

신경병 통증의 치료에서 항경련제의 역할

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Role of Anticonvulsants in Treatment of Neuropathic Pain

Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

ABSTRACT

Neuropathic pain (NP) develops as a result of lesions or disease affecting the somatosensory nervous system either in the periphery or centrally. Distressingly frequent characteristics of NP are its poor response to current available treatment and potentially prolonged duration. In adults, the prognosis for recovery from NP is frequently poor, depending somewhat on the source and nature of the underlying nervous tissue injury or abnormality. Both epilepsy and NP are associated with excess neuronal activity, therefore, both may be treated with anticonvulsants to either block excitatory or promote inhibitory mechanisms. Both disorders are associated with differential changes in sodium and calcium channel subunit expression resulting in functional changes. Anticonvulsants drugs have been used in the management of NP since not long after they were introduced for the treatment of epilepsy. (J Pain Auton Disord 2015;4:1-5)

KEYWORDS

Neuropathic pain, Anticonvulsants

서 론

신경병 통증과 뇌전증은 모두 신경원 활동이 과도하기 때문에 생기는 증상이므로 흥분성 기전을 차단하거나 억제성 기전을 증진시키기 위해 항경련제를 흔하게 쓴다. 특히 두 가지 병에서 모두 Na과 Ca 통로에 이상이 생겨 기능 변화가 나타나므로 다양한 항경련제가 치료에 도움이 될 수 있다.¹ Baron²은 Na 통로에 작용하는 carbamazepine과 lamotrigine 및 Ca 통로에 작용하는 gabapentin, pregabalin이 다양한 신경병 통증에 유용하다고 했다. Cruccu 등³은 삼차

신경통에서 carbamazepine이 가장 효과적이고 oxcarbazepine도 일부에서 도움이 된다고 했다. Lee⁴와 Baron 등⁵ 및 Dworkin 등⁶은 신경병 통증의 치료에 gabapentin과 pregabalin이 추천된다고 했다. Vranken⁷은 carbamazepine과 sodium valproate가 신경병 통증에 도움이 되고 또한 새로운 항경련제인 felbamate, vigabatrin, topiramate, tiagabine, levetiracetam 및 zonisamide 등도 신경병 통증의 치료에 시도되고 있다고 했다. Jay and Barkin⁸은 carbamazepine, phenytoin, valproic acid, clonazepam, topiramate, gabapentin 및 pregabalin 등이 신경병 통증에 도움이 된다고 했다. 본고에

Received: March 13, 2015 / Revised: March 16, 2015 / Accepted: March 16, 2015

Address for correspondence: Dong-Kuck Lee, MD

Department of Neurology, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4267, Fax: +82-53-654-9786, E-mail: dklee@cu.ac.kr

서는 신경병 통증의 치료에서 현재까지 사용되고 있는 다양한 항경련제의 임상적 사용에 대해 정리해 보고자 한다.

본 론

1. Carbamazepine, oxcarbazepine

Saeed 등⁹은 통증성 당뇨병성 신경병증에 carbamazepine을 12주간 투약한 결과 통증의 강도도 줄고 삶의 질도 높아졌다고 했고 Demant 등¹⁰은 oxcarbazepine이 다양한 말초신경병 통증에 효과적이라고 했다. 한편 Di Stefano 등¹¹은 carbamazepine과 oxcarbazepine이 삼차신경통에 대부분 효과는 있지만 문제는 부작용이 심해 처방하기가 힘들다고 했다.

2. Phenytoin

Tate 등¹²은 phenytoin sodium을 난치성 삼차신경통에 정맥주사하면 급성 통증 악화를 호전시킨다고 했고 Walls 등¹³은 새로 만든 형광 유사형(fluorescent analog) phenytoin이 동물실험상 신경병 통증 치료에 효과가 있다고 하였다. 그러나 Birse 등¹⁴은 만성 신경병 통증에 phenytoin이 별 효과가 없다고 했다.

3. Valproic acid

Winkler 등¹⁵은 valproic acid 유사물(analogue)이 동물실험상 신경병 통증에 효과가 있다고 했다. 그러나 Gill 등¹⁶은 valproic acid와 sodium valproate가 신경병 통증의 일선 치료로는 부족하다고 했다.

4. Gabapentin

Rosner 등¹⁷은 1993년 gabapentin이 부분 발작의 보조 치료제로 승인된 후 곧 신경병 통증 치료에 널리 쓰이게 되면서 이 약은 통증 치료뿐만 아니라 수면장애 및 삶의 질에도 도움이 된다고 했다. Bennett and Simpson¹⁸은 이 약을

신경병 통증에 쓴 결과 50% 이상 통증이 줄어든 환자들이 치료군의 약 30%라고 하면서 졸림과 어지럼이 가장 흔한 부작용이라고 했다. 또한 암에 의한 신경병 통증에서는 gabapentin과 아편유사제를 같이 쓰면 치료 효과가 더 상승된다고 했다. Lin 등¹⁹은 동물실험상 gabapentin의 진통효과는 이 약이 중추성 과민(hypersensitivity)을 역전시키고 뇌에서 통증에 중요한 역할을 하는 내측 전두엽 피질(medial prefrontal cortex)을 억제하기 때문이라고 했다. 또한 Sanderson 등²⁰은 신경병 통증에 gabapentin을 3주일간 쓴 결과 약 42%에서 효과가 있었다고 했다.

5. Pregabalin

Plested 등²¹은 난치성 신경병 통증에 pregabalin을 써도 효과가 적다고 했다. 그러나 Ogawa 등²²은 이 약이 대장포진 후 신경통 통증성과 당뇨병성 말초신경병에 주로 쓰이며 부작용으로는 졸림, 어지럼, 말초 부종 및 체중 증가 등이 있다고 했다. 한편 Bennett 등²³은 이 약을 암성 신경병 통증에 써 봐도 효과가 적다고 했다.

6. Clonazepam

Fishbain 등²⁴은 만성 통증을 가진 근막증후군에 clonazepam은 효과가 없다고 했으나 Hugel 등²⁵은 clonazepam이 암성 신경병 통증에 약간 도움이 된다고 했다. 그러나 Corrigan 등²⁶은 이 약은 신경병 통증에 효과가 없다고 했다.

7. Topiramate

Chong and Libretto²⁷는 이 약이 신경병 통증치료에 도움이 된다고 했고 Wang and Bai²⁸는 삼차신경통 치료 시 이 약은 carbamazepine과 비슷한 효과를 보인다고 했다. 또한 Erdogan 등²⁹은 topiramate가 말초신경 흥분을 억제하는 기능이 있다고 했고 Siniscalchi 등³⁰은 다발성 경화증에 의한 이상감각성 통증에 topiramate가 효과가 있다고 했다. 그러나 이 약의 신경병 통증에 대한 임상적 효과에 대해서는 아직도 좀 더 많은 연구가 필요하다.

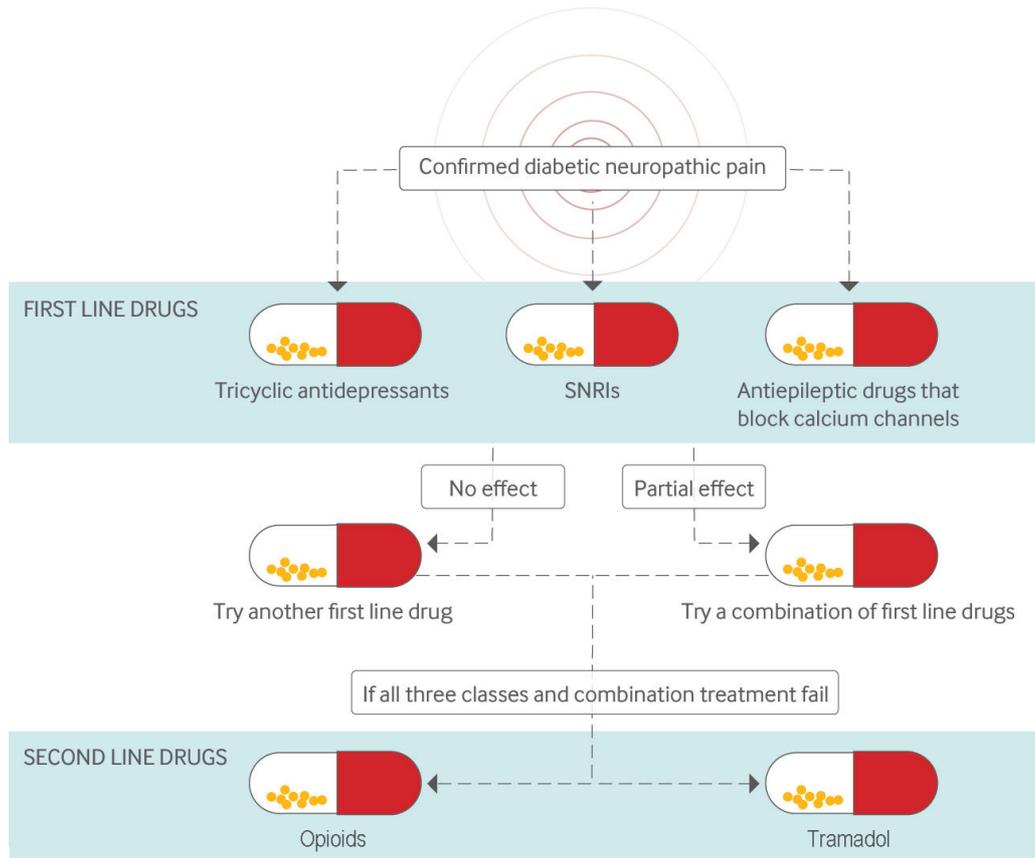


Figure 1. Algorithm for the treatment of painful diabetic neuropathy including first and second line treatments. SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor.

8. Lamotrigine

Zakrzewska 등³¹은 이 약이 난치성 삼차 신경통에 효과가 있다고 했고 Scrivani 등³²도 lamotrigine이 삼차신경병 통증에 도움이 되며 뇌기능 magnetic resonance imaging (MRI) 검사상 전두엽, 측두엽, 및 두정엽 피질기능을 억제한다고 했다. 또한 Shaikh 등³³도 lamotrigine이 삼차신경통에서 carbamazepine보다 효과적이라고 했다.

9. Lacosamide

Wymer 등³⁴은 당뇨병성 신경병 통증에 이 약을 투약할 때는 효과와 부작용을 고려할 때 하루 400 mg이 적당하다고 했으나 McClean³⁵는 lacosamide가 통증치료에는 효과가 없다고 했다. 그러나 Ziegler 등³⁶은 통증성 당뇨병성 신경병증에 도움이 된다고 했다.

10. Zonisamide

Krusz³⁷는 만성 통증에 이 약이 도움이 된다고 했으나 Atli and Dogra³⁸는 통증성 당뇨병성 신경병증에 효과가 없다고 했다. 그러나 Tanabe 등³⁹은 동물실험상 zonisamide는 척수 상위(supraspinal)에 작용하여 진통효과를 일으킨다고 했고 Tanabe 등⁴⁰과 Bektas 등⁴¹은 동물실험상 당뇨병성 신경병증에 효과가 있다고 했다.

11. 기타

1) 통증성 당뇨병성 신경병증에서의 치료지침

Peltier 등⁴²은 항경련제 중 pregabalin, gabapentin, carbamazepine, oxcarbamazepine, sodium valproate 또는 valproic acid, lamotrigine, 및 lacosamide 등이 신경병 통증에 쓰이며 통증성 당뇨병성 신경병증에서 치료 원칙은 Figure 1과 같다고 했다.

2) 소아 신경병 통증

Howard 등⁴³은 소아에서도 외상, 복합 부분 통증 증후군 2형, 신경 및 근육병, 대사성 질환, 만성 감염, 암 및 항암제, 또는 유전성 질환 등에 의해 신경병 통증이 생길 수 있으며 아직도 뚜렷한 약물치료 지침은 없지만 대부분 성인의 경우에 준용하여 약물치료를 한다고 했다.

결 론

신경병 통증은 중추 및 말초 체감각신경계에 병이 생겨 발생하는 증상이다. 이 통증은 대부분 난치성이며 만성적으로 환자들을 힘들게 한다. 뇌진증과 신경병 통증은 과도한 신경원 활동이 발병기전으로 중요하다는 공통점이 있으므로 항경련제가 서로 치료에 도움이 될 수 있다. 따라서 carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, valproic acid, gabapentin, pregabalin, clonazepam, topiramate, lamotrigine, lacosamide, 및 zonisamide 등 다양한 항경련제들이 신경병 통증 치료에 시도되었다. 이 종설에서는 신경병 통증의 치료에 있어서 현재까지 다양한 항경련제의 임상적 사용과 그 효과에 대해 정리해 보고자 하였다. 또한 통증성 당뇨병성 신경병증에서의 치료지침과 소아 신경병 통증에 대해서도 간략하게 알아보았다.

REFERENCES

- Sang CN, Hayes KS. Anticonvulsant medications in neuropathic pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M. *Textbook of pain*. 5th ed. New York: Elsevier, 2006;499-506.
- Baron R. Diagnosis and treatment of neuropathic pain. *Dtsch Arztebl* 2006;103:A2720-A2730.
- Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchiel K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. *Eur J Neurol* 2008;15:1013-1028.
- Lee DK. Diagnosis and pharmacologic therapy for neuropathic pain. *MJCU* 2010;2:1-8.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9:807-819.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85(3 Suppl):S3-S14.
- Vranken JH. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents in Med Chem* 2012;12: 304-314.
- Jay GW, Barkin RL. Neuropathic pain: etiology, pathophysiology, mechanisms, and evaluations. *Dis Mon* 2014;60:6-47.
- Saeed T, Nasrullah M, Ghafoor A, Shahid R, Islam N, Usman M, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for the treatment of painful diabetic neuropathy in adults: a 12-week, open-label, multicenter study. *Int J Gen Med* 2014;7:339-343.
- Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain* 2014;155:2263-2273.
- Di Stefano G, La Cesa S, Truini A, Cruccu G. Natural history and outcome of 200 outpatients with classical trigeminal neuralgia treated with carbamazepine or oxcarbazepine in a tertiary centre for neuropathic pain. *J Headache Pain* 2014;15:34.
- Tate R, Rubin LM, Krajewski KC. Treatment of refractory trigeminal neuralgia with intravenous phenytoin. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:2059-2061.
- Walls TH, Grindrod SC, Beraud D, Zhang L, Baheti AR, Dakshanamurthy S, et al. Synthesis and biological evaluation of a fluorescent analog of phenytoin as a potential inhibitor of neuropathic pain and imaging agent. *Bioorg Med Chem* 2012;20:5269-5276.
- Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5: CD009485.
- Winkler I, Sobol E, Yagen B, Steinman A, Devor M, Bialer M. Efficacy of antiepileptic tetramethylcyclopropyl analogues of valproic acid amides in a rat model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2005;49:1110-1120.
- Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD009183.
- Rosner H, Rubin L, Kestenbaum, A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996;12:56-58.
- Bennett MI, Simpson KH. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain. *Palliat Med* 2004;18:5-11.
- Lin HC, Huang YH, Chao TH, Lin WY, Sun WZ, Yen CT. Gabapentin reverses central hypersensitivity and suppresses medial prefrontal cortical glucose metabolism in rats with neuropathic pain. *Mol Pain* 2014;10:63.
- Sanderson C, Quinn SJ, Agar M, Chye R, Clark K, Doogue M, et al. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: net effect of gabapentin for neuropathic pain. *BMJ Support Palliat Care* 2014;Oct;pii: bmjspcare-2014-000699.
- Plested M, Budhia S, Gabriel Z. Pregabalin, the lidocaine plaster and duloxetine in patients with refractory neuropathic pain: a systematic review. *BMC Neurol* 2010;10:116.
- Ogawa S, Satoh J, Arakawa A, Yoshiyama T, Suzuki M. Pregabalin treatment for peripheral neuropathic pain: a review of safety data from randomized controlled trials conducted in Japan and in the west. *Drug Saf* 2012;35:793-806.
- Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M. Pregabalin or the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review literature. *Pain Med* 2013;14:1681-1688.
- Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Clonazepam open clinical treatment trial for myofascial syndrome associated

- chronic pain. *Pain Medicine* 2000;1:332-339.
25. Hugel H, Ellershaw JE, Dickman A. Clonazepam as an adjuvant analgesic in patients with cancer-related neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;26:1073-1074.
 26. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5: CD009486.
 27. Chong MS, Libretto SE. The rationale and use of topiramate for treating neuropathic pain. *Clin J Pain* 2003;19:59-68.
 28. Wang QP, Bai M. Topiramate versus carbamazepine for the treatment of classical trigeminal neuralgia. *CNS Drugs* 2011;25: 847-857.
 29. Erdogan C, Yucel M, Akgun H, Kasikci T, Semai Bek V, Gokcil Z. Effects of topiramate on peripheral nerve excitability. *J Clin Neurophysiol* 2012;29:268-270.
 30. Siniscalchi A, Gallelli L, De Sarro G. Effects of topiramate on dysaesthetic pain in a patient with multiple sclerosis. *Clin Drug Investig* 2013;33:151-154.
 31. Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko TJ, Patton DW, Mullens EL. Lamotrigine (Lamictal) in refractory trigeminal neuralgia: results from a double-blind placebo controlled crossover trial. *Pain* 1997;73:223-230.
 32. Scrivani S, Wallin D, Moulton EA, Cole S, Wasan AD, Lockerman L, et al. A fMRI evaluation of lamotrigine for the treatment of trigeminal neuropathic pain: pilot study. *Pain Med* 2010;11:920-941.
 33. Shaikh S, Yaacob HB, Abd Rahman RB. Lamotrigine for trigeminal neuralgia: efficacy and safety in comparison with carbamazepine. *J Chin Med Assoc* 2011;74:243-249.
 34. Wymer JP, Simpson J, Sen DS, Bongardt S. Efficacy and Safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain. *Clin J Pain* 2009;25:376-385.
 35. McCleane G. Lacosamide for pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1129-1134.
 36. Ziegler D, Hidvegi T, Gurieva I, Bongardt S, Freynhagen R, Sen D, et al. Efficacy and safety of Lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:839-841.
 37. Krusz JC. Treatment of chronic pain with zonisamide. *Pain Pract* 2003;3:317-320.
 38. Atli A, Dogra S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Pain Med* 2005;6:225-234.
 39. Tanabe M, Takeuchi Y, Ono H. The supraspinally mediated analgesic effects of zonisamide in mice after peripheral nerve injury are independent of the descending monoaminergic system. *J Pharmacol Sci* 2007;104:335-340.
 40. Tanabe M, Takeuchi Y, Ono H. Zonisamide suppresses pain symptoms of formalin-induced inflammatory and streptozotocin-induced diabetic neuropathy. *J Pharmacol Sci* 2007;107:213-220.
 41. Bektas N, Arslan R, Ozturk Y. Zonisamide: antihyperalgesic efficacy, the role of serotonergic receptors on efficacy in a rat model for painful diabetic neuropathy. *Life Sci* 2014;95:9-13.
 42. Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014;348:g1799.
 43. Howard RF, Wiener S, Walker SM. Neuropathic pain in children. *Arch Dis Child* 2014;99:84-89.