



손 은 희
충남의대

Pharmacologic management of pain

Eun Hee Sohn

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital

Neuropathic pain is caused by a disease or lesion of the somatosensory nervous system. Therapeutic guidelines for treatment of neuropathic pain have been developed and revised several times in many countries. Basic principle of management of neuropathic pain is stepwise therapy regardless of cause of neuropathic pain. Tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and gabapentinoids are the 1st line treatment for neuropathic pain in many therapeutic guidelines. The importance of opioids has been diminished because of tolerance and overdose, and it is recommended to use as the 3rd or 6th line treatment for neuropathic pain. Further research for individualized management of neuropathic pain based on pathomechanism is needed.

Key Words: neuropathic pain, guideline, serotonin, norepinephrine, opioids

Introduction

신경병통증(neuropathic pain)은 감각신경계의 질환이나 손상으로 인해 발생하는 통증으로, 외부 자극에 대해 몸을 보호하는 통각(nociceptive pain)과 달리 수면장애와 우울증 등을 유발하여, 환자의 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐 아니라 사회와 경제적 손실을 유발한다. 신경병통증은 다양한 중추신경계와 말초신경계 질환 또는 손상에 의해 발생할 수 있으며, 대표적으로 뇌졸중, 다발경화증, 당뇨병성말초신경병, 사람면역결핍바이러스 감염과 연관된 말초신경병, 말초신경손상, 척수손상 등에 동반된 통증 치료에 대한 연구가 많이 이루어져 있다.

과거에는 신경병통증의 치료는 유발 질환이나 발생 기전에 따라 치료하려고 노력해왔다. 그러나 신경병통증의 증상

은 유발 질환에 따라 차이가 없고, 하나의 발생기전으로 여러 증상이 발생하거나 다양한 발생 기전이 하나의 증상으로 나타나기도 하여, 유발 질환이나 발생 기전에 따른 치료법은 아직까지 없는 실정이다.

현재까지 여러 신경병통증 치료 지침이 제안되어 왔다.¹⁻⁶ 최근의 치료 지침에서는 삼차신경통을 제외하고는 유발 질환 별 치료 효과의 차이가 없기 때문에 원인이나 증상과 관계 없이 치료하도록 권고하고 있다. 개인의 증상에 따라 발생 기전을 추측하고 이에 맞추어 다른 치료를 하려는 노력이 지속되고 있지만,⁷ 아직까지는 근거가 불충분하여 치료 지침에 포함되지 못하고 있다. 본 원고에서는 현재까지 제시된 주요 치료 지침을 확인하여 신경병통증 치료의 바탕이 되고자 한다.

1. 신경병통증의 주요 치료 약물

약물의 치료 효과와 부작용을 알아보는 지수로 Number Need to Treat (NNT)와 Number Need to Harm (NNH)가 주로 이용된다. NNT는 낮을수록 약물의 효과가 좋으며, NNH는 높을수록 부작용이 적다. 따라서 치료 지침에서는 각

Eun Hee Sohn

282 Moonhwa-ro Jung-gu, Daejeon

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital

E-mail: seh337@daum.net Tel: 82-42-280-7882

약물의 NNT와 NNH를 고려하여 1차와 2차 치료약을 제시하고 있다.

NNT: 첫 번째 한 환자가 50% 이상의 통증 완화를 느끼기 위해 치료해야 하는 환자 수 (연구에 따라 30% 이상의 통증 완화를 기준으로 하기도 함)

NNH: 첫 번째 한 환자가 부작용으로 약물을 중단할 때 치료받고 있는 환자 수

여러 치료 지침에서 공통적으로 신경병통증의 치료약으로 제시되고 있는 약물은 삼환계 항우울제(tricyclic anti-

depressant, TCA), 가바펜티노이드(gabapentinoid), 세로토닌과 노르에피네프린 재흡수 억제제(serotonin-nor-epinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 트라마돌(tramadol), 아편유사제(opioid) 등이 있다. 각 약물의 용량과 부작용을 표 1에 정리하였다.

1.1. 삼환계 항우울제

TCA는 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하고, N-methyl-D-aspartate (NMDA)에 의한 통증을 억제하며, 소듐 통로를 억제하여 신경병통증을 완화시킨다. 신경병통증의 치료를 위해서는 항우울효과를 위한 용량의 20-30%

Table 1. Main medications for neuropathic pain

Agent	Initial dose	Dose range	Side effects
Anticonvulsants			
Gabapentin	100–300 mg/d	300–1200 mg 3 times/d	Drowsiness, dizziness, peripheral edema, visual blurring
Pregabalin	25–150 mg/d	150–300 mg 2 times/d	Drowsiness, dizziness, peripheral edema, visual blurring
Carbamazepine	100 mg/d	200–400 mg 3 times/d	Drowsiness, dizziness, blurred vision, ataxia, headache, nausea, rash
TCAs			
Amitriptyline, Nortriptyline	20–25 mg/d	10–100 mg/d	Drowsiness, confusion, orthostatic hypotension, arrhythmia, dry mouth, urinary retention, constipation, weight gain Clx, in patients with glaucoma
SNRIs			
Venlafaxine	37.5 mg/d	150–225 mg/d	Nausea, dizziness, hypertension
Duloxetine	30 mg/d	60–120 mg/d	Sedation, nausea, constipation, ataxia Clx, in patients with glaucoma
Opioids			
Morphine	15 mg every 12h	NA	Nausea, vomiting, sedation, dizziness, constipation Monitor for tolerance, overdose, dependence
Oxycodone	10 mg every 12h	NA	
Fentanyl	12 µg/h (patch)	NA	
Others			
Tramadol	50 mg/d	50–100 mg 4 times/d	Ataxia, sedation, constipation, seizure
Tapentadol	50mg every 12h	Maximum 500 mg in 24h	Nausea, constipation, sedation Clx, in patients with creatinine clearance <0.5 mL/s/m² and Child-Pugh class C
Lidocaine patch	NA	5% patch	NA
Capsaicin cream	NA	8% cream	NA
Nabiximols	1 sprays every 4h	2 sprays 4 times/d	Dizziness, fatigue, nausea, euphoria Approved in MS patients with pain

TCAs, tricyclic antidepressants; Clx, contraindicated; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; NA, not available; MS, multiple sclerosis

정도로 낮은 용량에서도 효과가 있다.² 여러 치료지침에서 TCA를 신경병통증의 1차 치료약으로 권고하고 있다.¹⁻⁶

TCA는 진정(sedation), 기립저혈압, 부정맥, 뇨저류, 구갈 등이 주요 부작용이며, 특히 고령에서는 주의를 요한다. 일반적으로 노르트립틸린(nortriptyline)이나 데시프라민(desipramine)이 아미트립틸린(ami triptyline)이나 이미프라민(immipramine)보다 부작용이 적기 때문에 주로 사용한다.²

코크란 리뷰에서 TCA의 NNT는 3.6, NNH는 9로 보고하였으며,⁸ 국제통증학회(International Association for the Study of Pain, IASP)의 신경병통증연구군(Neuropathic Pain Special Interest Group, NeuPSIG)에서는 NNT 3.6 (95% 신뢰구간 3.0-4.4), NNH 13.4 (95% 신뢰구간 9.3-24.4)로 보고하였다.⁴

1.2. 가바펜티노이드

가바펜티노이드는 척수 후각(posterior horn)에서 일차감각신경 말단의 칼슘 유입을 막아 신경전달물질 방출(release)을 억제하여 진통효과를 나타내며, 가바펜틴(gabapentin)과 프리가발린(pregabalin)이 대표적인 약물이다.² 여러 치료 지침에서 가바펜티노이드를 신경병통증의 1차 치료약제로 권고하고 있다.¹⁻⁶

가바펜티노이드는 졸음, 어지럼, 부종, 체중증가 등이 흔한 부작용으로, 고령에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다. 약물의 대사는 간이 아닌 신장을 통해 이루어지므로, 신장 질환이 있는 경우 감량이 필요하다.² NeuPSIG에서 가바펜틴의 NNT는 6.3 (95% 신뢰구간 5.0-8.3), NNH는 25.6 (95% 신뢰구간 15.3-78.6)으로, 프리가발린의 NNT는 7.7 (95% 신뢰구간 6.5-9.4), NNH는 13.9 (95% 신뢰구간 11.6-17.4)로 보고하였다.⁴

1.3. 세로토닌-노르에피네프린 재흡수 억제제

SNRI는 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하여, 척수의 내인성(endogenous) 통증 전달 억제 시스템을 강화함으로써 치료 효과를 나타낸다. 돌록세틴(duloxetine)과 벤라팍신(venlafaxine)이 주 약물이다.² SNRI도 역시 여러 치료 지침에서 1차 치료제로 권고하고 있다.¹⁻⁶

SNRI의 주요 부작용은 구역이며, 혈압 상승이나 심박수 상승이 드물게 나타날 수 있다.² NeuPSIG에서 SNRI의 NNT는 6.4 (95% 신뢰구간 5.2-8.4), NNH는 11.8 (95% 신뢰구간 9.5-15.2)로 보고하였다.⁴

1.4. μ -아편유사제 수용체 작용제

트라마돌(tramadol)은 약한 μ -아편유사제수용체 작용제(agonist)이며 약한 SNRI 효과로 진통효과를 나타낸다.² 부작용 때문에 대부분의 치료 지침에서 2차 치료제로 제시하고 있다.^{1-3, 5} 그러나 급성 신경병통증이나 암과 연관된 신경병통증, 간헐적으로 악화되는 신경병통증에 1차 치료제로 사용할 수 있다.³ 트라마돌의 부작용은 아편유사제와 비슷하지만 더 경미하며, 변비, 구역, 뇌전증 역치를 낮추거나 세로토닌 증후군을 유발할 수 있다. NeuPSIG에서 트라마돌의 NNT는 4.7 (95%신뢰구간 3.6-6.7), NNH는 12.6 (95%신뢰구간 8.4-25.3)으로 보고하였다.⁴

타펜타돌(tapentadol)은 새로운 μ -아편유사제수용체 작용제이며, 노르에피네프린 재흡수 억제제이다. 타펜타돌은 트라마돌과 비슷하지만 노르에피네프린에 더 많이 작용하며, 효능이 더 좋을 것으로 생각되고 있다. 2015년 치료 지침에서는 연구가 적어 결론을 내릴 수 없는 약으로 분류되었고,⁴ 이후 2017년 캐나다통증연구회(Canadian Pain Society, CPS)에서는 4차 치료제로 제시하였으며,² 2019년 미국통증연구회(American Academy of Pain Medicine, AAPM)에서는 2차 치료제로 제시하였다.³

1.5. 아편유사제

아편유사제는 치료 지침에 따라 2차 치료제,² 3차 치료제,^{1, 4, 5} 5차 치료제로³ 다양하게 분류되고 있다. 대표적인 아편유사제인 모르핀(morphine)은 성인의 신경병통증 치료 효과에 대한 코크란 리뷰에서 NNT 3.7 (95% 신뢰구간 2.6-6.5)의 효과를 보였으며,⁹ 옥시코돈(oxycodone)은 당뇨병성말초신경병에서 NNT 5.7로 약간의 치료 효과가 있었으나 그 외의 신경병통증에 대한 연구에서는 치료 효과가 없었다.¹⁰ NeuPSIG은 아편유사제가 말초신경병통증의 치료로 NNT 2.1 (95%신뢰구간 1.5-3.3), NNH 17.1 (95%신뢰구간 9.6-66)임을 보고하였지만, 아편유사제는 장기간 사용 시 효과가 입증되지 않았으며 내성(tolerance)과 중독(addiction), 아편유사제에 의한 통각과민(hyperalgesia)등의 부작용이 흔하므로 3차 치료제로 사용할 것을 권고하였다.⁴

2018년도 미국질병관리본부(Center for Disease Control and Prevention) 지침과¹¹ 2017년도 캐나다 치료 지침에서는¹² 비암성 만성 신경병통증의 치료는 비약물적 요법과 아편유사제가 포함되지 않은 약물 요법을 우선해야 한다고 하고 있다. 아편유사제를 처방할 때는 즉시방출약물(immediate-release drug)로 시작하여 필요한 가장 낮은 용량을 확인한 후

용량이 결정되면 서방제(slow release drug)로 변경하도록 권고하고 있다. 또한 하루에 모르핀 50 mg과 동등한 정도 용량의 아편유사제가 필요한 경우에는 아편유사제에 의한 통각과민이나 중독이 나타날 가능성이 높으므로 주의가 필요하다. 1-4 주 간 치료 후 약물의 효과와 위험에 대해 다시 고찰이 필요하며, 적어도 3개월 간격으로 이 과정을 반복하도록 권고하고 있다.

1.6. 대마제제

대마제제(cannabinoids) 중 신경병통증 치료로 가장 많이 연구된 나빅시몰(nabiximol, Sativex®)은 당뇨병성말초신경병, 말초신경손상, 중추신경성 신경병통증 등 다양한 신경병통증에 효과가 입증되었으나,¹³ 오랜 기간, 충분한 환자수를 대상으로 한 좋은 연구는 아직 없다. 따라서 NeuPSIG 과⁴ AAPM 치료 지침에서는³ 신경병통증 치료제로 권고하지 않고 있으나, CPS 치료 지침에서는 3차 치료제로 권고하고 있다.²

1.7. 국소제

국소제는 피부에 바르거나 붙여서 효과를 나타내므로 전신 부작용이 적은 장점이 있다. NeuPSIG에서는 약물 효과가 낮

더라도 이런 장점 때문에 국소제를 2차 치료제로 권고하였으며,⁴ 각 치료 지침마다 1차³ 또는 4차 치료제로² 권고하고 있다. 5% 리도카인 패치와 8% 캡사이신 크림이 주로 사용되고 있으며, 말초성 신경병통증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다.

2. 치료 지침 비교

2015년 발표된 IASP의 NeuPSIG⁴, 2017년에 발표된 CPS², 그리고 2019년에 발표된 AAPM의 치료 지침을³ 표 2에 정리하였다. AAPM은 약물과 함께 비약물요법을 포함하여 치료 지침을 제시하였다. 모든 치료 지침에서 1차 치료제는 공통적으로 TCA, SNRI, 가바펜티노이드이며, 트라마돌은 2차 치료제로 권고하고 있다. 아편유사제는 약물의 효과 때문에 2차 치료제로 권고하기도 하지만, 약물 중독과 과다복용 등의 부작용 때문에 3차나 4차에 사용할 것을 권고하는 치료 지침이 더 많다. 대마제제는 NeuPSIG에서는 사용하지 않도록 권고하였고, AAPM에서는 언급하지 않았으며, CPS에서만 3차 치료제로 권고하고 있다. 세로토닌 선택 재흡수 억제제(serotonin-specific reuptake inhibitor)와 라모트리진(lamotrigine), 토피라메이트(topiramate), 라코사마이드

Table 2. Summary of recent guidelines for management of neuropathic pain

	NeuPSIG (2015) ⁴	CPS (2017) ²	AAPM (2019) ³
1 st line	TCA SNRI Gabapentinoid	TCA SNRI Gabapentinoid	TCA SNRI Gabapentinoid Topical agents (lidocaine, capsaicin)
2 nd line	Tramadol Topical agents (lidocaine, capsaicin)	Tramadol Opioids	Tramadol Combination treatment
3 rd line	Opioids Botulinum toxin	Cannabinoids	* Refer to pain specialist SSRI Other AEDs NMDA antagonist Intervention (epidural injection, pulsed radiofrequency, adhesiolysis, sympathetic block)
	Inconclusive - Tapentadol - SSRI - Other AEDs - NMDA antagonist Weak against - Cannabinoids - Valproate	4 th line - SSRI - Topical agents - Tapentadol Inconclusive - Other AEDs - Botulinum toxin	4 th line - Neurostimulation 5 th line - Low dose opioids 6 th line - Targeted drug delivery (intrathecal)

NeuPSIG, Neuropathic Pain Special Interest Group; CPS, Canadian Pain Society; AAPM, American Academy of Pain Medicine; TCA, tricyclic antidepressant; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, serotonin-specific reuptake inhibitor; AEDs, anti-epileptic drugs; NMDA, N-methyl-D-aspartate

(lacosamide)등의 항뇌전증약, NMDA 길항제의 신경병통증 치료 효과는 연구마다 다른 결과를 보이기 때문에, 통증전문가가 환자에 따라 적절하게 처방할 것을 권고하고 있다.

3. 병용 요법

대부분의 신경병통증 환자는 하나의 약제로 만족스러운 치료효과를 느끼기 어려우며, 연구에 따라 45-90%의 환자가 병용 요법을 사용하고 있다고 보고하고 있다.^{3, 14} 따라서 치료 지침에서는 병용 요법을 주요 치료법으로 권고하고 있으며, AAPM에서는 2차 치료법으로 권고하고 있다.³

대표적인 병용 요법 연구로 가바펜틴과 아편유사제 병용 요법에 대한 코크란 리뷰에서는 병용 요법 시 단독 요법보다 진통 효과는 좋았으나 부작용이 증가하였다.¹⁴ 당뇨병성말초신경병에 돌록세틴과 프리가발린을 병용 시 평균 통증 점수는 단독 요법과 차이 없었으나, 약물에 반응 정도와 통증 정도는 병용 요법이 더 우월하였다.¹⁵ 당뇨병성말초신경병에서 노르트립틸린과 프리가발린 병용 요법은 단독 요법에 비해 진통 효과가 높았으며,¹⁶ 통증이 있는 말초신경병에서 이미 프라민과 프리가발린을 병용한 경우 진통효과는 더 높았고 부작용도 더 많았다.¹⁷

그러나 병용 요법에 대해 잘 계획된 연구는 많지 않아 근거 중심의 치료 지침으로 권고되지 못하고 있으며, 앞으로 잘 계획된 대단위 연구가 필요하다.

결론

신경병통증은 현재까지는 완치할 수 없는 난치성 증상으로, 환자의 삶의 질을 떨어뜨리고 사회 경제적 문제를 유발한다. 신경병통증을 호소하는 환자는 우선 1차 약제인 TCA, SNRI, 가바펜티노이드 단독 요법을 먼저 시작하고, 단독 요법에 효과가 없는 경우 2차 약제인 트라마돌을 처방하거나 병용 요법을 시도하는 것이 좋다. 2차 치료에도 반응이 없는 경우는 통증치료 전문가에게 의뢰하는 것을 권장하며, 다양한 약물이나 비약물적 치료를 시도해 볼 수 있다. 아편유사제는 장기간 사용의 안전성과 효과가 입증되지 않았으므로, 여러가지 치료에도 반응이 없는 신경병통증에서 고려해 보는 것을 권고한다.

References

1. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17: 1113-e1188.
2. Mu A, Weinberg E, Moulin DE, Clarke H. Pharmacologic management of chronic neuropathic pain: Review of the Canadian Pain Society consensus statement. *Can Fam Physician* 2017;63:844-852.
3. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med* 2019;20:S2-s12.
4. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173.
5. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, et al. Executive summary of the Clinical Guidelines of Pharmacotherapy for Neuropathic Pain: second edition by the Japanese Society of Pain Clinicians. *J Anesth* 2018;32:463-478.
6. National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In. *Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK) Copyright © NICE 2019. 2019.
7. Helfert SM, Reimer M, Höper J, Baron R. Individualized pharmacological treatment of neuropathic pain. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97:135-142.
8. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Cd005454.
9. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, Derry S, Carr DB, Aldington D, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;5:Cd011669.
10. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:Cd010692.
11. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain [database on the Internet]. 2018 [cited https://www.cdc.gov/drugoverdose/pdf/Guideline_Factsheet-apdf].
12. Busse JW, Craigie S, Juurlink DN, Buckley DN, Wang L, Couban RJ, et al. Guideline for opioid therapy and chronic noncancer pain. *Cmaj* 2017;189:E659-e666.
13. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19:328-335.
14. Chaparro LE, Wiffen PJ, Moore RA, Gilron I. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2012:Cd008943.
15. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira

- D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616-2625.
16. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houliden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.
17. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Brøsen K, Jensen TS, Sindrup SH. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156:958-966.1