alkylglutamic acid analogues: two new classes of anticonvulsant agents. *Epilepsy Res* 1992: 11(2): 103-110.
- Taylor CP, Vartanian MG, Schwarz RD, Rock DM, Callahan MJ, Davis MD: Pharmacology of CI-966: a potent GABA uptake inhibitor, in vitro and in experimental animals. *Drug Dev Res* 1990: 21: 195-215.
- Trimble MR: Epilepsy and behaviour. *Epilepsy Res* 1991: 10(1): 71-79.
- Vanden Bussche G, Wauquier A, Ashton D, de Beukelaar F: Flunarizine, in meldrum BS, porter RJ(eds): *New Anticonvulsant Drugs*. London, Libbey, 1986, pp 125-133.
- Vincent JC: Stiripentol, in pisani F, perucca E, Avanzini G, Richens A(eds): *New Antiepileptic Drugs*, *Epilepsy Res. Suppl 3*. Amsterdam, Else-

- vier, 1991, pp 153-156.
- Von Voigtlander PF, Hall ED, Camacho Ochoa M, Lewis RA, Triezenberg HJ: U-54494A, a unique anticonvulsant related to kappa opioid agonists. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 243(2): 542-549.
- Wamil AW, McLean MJ: Limitation by gabapentin of high frequency action potential firing by mouse central neurons in cell culture. *Epilepsy Res* 1994; 17(1): 1-11.
- Watkins JC, Krosgaard-Larsen P, Honore T: Structure-activity relationships in the development of excitatory amino acid receptor agonists and competitive antagonists. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11(1): 25-33.
- Wolter KD: Eterobarb, in Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A(eds): *New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Res Suppl 3*. Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 99-102.
- Yuen AWC: Lamotrigine, in Pisani F, Perucca E, Avanzini G, Richens A(eds): *New Antiepileptic Drugs. Epilepsy Res Suppl 3*. Amsterdam, Elsevier, 1991, pp 115-124

=Abstract=

Development of New Antiepileptic Drugs

Soo Kyung Kim, MD

*Department of Pharmacology, Keimyung University,
School of Medicine, Taegu, Korea*

Epilepsy is one of the most common disorder of man and one of very difficult disorders to manage in medical practice. Although established drugs have been used, they have also proved a lack of efficacy for several types of seizure. A large number of candidate drug used antiepileptic drugs are undergoing preclinical and clinical evaluation throughout the world. Now, felbamate, gabapentin, lamotrigine, zonisamide, vigabatrin, clobazam are promising of new generation of drugs in epilepsy management.

Our purpose in this review is to consider the basic mechanism about currently used new antiepileptic drugs and newly developed drugs. Also, through the history of discovery of new antiepileptic drugs, we are going to approach to the next generation of epilepsy in pathophysiology, pharmacology, and medical practice.

Key Words: Antiepileptic drugs, Development