

신경병성 통증의 새로운 약물

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신경과

서 범 천

Emerging Drugs for Neuropathic Pain

Bum Chun Suh, MD, PhD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Neuropathic pain is defined as 'pain arising as a direct consequence of a lesion or disease affecting the somatosensory system', and can be a chronic debilitating condition. Recently published treatment guidelines for neuropathic pain indicated that tricyclic antidepressant, calcium channel $\alpha 2-\delta$ ligands, serotonin norepinephrine reuptake inhibitors, 5% lidocaine patch and tramadol might be the first or the second line agents for neuropathic pain. But, these drugs have their own defects such as not sufficient efficacy, side effects, frequent dosing interval, pharmacodynamics problem, and drug interactions. Recently developed and developing drugs are overcoming some defects of these ones and this review introduces a few new drugs for neuropathic pain.

(J Pain Auton Disord 2013;2:48-51)

KEYWORDS

Neuropathic pain, Chronic pain, Drug

서 론

신경병성 통증은 체성감각계의 병변이나 질환의 직접적인 영향으로 발생하는 통증으로 정의된다.¹ 신경병성 통증은 건강과 관련된 삶의 질을 매우 저하시키는 만성통증으로 뇌졸중, 척수손상, 외상, 감염, 내분비질환, 수술, 혈관염 등 다양한 원인에 의하여 발생할 수 있으며 일반적인 진통소염제에 잘 반응하지 않는다. 신경병성 통증에 대한 임상치료 지침도 발표되고 있지만 아직 대부분의 환자들이 만족할 만한 치료 효과를 보이지는 않으며 기존 약제를 응용한 신약과 새로 개발된 신약에 다양한 임상연구가 이루어지고 있어

이들 약제에 대하여 소개하고자 한다.

신경병성 통증 치료지침

신경병성 통증에 대한 임상연구는 대부분 통증당뇨신경병증(PDN)과 대상포진후신경통(PHN)에 대하여 이루어지고 있으며 최근 수년 사이에 여러 치료지침이 소개되고 있다.²⁻⁶ 대규모 임상연구에 기초하여 치료방침을 제시하고 있고 치료지침마다 다소의 차이는 있지만, 대부분 1차 치료약제와 2차 치료약제를 제시하고 있다. 1차 약제에서 공통적으로 권고되고 있는 것은 TCA (tricyclic antidepressant), 칼슘이

Received: June 1, 2013 / Revised: June 4, 2013 / Accepted: June 4, 2013

Address for correspondence: Bum Chun Suh, MD, PhD

Department of Neurology, Kangbuk Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemunan-ro, Jongno-gu, Seoul 110-746, Korea

Tel: +82-2-2001-2101, Fax: +82-2-2001-2109, E-mail: bcsuh@skku.edu

온통로 α_2 - δ 리간드 계열이다. TCA는 amitriptyline이 대표적인 약제이며 부작용을 줄인 이차아민 TCA인 nortriptyline, desipramine 등이 있다. 저렴하고 하루 한 번 복용이 가능한 장점이 있어 오랜 기간 사용되어 왔으며 입마름, 기립성 저혈압, 변비, 배뇨장애 등이 흔하며 심독성을 유의하여야 한다. 칼슘이온통로 α_2 - δ 리간드에는 gabapentin과 pregabalin이 있으며 pregabalin이 gabapentin보다 약물동력학적 특성과 복용 간격에서 유리하고 AAN/AANEM/AAPM&R에서 발표한 PDN 치료에 대한 지침에서는 pregabalin이 유일하게 Level A recommendation을 받았다.⁷ 간에서 대사되지 않고 신장으로 배설되기 때문에 간질환 환자에서 사용하기 용이하지만 신기능이 저하된 환자에서는 사용에 주의가 필요하다. 어지럼증과 진전이 흔히 발생하는 단점이 있다. 1차 또는 2차 약제로 분류되는 계열로 항우울제인 SNRIs (serotonin norepinephrine reuptake inhibitors/duloxetine, venlafaxine)와 5% lidocaine patch가 있다. Venlafaxine은 소수의 환자에서 심장전도장애가 보고된 바 있고 혈압이 상승할 수 있어서 심장질환이 있는 환자에서 사용 시 주의가 요구되며 중단할 때 감량하는 단계가 필요하다. 5% lidocaine patch는 PHN과 국소적인 이질통증에서 효과적이다. 2차 또는 3차 약제로 소개되는 약제는 tramadol과 opioid 계열이다. Tramadol은 약한 opioid μ -receptor agonist로써 serotonin과 norepinephrine의 reuptake도 억제하며 비교적 빠른 통증 경감 효과가 있다. 그러나 이러한 이유로 SSRI나 SNRI와 함께 사용 시 드물지만 치명적인 부작용인 serotonin syndrome의 발생 가능성을 주의해야 한다. Opioid는 약물남용이나 알코올 중독의 기왕력이나 가족력이 있는 경우에 주의하여야 하며 진통효과를 볼 수 있는 가장 소량을 사용하고 남용 가능성에 대한 점검이 필요하다.

신약의 필요성

신경병성 통증에 대해서는 병의 경과를 호전시키거나 (disease modifying drug) 완치시키는 치료제가 없기 때문에 통증의 강도를 충분히 줄일 수 있는 약제가 필요하지만, 현재의 약제들은 4명 중 1명 정도에서만 50% 이상의 통증 경감 효과가 있다. 또한 투약하는 데 불편함이 적어야 하고 부작용을 줄여야 하며 약가가 부담스럽지 않아야 한다. 이러

한 이유들로 인하여 새로운 약들이 개발되고 있으며 기존 약제를 발전시켜 투약을 편하게 하거나 새로운 기전으로 약의 효능을 높이고 있는데, 이미 몇몇 약들은 해외에서 사용 중에 있다.⁸

칼슘이온통로 α_2 - δ 리간드의 개선

Gabapentin과 pregabalin은 현재 신경병성 통증의 치료제로 가장 널리 사용되고 있다. 그러나 적절한 효과를 나타내기 위해서는 각각 하루 3회와 2회의 투약이 필요한 단점이 있고, 이 점을 개선한 약들이 개발되고 있다.

1. Extended-release gabapentin (GpER; Gralise)⁹

GpER은 gabapentin에 polymer를 부착하여 복용 후 위안에서 부피가 증가하면서 위 유문을 통과하지 못하게 하여 서서히 gabapentin을 유리하게 함으로써 기존 gabapentin의 약점인 하루 3회 복용을 1회 복용으로 줄일 수 있을 뿐만 아니라 곡선 형태를 가지는 약물동력학적 취약점을 개선하였다. 2011년 미국 FDA에서 PHN 치료제로 승인받았고 아직 유럽에서는 승인받지 못하였다.

2. Gabapentin enacarbil (GEN; Horizant)¹⁰

GEN은 gabapentin의 prodrug으로 위장관 전장에 걸쳐 nutrient transporter를 통해 능동 수송의 형태로 흡수된 후 소장상피 세포에 있는 carboxylesterase에 의해 분해되어 gabapentin이 유리된다. 따라서 GEN도 곡선 형태의 약물동력학적 취약점을 개선하고 하루 한 번 복용이 가능하다. 2011년에 성인의 중등도-중증 하지불안증후군의 치료제로 미국 FDA 승인을 받았고, 2012년에 미국 FDA에서 PHN 치료제로 승인받았다.

3. Controlled release pregabalin⁸

화이자 제약에서 controlled release 제형을 만들었으며 현재 3상 임상을 진행 중이다(PHN, fibromyalgia).

새로운 경구약제

1. Tapentadol extended release (Nucynta ER)¹¹

Tapentadol은 두 가지 기전을 갖는 신약으로 opioid μ -receptor agonist이면서 norepinephrine의 reuptake를 억제하기 때문에 신경병성 통증 뿐만 아니라 통각수용기 통증에도 효과가 있다. 미국 FDA에서 2008년에 immediate release 제형이 성인 급성 중증도-중증 통증에 승인을 받았고, 2011년에 extended release 제형이 성인 만성 중증도-중증 통증에 승인을 받았다.

2. AVP-923 (Dextromethorphan/Quinidine, DMQ, Nuedexta for pseudobulbar palsy)¹²

DMQ는 NMDA receptor antagonist인 dextromethorphan hydrobromide가 hepatic cytochrome P450 2D6에 의해 빠르게 대사되는 단점을 보완하기 위하여 강력한 cytochrome P450 2D6의 억제제인 quinidine을 첨가한 약제로 2010년에 ALS와 MS의 pseudobulbar palsy 치료제로 미국 FDA 승인을 받은 바 있다. 최근에 발표된 PDN에 대한 3상 연구에서 위약 대조군에 비하여 통증 경감 효과가 있음이 입증되었다.

피부용제¹³

1. Capsaicin 8% patch (Qutenza)¹⁴

TRPV1 agonist인 capsaicin을 고농도로 단기간 부착하는 형태로 피부에서 C-fiber와 A δ fiber 중 TRPV1이 발현하고 있는 신경섬유에 calcium의 과도한 유입으로 인하여 표피와 진피에서 상당히 국소적인 통각전달 신경의 손상을 초래하여 효과를 나타낸다(defunctionalization rather than desensitization). 1시간 동안 부착하였다 제거한 후 3달 동안 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며 2009년에 미국 FDA에서 PHN치료제로, EU에서 성인 비-당뇨병 신경병성 통증 치료제로 승인 받았다.

2. Bupivacaine patch (Eladur)⁸

PHN에 대하여 2상 임상시험 중이며 3일에 1회 부착하는 방식으로 매일 붙여야 하는 5% lidocaine patch에 비하여 사용이 편리하고 부착 부위 불편감이 문제인 capsaicin 8% patch에 비하여 부작용이 적은 장점이 있다.

3. Amitriptyline transdermal gel을 포함한 복합제

Amitriptyline은 우울증에만 허가되어 있지만, 승인되지 않은 분야(off-label)에서 가장 많이 사용되는 약제이며 신경과 영역에서는 신경병증성 통증, 두통, 근골격계 통증 등에서 널리 사용되고 있다.¹⁵ 국소제로는 1-5%의 농도로 사용되며 adenosine A 수용체와 나트륨이온통로를 통하여 진통효과를 나타낸다. NMDA 수용체 길항제인 ketamine과 복합제로 연구가 많이 되고 있으며 최근에는 amitriptyline, ketamine과 함께 baclofen이나 lidocaine과 복합제로서 항암치료유발다발신경병과 방사선치료와 연관된 피부병변 신경병성 통증에 대한 연구가 보고된 바 있다.^{16,17}

4. Topical clonidine gel (0.1%)

Clonidine은 $\alpha 2$ 수용체 길항체로서 고혈압 치료제로 승인되어있으며 통증 분야에서는 경막내투약이 급, 만성 통증을 호전시키는 것으로 알려져 있다. $\alpha 2$ 수용체는 표피의 통각수용체에도 분포하고 있으며 억제성 G-단백이 adenylate cyclase를 하향조절하여 효과를 나타내는 것으로 생각한다. 최근 당뇨병성 신경병통증 환자를 대상으로 12주간의 이중맹검-위약 대조군 연구가 보고되었으며 족부 통증을 경감시키는 양상을 보였다($p=0.07$).¹⁸

결론

2000년대 이후 칼슘이온통로 $\alpha 2$ - δ 리간드와 SNRIs와 같이 신경병성 통증에 효과적이고 부작용이 적은 약제들이 다수 개발되어 치료에 도움을 주고 있는 것이 사실이지만 아직 확실한 우위를 갖고 모든 환자들에게 사용이 가능한 약제

는 없기 때문에 다양한 신약들이 개발되고 있다. 각 신경병성 통증 치료제의 기전, 장단점, 약값, 보험기준 등에 대한 지식은 내분비, 간, 신장, 심장 등의 내과적 질환이나 정신적 질환을 가지고 있는 환자들 또는 경제적으로 어려운 환자들에게 좀 더 안전하고 효과적인 약제 선택을 가능하게 해주며 필요한 경우 효율적인 복합처방도 가능하게 해준다.

REFERENCES

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
2. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-1188.
3. de Leon-Casasola O. New developments in the treatment algorithm for peripheral neuropathic pain. *Pain Med* 2011;12 Suppl 3: S100-108.
4. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpaa ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-14.
5. Edelsberg JS, Lord C, Oster G. Systematic review and meta-analysis of efficacy, safety, and tolerability data from randomized controlled trials of drugs used to treat postherpetic neuralgia. *Ann Pharmacother* 2011;45:1483-1490.
6. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain. *Pain* 2010;150:573-581.
7. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2011;76:1758-1765.
8. Nightingale S. The neuropathic pain market. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:101-102.
9. Thomas B, Farquhar-Smith P. Extended-release gabapentin in post-herpetic neuralgia. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:2565-2571.
10. Backonja MM, Canafax DM, Cundy KC. Efficacy of gabapentin enacarbil vs placebo in patients with postherpetic neuralgia and a pharmacokinetic comparison with oral gabapentin. *Pain Med* 2011;12:1098-1108.
11. Hartrick CT, Rodriguez Hernandez JR. Tapentadol for pain: a treatment evaluation. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:283-286.
12. Shaibani AI, Pope LE, Thisted R, Hepner A. Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med* 2012;13:243-254.
13. Zur E. Topical Treatment of Neuropathic Pain Using Compounded Medications. *Clin J Pain* 2013.
14. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011;107:490-502.
15. Argoff CE. Topical analgesics in the management of acute and chronic pain. *Mayo Clin Proc* 2013;88:195-205.
16. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer* 2011;19:833-841.
17. Uzaraga I, Gerbis B, Holwerda E, Gillis D, Wai E. Topical amitriptyline, ketamine, and lidocaine in neuropathic pain caused by radiation skin reaction: a pilot study. *Support Care Cancer* 2012;20:1515-1524.
18. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, Brady KL, Kelly M, Schmidt WK, et al. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1815-1823.