

Medications for the Treatment of Neuropathic Pain and Therapy for Chronic Nonmalignant Pain

박진영

단국의대 정형외과학교실

Guideline의 개발 방법과 통증 평가

통증의 평가는 통증의 종류와 질, 원인, 강도, 위치, 기간 및 시간에 따른 경과, 통증에 의한 감정 변화, 환자의 생활 태도의 영향 정도들을 모두 따져야 한다. 무엇보다 중요한 점은 통증을 평가할 때 자가 평가가 가장 중요하다는 점이다. 통증을 평가하는 것은 언어나 환자의 지각 능력의 정도, 문화, 선호도를 고려하여 평가하여야 한다. 관절염에 대한 평가는 통증 평가와 더불어 환자의 기능 상태도 평가하여야 한다. 지속적인 심한 관절염의 경우 생태적 (biologic), 정신적 (psychological), 사회적 요소 (social factor) 또한 평가에 포함되어야 한다.

통증의 측정은 자가 측정이 우선이다. 추가적으로 행동 관찰이나 생리학적인 측정도 시행할 수 있다. 하지만 말을 하기 전의 소아나 말을 할 수 없거나 지각 능력이 떨어지는 사람의 경우는 행동 관찰을 통증 측정에 우선적인 자료로 본다. 통증의 정도 (pain intensity)는 흔히 3가지의 방법으로 측정한다. 1) numeric rating scales, 2) visual analog scale, 3) verbal rating scales. Numeric rating scale은 0은 통증이 없음에서 10 통증이 극심하여 참을 수 없는 상태로 10 단계로 나누어져 있는 scale이다. Visual analog scale은 10 cm의 줄 위에 한쪽은 통증 없음과 다른 한쪽은 생각할 수 있는 가장 심한 통증으로 나누어 그 사이에 한가지를 고르는 방법이다.

통증에 의한 감정 변화 (pain affect)는 통증으로 인한 불쾌한 정도 및 감정의 기복을 말한다. 주로 사용하는 방법은 visual analog scale나 verbal descriptor scale을 사용한다. Visual analog scale은 0은 불쾌한 감정이 전혀 없음에서 10은 생각할 수 있는 가장 불쾌한 통증으로 표시하여 10 cm 선 위에서 자신의 정도를 표시하는 것이다. Verbal descriptor scale은 예를 들어 bearable, unpleasant, distressing, miserable, dreadful, agonizing, excruciating 등으로 통증을 평가하는 방법을 이야기한다.

통증 위치 (pain location)은 흔히 body map을 이용하여 쉽게 평가할 수 있다. 이는 사람의 그림을 전체나 혹은 자신이 알고자 하는 부분을 그리고 그 위에 환자가 표현하고자 하는 부분에 덧칠을 하는 것이다. 이 방법은 여러 곳의 통증을 표시할 때 유용하다.

통증 기간 (pain duration)과 시간에 따른 변화 (time course)는 하루에 어느 시간에 얼마나 아픈지를 표시한다. 흔히 아침, 점심, 저녁, 취침 시 등으로 표시할 수 있다. 통증을 평가하는 방법을 사용할 때는 환자의 지각 발달 정도와 언어, 문화, 선호도 등을 반드시 고려하여 만들어야 하며 특히

동일한 양식을 환자들에게 사용하여야 한다.

통증 관리

환자의 교육 프로그램은 1주일에 2시간씩 6회 6주간 시행하는 프로그램을 가장 많이 사용하고 있으며, 통증에 대한 정보와 내과적 치료, 관절염의 통증 치료를 위한 수술적 치료, 자기 조절의 의미, goal-setting suggestions, self management skill 등을 교육해야 한다. 이와 같은 환자 교육 프로그램은 환자의 통증을 감소시키는 효과가 있다.⁵ 통증의 정도가 감소하면 기능 장애는 감소하게 된다. 관절염환자의 교육 프로그램은 영양을 향상시키고 관절을 보호하며 운동을 증가시키고 보조기 사용 에너지 보존 긴장완화와 같은 것을 가져다 줄 수 있다. 관절염으로 발생할 수 있는 정신적인 문제점인 depression, self-efficacy, life satisfaction 등이 향상할 수 있다. 환자의 생각, 느낌, 정서, 행동, 가족의 반응 등은 환자의 통증에 영향을 줄 수 있다. 그러므로 통증에 대한 교육과 자기 관리 프로그램은 환자와 가족사이에 대화를 만들어 주고 이는 치료를 효과적으로 할 수 있게 한다.

Rationale for cognitive-behavioral intervension: 젊은 나이에서는 통증과 우울증, 불안이 증가하며 노인에서는 육체적 장애가 문제가 된다. 이는 self-esteem, self-efficacy가 낮아지고 희망을 잃게 되므로 결국에는 자기 파멸, 회피, 수동적인 자세, 부정과 같은 좋지 않은 결과를 낳게 된다. 이와 같은 것에 극복하는 3가지 단계는 1) 주의를 기울이고 2) 통증의 이유가 무엇인지를 배우고 3) mastery를 하게 된다.¹⁶ Mastery는 정상 상태를 재정의하고 통증과 같은 증상을 어떻게 처리하고 역할과 에너지의 균형 있게 결정하는 일련의 진행상태를 이야기한다. 통증이 있는 환자는 부인과 가족의 도움을 받게 되면 정신적인 장애가 감소하게 된다. 통증이 있는 환자는 일반인 보다 우울증이 많으므로 우울증을 극복하는 것은 통증 조절에 성공하는 또 하나의 좋은 청신호가 된다.

Cognitive-Behavioral Therapy: CBT는 통증과 정신적인 장애 의식을 감소시키고 자신의 효율과 pain coping을 증진 시킨다. CBT를 사용할 때는 의사는 환자의 통증 뿐만 아니라 환자의 교육 및 문화적인 배경도 모두 고려하여야 한다. Cognitive coping skill은 어떻게 생각을 바꾸어 통증을 조절하는지를 가르치는 것이다. 이는 distraction technique, mental imagery, cognitive reconstructing 3가지가 있다. Distraction은 통증으로부터 주위를 떨어지게 하기 위해서 감각적 혹은 정신적인 일이나 상황에 적극적으로 집중하는 것이다. 일반적으로 visual distraction을 흔히 사용하며 어떤 그림이나 영상에 생각을 집중한다. 또 다른 방법으로 음악을 듣는 것과 같이 auditory distraction을 사용할 수 있다. mental imagery는 환자가 즐거운 상황을 기억하여 보는 것이다. 환자는 이 때 긴장을 풀고 편안한 상태이어야 한다. 예를 들어 해변을 생각해 보자. 바다의 파도, 따뜻한 모래, 상큼한 공기 내음, 기러기 소리, 입술에 닿는 모래의 소금 맛 등등. Cognitive restructuring은 통증과 관련되어 생긴 생각의 패턴이 어떤 것인지 확인하고 평가 변화시키는 것이다. 환자가 자신의 쓸모 없다고 생각을 한다면 그는 절망감과 불안을 증가시켜 무드에 영향을 주며 다른 사람에게 하는 행동을 하지 않고 약을 먹지 않는 것과 같은 행동에도 영향을 미친다. 또한 근육의 경직을 증가시키는 생리적인 상태와 결혼과 직장에도 영향을 미치게 된다. 결국에는 통증으로 여러 가지 일을 못하게 되고 이

는 나는 쓸모 없는 사람이라고 생각까지 할 수 있게 된다. 이를 통증으로 많은 일을 할 수는 없지만 나는 쓸모 있는 사람이고 아직 할 수 있는 일이 많다고 생각을 바꾸는 것이 중요하다.

Behavioral Coping Skills: 는 일상활동의 패턴을 바꾸어 통증을 바꾸는 것을 가르치는 것이다. 이에는 activity-pacing, pleasant activity scheduling and goal setting, relaxation-based skill이 있다.

Activity-pacing methods: 통증이 있는 환자는 통증이 심해질 때까지 쉬지 않고 일을 하다가 도저히 참을 수 없는 통증이 되면 오랜 기간 쉬는 것이 일상적이다. 이와 같은 생활 태도를 바꾸어 일상 생활을 적당한 양의 일을 하고 제한적으로 휴식을 취하는 것으로 바꾼다. 또는 시간별로 바꾸어 45분 일을 하고 15분 쉬는 식으로 할 수도 있다. 만일 환자가 움직이는 것을 아주 싫어한다면 운동량은 아주 저강도에서 시작을 하고 쉬 후에 점차 강도를 높여 가는 것이다.

Pleasant activity scheduling and goal setting: 이 것은 환자가 시행할 수준과 정도를 정한 다음 매일 조심씩 특정한 활동을 증가 시켜 목적인 날짜에 이를 수행하도록 하는 목적 지향적인 방법이다.

Relaxation-based skills: 근육을 완전 이완하여 통증을 조절하는 방법이다. 먼저 몸의 하체부터 시작을 하여 점차적으로 두부와 목으로까지 확장 시켜서 하도록 한다.

Relapse Prevention Methods: 통증이 있는 환자는 이와 같은 치료 방법으로 치료를 받는 도중 다시 심한 통증의 재발이 발생하곤 한다. 이 때는 환자는 심함 절망감과 자괴 의식에 빠진다. 이와 같은 것을 예방하기 위해서 재발의 초기증상이나 과거에 증상을 악화 시켰던 유발점을 확실히 알아서 이를 조심하도록 하고, 일단 재발하였을 때 비정상적으로 반응하여 고 위험 상황으로 빠지지 않도록 주의한다.

치료 요법

analgesic과 NSAID는 영양적인 면과 생리학적인 면, 교육적인 면, 자각 행동면을 모두 고려하여 함께 치료하여야 한다. 의료인은 반드시 효능과 부작용, 환자의 선호도, 가격 등을 고려하여 약제를 선택하여야 한다.

경도의 통증인 경우 첫째로 선택해야 할 약제는 acetoaminophen이다. 만일 통증의 원인이 말초 부위의 염증으로 인한다면 효과는 별로 없다. 만일 통증이 중증도에서 심하거나 염증이 있고 고혈압이나 신장 질환이 없다면 COX2 selective NSAID를 먼저 선택하는 것이 좋다. Nonselective NSAID은 COX2 selective NSAID나 acetoaminophen 4000 mg/day를 사용하여 효과가 없거나 사용할 수 없는 경우에 사용하며 이때는 NSAID에 의해 생길 수 있는 소화기 합병증을 고려한 후에 사용해야 한다고 미국 통증학회는 보고하고 있다.²⁰ 하지만 한국의 현실에서 보험은 non-selective NSAID를 사용하여 효과가 없고 위장관 장애가 증명된 경우에 COX2 selective NSAID를 사용할 수 있으므로 국내에서 약제를 선택할 때는 주의해야 할 것으로 보인다. 만일 위장관 장애가 있는 경우는 non-selective NSAID와 같이 proton pump inhibitor나 misoprostol 등을 같이 사용해야 한다.

ANALGESICS

1. Acetoaminophen

Acetoaminophen은 진통제이면 해열제이지만 임상적으로 말초항염 작용은 없다.²¹ 통증이 있는 환자에게 투여할 때 1 g의 acetoaminophen을 하루 4회 복용할 때의 효과는 ibuprofen 1.2 g-2.4 g을 하루에 복용하는 것과 동일 한 효과가 있으며, ibuprofen에 비하여 acetoaminophen이 tolerance가 좋다. Acetoaminophen은 hepatotoxicity와 renal damage의 가능성이 있으며, 과량을 한번에 복용할 때는 비가역적인 간기능 손상이 가능하다. 만일 환자가 2 ounce 이상의 알코올을 매일 마신다면 acetoaminophen의 용량을 최고 용량을 최고 2.5 gm 이하로 감소 시켜야 한다. Acetoaminophen이 효과가 없다는 것을 판정하려면 최소 2-3 gm의 양을 수주간 시도한 후에 결론지어야 한다. 약을 사용할 때는 최소 6개월에서 1년에 한번씩 간기능 검사를 하여야 한다.

2. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs

NSAID는 현재 가장 많이 사용되는 약제로 미국에서 매일 1700만명의 사람이 사용하고 있는 것으로 생각되고 있다. 연령이 많은 사람의 경우 젊은 사람에 비해 3.6배 많이 사용하고 있다. 약제를 사용할 때는 환자에 대한 과거 약제 효과, 가격, 복용법 등을 고려하여 사용하여야 한다.

Nonselective NSAID의 가장 흔한 부작용은 위장관 부작용이다. Dyspepsia, abdominal pain, nausea, GI ulcer (2-4%), bleeding, perforation, obstruction 등이 있다. 이유는 COX-1에 의한 platelet aggregation-mediated blood clotting이 되지 않기 때문이다. 신장기능의 부작용은 COX-2 selective나 nonselective NSAID에서 모두 발생할 가능성이 있다. 이를 위해 충분한 수분 흡수가 필요하다. 신장 기능의 이상이 발생할 때 생길 수 있는 문제는 hemorrhage, dehydration, moderate to severe congestive heart failure, excessive diuresis, cirrhosis with or without ascites 등이 있다. COX-2 selective NSAID가 renal toxicity가 여타 nonselective NSAID 보다 낮다는 증거는 없다.

퇴행성 관절염에 사용하는 NSAID가 관절을 파괴하거나 향상시킨다는 병리생리학적인 측면은 없다. 하지만, indomethacin과 같은 NSAID는 관절 연골 대사를 감소시켜 관절염이 있는 연골의 파괴를 가속화시킨다. 일반적으로 NSAID은 통증 감소, gel phenomenon의 감소, 기능의 향상을 가져 오지만 이것이 항염 작용에 의한 것인지 진통 작용에 의한 것인지는 아직 불분명하다.¹¹ 현재 퇴행성 관절염에서 NSAID가 acetoaminophen보다 우수하다는 것은 의문시되며 이 경우 NSAID의 독성을 생각할 때 고령에서 사용하는 것은 주의하여야 할 것이다.

류마티오이드 관절염에서 NSAID는 통증과 염증을 감소시키는데 효과적이다. 일부 연구에서는 NSAID로도 류마티오이드 관절염의 병리생리학적인 기전에 영향을 주어 rheumatoid factor나 C-reactive protein을 감소시킨다고 보고되고 있다.² 하지만 NSAID가 질환의 경과를 변화시킨다는 증거는 없다. 그러므로 이 통증을 감소시키고 질환의 경과를 변화시키는 DMARD (sulfasalazine, methotrexate, leflunomide, etanercept, infliximab)를 가장 먼저 선택해야 하는 약제다. 추가적인 진통 작용과 항염 작용을 위해서는 COX-2 selective NSAID을 사용해야 한다. 이 경우 전술한 바와 같이 심한 고혈압, 신장 질환이 없어야 한다. COX-2 selective NSAID에 효과가 없는 경우는 nonselective

NSAID를 사용한다. 만일 환자가 혈전증의 가능성이 높다면 적은 용량 (75-150 mg/day)의 aspirin을 COX-2 selective NSAID이나 nonselective NSAID와 같이 사용해야 한다.

Celecoxib는 naproxen (500 mg twice a day)에 동등한 진통 및 항염 효과가 있으며,¹⁸ rofecoxib는 ibuprofen보다 장시간 효과가 있다⁴. 최근의 연구에 따르면 COX-2 selective NSAID는 중증도 이상의 통증에서 acetoaminophen보다 좋은 효과가 있다.⁶ 현재 celecoxib는 FDA에서 류마티드 관절염의 증상에 치료를 허가받았으며, rofecoxib는 류마티드 관절염의 치료에 대한 효과에 대하여 임상적 실험 중에 있다. COX-2 selective NSAID는 내시경으로 확인한 결과 GI mucosal damage가 임상적으로 낮다. 하지만 고혈압의 발생 빈도와 말초 부종의 빈도는 nonselective NSAID와 차이가 없다. 신장에 대한 합병증도 차이가 없으므로 creatinine clearance가 30 ml/min 이하인 경우는 사용을 피하는 것이 현명하다. Meloxicam도 COX-2 selective NSAID로 사용되기 시작하고 있으며 COX-1 inhibiting effect가 다른 2가지 약제보다 높은 것으로 되어 있다. 이 약제는 많은 수의 환자 연구에서 별다른 부작용 없이 사용되었으나 아직 30일 이상 약제를 사용하여 안전하다는 연구는 없다. Valdecoxib (Bextra)도 현재 FDA의 공인을 받았으며 현재 임상 실험 단계에 있고 약제는 10 mg/day로 사용할 수 있고 고혈압의 악화나 부종이 없는 것으로 되어 있다.

NSAID 약제의 선택은 한가지 약제가 효과가 없다고 하여 다른 약제가 효과가 없는 것은 아니며 최소 2주간의 사용시 효과가 없을 때 다른 약제로 교환하는 것이 좋다. 한 가지 계통의 약제가 다른 계통의 약제보다 좋다는 증거는 아직 없다. 그러므로 약을 선택할 때는 효과, 부작용, 약물 사용빈도, 환자의 선호도, 가격 등을 고려하여 선택하는 것이 좋다. 만일 환자가 asthma, nasal polyps, aspirin sensitivity가 있다면 nonacetylated salicates가 다른 NSAID보다 안전하다. COX-2 selective NSAID가 소화기계 부작용에 대하여 다른 nonselective NSAID보다 안전하지만 신장에 대해서는 더 안전하거나 효과적인 것이라고 볼 수 없으며 이점에 유의하여야 한다.

3. Topical Agents

후추에서 발견된 효소인 Capsaicin은 neuromodulatory effect를 가진다. Capsaicin은 menthol과 같은 analgesic balm보다 효과적이다. Capsaicin이 들어있는 크림이나 로션을 하루에 몇 번씩 몇 주간 바를 경우 pain facilitator Substance P와 같은 감소시킨다. 하지만 하루에 4번을 정기적으로 발라야 효과가 있으며 독성은 적으나 국소적인 자극 반응은 흔히 일어난다.

4. Opioids

1996년 opioid에 대한 분석에서 이 약제가 비암성 통증에 대해 사용할 수 있는 여지를 만들어 놓았다.¹² 퇴행성 관절염이나 류마티드 관절염에서 다른 약제에 반응하지 않는 경우는 통증의 경감과 환자의 quality of life를 위하여 사용할 수 있다. Morphine, Oxycodone, hydorcodone과 다른 mu agonist opioid를 단독 또는 acetoaminophen이나 NSAID와 병합 요법으로 사용할 수 있다. 이는 미국에서 합법적이며 임상적으로 중요하게 받아들여지고 있다.

문제는 중독인데 과거에 이와 같은 약제를 남용하지 않은 사람에서는 중독의 유병률은 낮다. 환자 중 약을 갑자기 감량하면 중독 현상을 나타나는 것과 유사한 현상을 나타내며 이를

pseudoaddiction이라 한다. 육체적 의존 (physical dependence)은 1주일 이상 복용하게 되면 대부분의 환자에서 나타난다. 내성은 크게 3가지 종류로 나눈다: 1) analgesia, 2) sedative, cognitive & and psychomotor effects, 3) opioid-induced constipation. 1)과 2)의 내성은 1주일 정도 정기적으로 치료하면 나타나게 되며, 변비에 대한 내성은 나타나지 않는다.

Opioid의 한 약제에 반응하지 않는다고 하여 다른 약제에도 반응하지 않는 것은 아니며, 효과가 있을 수 있다. 퇴행성 관절염에서 Codeine만을 단독적으로 사용하는 것은 placebo보다 더 효과 적이지 않으며, codeine과 NSAID를 사용하는 것은 NSAID 의 단독 사용보다 약간 더 효과가 있는 정도이다. Oxycodone은 중증도 이상의 통증이 있는 경우 사용할 수 있다. 10 mg을 사용하는 경우 부작용 없이 19-53%의 증상 호전을 볼 수 있으며, 20 mg을 사용하는 경우 10 mg보다 효과는 훨씬 좋지만 nausea, constipation, drowsiness같은 부작용도 증가한다. Hydrocodone는 oxycodone과 효과가 동등하다. 퇴행성이나 류마티드 관절염에서 Propoxyphene만을 단독으로 사용하는 것은 진통 효과가 없다. 류마티드 관절염의 경우 Pentazocine는 propoxyphene보다는 효과적이지만 aspirin보다는 효과가 적다.

5. Tramadol

tramadol은 mu opioids receptor에 binding 하여 serotonin이나 norepinephrine이 재흡수를 방해한다. Tramadol은 중증도의 통증에 효과적이지만 항염 작용은 없다. 임상적으로 anti-inflammatory NSAID를 최대 용량을 사용할 때 통증 완화 작용이 충분치 않을 때 유용하다. 50mg tablet으로 400 mg까지 사용이 가능하지만, 신부전이 있거나 60세 이상의 사람에서는 하루 250-300 mg 이상은 사용하지 않아야 한다. 또한 약리 작용으로 monoamine oxidase (MAO) inhibitor와 같이 사용하지 말아야 한다. 간혹 Seizure의 부작용이 발생할 수 있다.

최근 들어 중증도 통증에 사용하기 시작한 Ultracet (37.5 mg tramadol HCL+375 mg acetaminophen tablet)은 acetaminophen과 tramadol의 장점을 취하기 위하여 나온 약제로 monoamine의 재흡수를 막고 opioid receptor에 부착되는 약리 기전을 가지고 있다.¹⁰ 현재 만성 요통과 퇴행성 관절염에서 NSAID로 통증의 경감이 적은 경우 추가로 같이 사용되고 있으며 tramadol 만을 사용하는 것에 비하여 변비, 구토, 어지러움증 등의 부작용이 감소되었다.¹⁷

6. Medication for the treatment of neuropathic pain

신경성 통증에 사용하는 약제는 크게 항우울제 (antidepressant), 세포막 안정제 (항경련제; anticonvulsant), 신경이완제 (neuroleptic agents)의 세 가지로 나눌 수 있다. 이중 신경이완제를 신경성 통증에 사용하는 것은 논란이 있으므로 이곳에서는 설명을 생략한다. Opioid와 NSAID가 신경성 통증에 효과는 있지만 특정적으로 진통작용이 있는 것은 아니다. 하지만 항우울제와 세포막 안정제는 신경성 통증을 치료하는 일차적인 약제로 생각할 수 있다.

- *Antidepressants*

항우울제는 1) tricyclics, 2) heterocyclics, c) SSRI (serotonic-specific reuptake inhibitors), 4) monoamine oxidase inhibitor (MAO inhibitor), 5) lithium의 5가지 종류의 약제로 구성되어 있다.

Tricyclic antidepressant (TCA)는 serotonin과 norepinephrine의 presynaptic uptake을 막는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. TCA는 신경성통증에 사용하는 것과 같이 항우울제로 많이 연구되었다. SSRI는 serotonin의 재흡수만을 막는다. 이 SSRI는 비교적 최근에 개발된 약제로 항우울제에는 좋은 효과를 보이지만 신경성 통증에는 큰 효과를 보이지는 않는다.⁸ 한가지 예외는 venlafaxine이다. Venlafaxine은 진통 작용이 증명되었다. 대부분의 SSRI와 같이 MAO inhibitor도 신경성 통증의 진통 작용이 없다. Lithium은 편두통을 제외한 다른 통증에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

TCA는 amine기가 2개나 3개가 있다. Amine기가 3개 있는 것은 대사 되어 2가 amine기가 된다. 2가 amine기는 3가 amine기에 비하여 부작용이 적다. Amitriptyline은 대사 되어 nortriptyline이 되고, imipramine은 desipramine이 된다. 항우울 작용은 복용 후 1주에서 4주 때 나타나지만 진통효과는 바로 나타난다.⁷ 모든 TCA는 장내에서 흡수되며 반감기는 1일에서 4일이다. TCA는 경구 복용 후 사람마다 체외 청소율이 다르므로 혈중 농도가 크게 다를 수 있다.¹⁵ 하지만 혈중 내 농도는 신경성 통증의 진통 작용과 크게 상관이 없는 것으로 알려져 있다. 혈중 농도는 체내 독성과 비례하므로 이를 측정하는데 중요하다.

TCA의 부작용은 크게 1) anticholinergic effects, 2) antihistaminic effects, 3) α 1-adrenergic blockade, 4) 기타 부작용으로 나뉜다. Anticholinergic effect는 입이 마르고, 눈의 초점을 맞추기가 힘들며 변비, 요정체, 소화불량 등으로 나타내지만 입이 마르는 증상은 환자에게 미리 이야기하면 잘 견딘다.⁷ 항우울제를 사용할 때는 양성 전립선 비대나 녹내장이 있는 환자에게 사용해서는 안 된다. TCA의 진정 작용은 H1-receptor의 차단으로 발생하고, α 1-adrenergic blockade는 기립성 저혈압을 일으킬 수 있다. 간혹 광과민성 피부나. 황달, 체중 증가를 일으킬 수 있다.

- *Membrane-Stabilizing Agent*

TCT 이외에 Membrane stabilizing agent는 신경성 통증에 흔히 사용되는 약제다. 그 중 자주 사용되는 약제는 phenytoin, carbamazepine, valproic acid, clonazepam, gabapentin 등이 있다. 이들 약제도 항경련제의 기능이 있으며 TCA와 유사하게 혈중농도는 진통효과와 상관이 없다.⁷ 하지만 갑자기 약을 중단할 경우 간질의 병력이 없어도 경련을 일으킬 수 있다.

Phenytoin은 sodium과 potassium의 세포 내 유입을 안정화시켜 작용을 나타내며 다모증, 복시 현상, 실조증, 착란현상, 복통, 구토, 빈혈 등의 많은 부작용을 나타낼 수 있다.⁷ Carbamazepine도 phenytoin과 유사한 기전으로 사용되나, 약이 치료 농도에 도달하는데 시간이 걸리고 많은 부작용으로 사용하는 것이 용이하지 않다. Valproic acid는 GABA (gamma amino butyric acid) transaminase를 억제하는 기능을 가진다.¹ 부작용으로 위장관 장애가 흔하며 진정작용, 실조증, 경련, 탈모증을 일으키며, 드물게는 간부전 (hepatic failure)를 일으킬 수 있어 쉽게 사용하기는 힘들다.⁷

Clonazepam (성인 초회 1일 1.5 mg을 초과하지 않으며 3회 동량 분복, 3일 간격으로 0.5 mg 씩 증량, 유지 1일 3-6 mg. 유지용량 도달시 1일 1회)은 benzodiazepine계통의 약제로는 유일하게 membrane stabilizing agent로 GABA의 기능을 향상시키는 chloride channel에 연결된 수용기를 억제하는 기능을 가진다.¹⁹ Clonazepam은 신경성 통증에 빨리 진통작용을 나타내므로 정형외과 의사에게는 사용하기 유용한 약제로 생각된다. 부작용은 다른 benzodiazepine과 유사하며 급격히 약을 중단할 때는 금단 증상이 나타난다.

Gabapentin (Neurontin: 300 gm tid po)은 최근에 나온 약제로 신경성 통증의 진통작용에 큰 잠재성을 가진 약제로 아직 작용기전은 정확히 알려져 있지 않다.³ Gabapentin은 신장을 통하여 배출되므로 신부전이 있는 환자는 약제의 용량을 감소시켜야 하나, 다른 약제와의 상호 교차반응은 적다.¹³ 부작용으로 진정작용, 실조증, 피로감, 어지러움증, 위장관 장애와 같은 부작용이 있으나 주목할 만한 사실은 이 부작용이 다른 약제에 비하여 현저히 적다.

7. Dietary Supplements and Nutrition

성인 퇴행성 관절염 환자는 1500 mg의 경구용 glucosamine sulfate를 권장해야 한다. 또한 관절염이 있는 환자는 이상적인 체중을 유지하기 위하여 단백질, 지방, 비타민, 미네랄이 적절히 있는 음식을 섭취해야 한다.

Glucosamine sulfate는 chondroprotective agent로 cartilage matrix의 생성을 자극하며 chemical damage에 antioxidant로 비특이적 보호 작용을 한다. 경구용은 방을 지날 때 26%의 낮은 first-pass bioavailability를 보이므로 500 mg을 하루 3회 복용해야 한다. 1500 mg을 3년간 복용하였을 때 관절 간격 감소가 낮았으며, 20-25%의 통증 감소와 기능 향상이 관찰되었다.¹⁴

Chondroitin 4-sulfate은 glycosaminoglycan으로 repeated disaccharide union이로 구성되어 있다. 이는 cartilage matrix의 생성을 촉진하며 antiinflammatory activity를 가지는 것으로 예상하고 있다. 분자무게가 높아서 장에서의 흡수율이 10%에 불과하다. Chondroitin sulfate가 NSAID diclofenac만큼 통증 감소에 유효하다고 보고되며 있으며 약 투여를 중단하여도 3개월간 통증 경감 효과가 있지만 NSAID는 바로 통증이 나타나는 것으로 되어 있다.⁹

8. 운동 및 physical Modalities in the Management of Arthritis Pain

관절 보호를 위하여 피하여야 할 것은 overstretching hyper mobility이며 층계 오르내리기, 달리기, 한발로 서기 등을 할 때 체중의 10%이상이 체중이 실리지 않도록 하여야 한다. 무릎을 과도하게 구부리는 것도 피해야 한다.

운동은 low-impact activity를 선택해야 하며 관절 범위 운동과 유연성을 유지하여야 한다. 관절에 체중 부하가 가는 것은 피해야 한다. 신발은 충격을 최대한 흡수할 수 있는 것으로 선정하여야 한다. 필요한 경우 슬관절과 족근관절에 강성 및 반강성 보조구를 사용해야 한다.

등장성 근육운동은 수의적 최대 수축의 70% 이하로 하여야 하며 수축은 6-10초가 시행하고 매일 5-10회 반복하는 것이 좋다. 운동시 Valsalva's maneuver와 최대 수축은 피해야 한다. 높은 강도의 근육 수축은 국소 혈액 공급을 감소시키고 관절내 압력을 상승시키며 혈압도 높이므로 피하는 것

이 좋다. 동적 근육 운동은 외부적인 저항 운동을 하기 전에 중력 하에서 운동을 8에서 10회 정도 반복한 후에 하는 것이 좋다. 운동은 최대 운동의 70%이하로 하여야 하며 하루 8-10회 정도 반복해야 한다. 일주일에 2-3일 정도 시행한다.

<참고문헌>

1. Bruni J, Wilder B: Valproic acid: review of a new drug. *Arth Neurol* 36: 393, 1979.
2. Cush J, Lipsky P, Postlethwaite A, et al: Correlation of serologic indicators of inflammation with effectiveness of nonsteroidal antiinflammatory drug therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism* 33: 19, 1990.
3. Dichter M, Brodie M: New antiepileptic drug. *N Engl J Med* 334: 1583, 1996.
4. Ehrlich E, Dallob A, Lepeleire ID, et al: Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 65: 336, 1999.
5. Ettinger W, Burnes R, Messier S, et al: A randomized trial comparing aerobic exercise and resistance exercise with a health education program in older adults with knee osteoarthritis. The Fitness Arthritis and Seniors Trial (FAST). *Journal of the American Medical Association* 277: 25, 1997.
6. Geba G, Weaver A, Polis A, et al: Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: A randomized trial. *Journal of the American Medical Association* 287: 64, 2002.
7. Haddox J: Neuropsychiatric drug use in pain management. In Raj P (ed): *Practical management of pain*, ed 2nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, 1992, pp 636.
8. Max M, Lynch S, Muir J, et al: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Eng J Med* 326: 1250, 1992.
9. Morreale P, Manopulo R, Galati M, et al: Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 23: 1385, 1996.
10. Mullican W, Lacy J: Tramadol/Acetaminophen combination tablets and Codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: A comparative trial. *Clin Therapeutics* 23: 1429, 2001.
11. Murray R, Brater D: Nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Clinics in Geriatric Medicine* 6: 365, 1990.
12. Protenoy R: Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: A review of the critical issue. *Journal of Pain and Symptom Management* 26: 1346, 1996.
13. Radulovic L, turck D, Hodenberg Av: Disposition of gabapentin (Neurontin) in mice, rats, dogs and monkeys. *Drug Metab Dispos* 23: 441, 1995.
14. Reginster J, Deroisy R, rovati L, et al: Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: A randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357: 251, 2001.
15. Rubin E, Biggs J, Preskorn S: Nortriptyline pharmacokinetics and plasma level: implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry* 46: 418, 1985.
16. Shaul M: From early twinges to mastery: the process of adjustment in living with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care and Research* 8: 290, 1995.
17. Silverfield J, Kamin M, Wu S, et al: Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: a multicenter outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Therapeutics* 24: 282, 2002.
18. Simon L, Lanza F, Lipsky P, et al: Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: Efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effect. *Arthritis and Rheumatism* 41: 1591, 1998.
19. Snyder S: Drug and neurotransmitter receptors. *JAMA* 261:3126, 1989
20. Society AP: Guideline for the management of pain in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and juvenile chronic arthritis: American pain society, 2002, Vol 2.
21. Watson M, Brookes S, Kirwan J, et al: Non-aspirin, non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis of the knee, 2000, Vol 2.