

통증치료에서 항우울제의 역할

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

이 동 국

Role of Antidepressants in Pain Management

Dong-Kuck Lee, MD

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

ABSTRACT

Antidepressants is one of the most frequently used drug in clinical field. Except for depression, these drugs have many therapeutic potentials. Especially antidepressants is useful in pain management. So the aim of this article is to review the reported effects of antidepressants in pain management other than depression. Those fields include various neuropathic pains, phantom limb pain, headache, fibromyalgia, orofacial pain, and visceral pain, et al.

(J Pain Auton Disord 2014;3:69-77)

KEYWORDS

Antidepressants, Pain management

서 론

각종 항우울제는 임상에서 가장 흔히 처방되는 약 중 하나이다(Table 1). 원칙적으로 항우울제는 우울증에만 처방되었지만 우울증 이외에도 다양한 병에서 효과를 볼 수 있다. 우선 Stone 등¹은 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)는 범불안장애, 조기 사정(pre-mature ejaculation), 편두통, 당뇨병성 신경병, 섬유근통 및 심장 신경성 실신 등에 효과가 있다고 하였다(Table 2). Mostert 등²은 fluoxetine이 동물실험상에서는 뇌졸중, 다발성 경화증 및 뇌전증 등에 효과가 있고, 인간에서는 알츠하이머 병, 뇌졸중, 헌팅턴 병, 다발성 경화증, 외상성 뇌손상 및 뇌전증 등의 신경 증상을 호전시킨다고 하였다. Bossini 등³은 trazodone이 불면증과 불안에 효과가 있고 그 외에도 폭식증(bulimia),

벤조다이아제핀 남용, 술 금단 후 수면장애, 섬유근통 및 치매환자의 행동장애, 정신분열병, 신경이완제에 의한 급성 정좌불능증(akathisia), 만성 통증 질환 및 성적 장애 등에도 도움이 된다고 하였다. 따라서 이 종설에서는 다양한 항우울제가 우울증 이외에도 여러 가지 병에서 쓰이지만 특히 각종 난치성 통증 치료에서 어떤 효과가 있는지 간략하게 살펴보고자 한다.

본 론

1. 총론

Lynch⁴는 항우울제의 진통 효과에 대해 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants, TCAs)는 진통 효과가 좋으나 trazodone

Received: November 28, 2014 / Revised: November 30, 2014 / Accepted: November 30, 2014

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

Table 1. Types of antidepressants

1. TCAs : imipramine, amitriptyline, clomipramine, desipramine, dothiepin, ortipriptyline, amoxapine, doxepin, protriptyline, trimipramine, maprotiline
2. MAOIs a) irreversible & nonselective classical MAOIs : isocarboxazid, pheneizine, tranylcypromine
b) Reversible inhibitor of MAOIs : moclobemide
3. SSRIs : citalopram, escitalopram, fluvoxamine, fluoxetine, paroxetine, sertraline
4. Dual SNRIs : duloxetine, milnacipran, venlafaxine
5. Serotonin HT₂ antagonist and reuptake inhibitors (SARIs) : nefazodone, trazodone
6. NaSSAs : mirtazapine
7. NDRIs : bupropion
8. NRIs : reboxetine
9. Other synthetic antidepressants, e.g. melatonergic agonist and serotonin 5-HT_{2c} antagonists : agomelatine
10. Herbal preparations : St. John's wort

TCAs, tricyclic antidepressants; MAOIs, monoamine oxidase inhibitors; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, serotonin noradrenaline (norepinephrine) reuptake inhibitors; NaSSAs, noradrenergic and specific serotonergic antidepressants; NDRIs, noradrenaline and dopamine reuptake inhibitors; NRIs, noradrenaline reuptake inhibitors.
CNS Drugs 2012;26(4):297-307.

Table 2. Off-Label Applications of SSRIs

Condition	Medication and recommend dosages	Efficacy/recommendations	Level of evidence
Generalized anxiety disorder	Fluvoxamine (Luvox), 50 to 300 mg daily	Effective ; maybe a good long-term alternative to benzodiazepines of other anxiolytics	A: RCT
	Paroxetine (Paxia), 20 to 60 mg daily (generalized anxiety disorder is not an off-label use)	—	A: RCT
Premature ejaculation	Paroxetine, 20 mg daily or as needed a few hours before anticipated sexual activity Sertraline (Zoloft), 25 to 50 mg daily or as needed a few hours before anticipated sexual activity Fluoxetine (Proze), 20 mg daily	Effective ; consider as first-line treatment	A: RCT
Migraine headaches (prophylaxis)	Fluoxetine, 20 to 40 mg daily	May be useful if patient cannot use standard prophylactic agents or if other agents fail; good choice if patient has concomitant depression or other illness treatable with SSRI	A: RCT
Diabetic neuropathy	Paroxetine, 40 mg daily	Possibly effective; other drugs should be considered first. One meta-analysis found no difference between placebo and SSRIs	B: lower quality RCT
Fibromyalgia	Fluoxetine, 20 mg daily	Possibly effective, particularly when combined with amitriptyline (Elavil)	B: lower quality RCT
	Citalopram (Celexa), 20 to 40 mg daily	Studies on citalopram showed no significance	B: lower quality RCT
Neurocardiogenic syncope	Paroxetine, 20 mg daily	May be useful if standard treatment is fail	A: RCT
	Sertraline, 50 mg daily	Has been studied in children	B: nonrandomized, small, prospective trial
	Fluoxetine, 20 mg daily	—	B: nonrandomized, small, prospective trial

SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; RCT, randomized controlled trial.
Am Fam Physician 2003;68:498-504.

은 효과가 없으며 SSRIs는 아직도 의견이 분분하다고 하면서
도 특히 venlafaxine의 진통 효과를 앞으로 기대해 볼만하다고
했다. Sullivan 등³은 만성 통증에서 항우울제가 도움이 되는

이유로는 만성 중증 통증에서는 정신과적 질병이 흔하고 수
면장애도 자주 있으며, 또한 일부 항우울제에서는 우울증이
나 다른 정신과적 질병에서의 효과와는 별도로 진통 효과가

Table 3. ADs in pain conditions^a

Condition	AD treatment, role in strategy, rating of the recommendation	Comments and role of other treatments
Neuralgia and painful polyneuropathy	ADs recommended: • TCAs: Amitriptyline first line (25-150 mg/day, Level A) Nortriptyline (alternative option) NNT of 3.6 (95% CI: 3-4.5). • SNRIs: Venlafaxine, first line treatment (Level A) NNT of 3.1 Duloxetine: option SSRI: not recommended	• Similar statements between guidelines: • Strong consensus for TCAs and venlafaxine. • Gabapentin, Pregabalin: also recommended as first-line treatments. TCAs are equally effective compared to non-AD drugs gabapentin (1,200-3,600 mg/day) and pregabalin (150-600 mg/day)
Painful Diabetic Neuropathy (PDN)	ADs recommended: • Duloxetine 60 mg and 120 mg daily, first-line, (Level A) The NNT for effectiveness was 1.3 (95% CI: 1.2- 1.5). This AD has on-label use for this condition • Venlafaxine 150-225 mg/day; first line (no level mentioned) TCA : If other ADs contraindicated, Amitriptyline is an option SSRIs: not recommended	Duloxetine: conflicting evidence between guidelines, just cited as a therapy for NP in the EFNS GL, and only for PDN in the Cochrane Review Venlafaxine might be added to gabapentin for a better response (Level C).
HIV-related neuropathies	No AD treatment recommended	• Evidence not to prescribe any AD • Recommended non-AD treatments: -lamotrigine (Level B), smoking cannabis (Level A), capsaicin patches (Level A)
Phantom limb pain	No AD treatment recommended	Amitriptyline was not different from placebo
Trigeminal neuralgia	• ADs are not first-line treatment • ADs recommended: TCA or venlafaxine are alternative treatments	• Similar statements but lack of comparative trials to assess a precise role for TCAs and venlafaxine. First-line: carbamazepine (Level A) and oxcarbazepine (Level B)
Postherpetic neuralgia	• ADs are not first-line treatments • ADs recommended: TCA or venlafaxine are alternative treatments	• Similar statements but lack of comparative trials to assess a precise role for TCAs and venlafaxine • First-line: gabapentin/pregabalin (Level A)
Central pain ^b	• ADs are not first-line treatment • ADs recommended: TCAs: Amitriptyline second-line (Level B)- SNRIs: Duloxetine and venlafaxine second choice (Level B)	• Similar statements between guidelines • Pregabalin: first-line (level A)
Migraine and tension type headaches	ADs recommended: • TCA: Amitriptyline 25-150 mg per day, (Level A). • Venlafaxine 75-150 mg was presented as an effective alternative to tricyclic antidepressants (Level B) • SSRIs: not recommended	• Similar statements for TCAs, and SSRIs. Disagreement for the usefulness of venlafaxine • TCA: In cases of TTH with associated drug abuse, the role of this treatment was only mentioned, with no rating, by the French HAS.
Sciatica, non-specific low back pain	No AD treatments recommended	Only to be prescribed as an option in the event of associated depression (NICE) Very weak evidence for TCAs observed by the French HAS (level C)
Fibromyalgia	ADs recommended: SNRIs: Milnacipran 12.5 mg once daily, target dose of 50-100 mg two times per day • Duloxetine: 60 mg twice daily, -Venlafaxine could be prescribed -TCAs showed evidence • SSRIs: not recommended	Alternative pharmacological options: Gabapentin, tramadol
Burning mouth syndrome	No AD treatments recommended	Two RCTs showed no antidepressant effects

^aNeuropathic pain is related to different treatment strategies and different conditions detailed in this table.

^bDiffuse pain, refractory or recurrent pain, central pain, pain connected with multiple sclerosis, dysesthesia after stroke or paraplegia.
AD, antidepressant.

Table 4. Antidepressants and receptor affinity

Drug	Serotonin inhibition	Norepinephrine inhibition	Dopamine inhibition	Sedative effects	Anticholinergic effects	Histamine inhibitions
Amitriptyline	Moderate	Weak	Inactive	Strong	Strong	Moderate
Doxepin	Moderate	Moderate	Inactive	Strong	Strong	Strong
Nortriptyline	Weak	Fairly potent	Inactive	Mild	Moderate	Mild
Imipramine	Fairly potent	Moderate	Inactive	Moderate	Strong	Mild
Protryptiline	Weak	Fairly potent	Inactive	None	Strong	None
Desipramine	Weak	Potent	Inactive	Mild	Moderate	Mild or none
Trimipramine	Weak	Weak	Inactive	Moderate	Moderate	Moderate
Amoxapine	Weak	Potent	Moderate	Mild	Mild	Mild
Maprotiline	Weak	Moderate	Inactive	Moderate	Moderate	Moderate

Curr Rheumatol Rep 2012;14:568-575.

있기 때문이라고 하였다. Mercier 등⁶은 항우울제는 신경통, 통증성 말초신경병, 통증성 당뇨병성 말초신경병, human immunodeficiency virus (HIV)-연관 신경병, 환지통(phantom limb pain), 삼차 신경통, 대상포진 후 신경통, 중추성 통증, 편두통, 긴장형 두통, 좌골 신경통, 요통, 섬유근통 및 불타는 입(burnibg mouth) 증후군 등에서 처방되고 상당수에서 효과가 있다고 하였다(Table 3). 한편 각종 항우울제의 세로토닌, 노에피네프린 및 도파민 수용체의 친화력(affinity)과 특성은 Table 4와 같다.⁷ Taylor 등⁸은 우울증은 통증과 잘 동반되고 그 결과 분노(anger)가 더 잘 생긴다고 했다.

2. 각론

1) 신경병 통증

체감각계의 손상이나 병 때문에 생기는 통증인 신경병 통증은 아주 흔한 증상이며 대개 만성이고 난치성인 경우가 많다. 신경병 통증의 가장 흔한 원인으로는 당뇨병, 수술 후 신경통을 포함한 신경 외상 및 신경뿌리병(radiculopathy) 등이 있다. 그 외에도 대상 포진, 척추 퇴행 및 뇌졸중 등도 노인에서 흔히 만성 신경병 통증을 잘 일으킨다. 난치성 신경병 통증은 심각한 통증을 일으켜 신체기능을 저하시키고 삶의 질을 떨어뜨린다.

Sindrup 등⁹은 말초성 신경병 통증에서 TCAs와 선택적 노에피네프린 재흡수 억제제(selective norepinephrine reuptake inhibitor, SNRIs)는 효과적이지만 SSRIs는 효과가 적으며, TCAs

와 SNRIs의 효과는 최소한 gabapentin, oxycodone 및 tramadol 보다는 낮다고 했다. 또한 TCAs는 과용량에서 급성 심장병을 일으킬 가능성이 높으므로 그럴 가능성이 적은 SNRIs가 더 선호되지만 아직도 중추성 신경병 통증에서 항우울제의 효과는 잘 모른다고 했다. 한편 Haanpää 등¹⁰은 현재 nortriptyline과 desipramine 같은 2차 아민과 amitriptyline과 imipramine같은 3차 아민을 포함한 다양한 TCAs와 duloxetine과 venlafaxine 같은 SNRIs 등이 신경병 통증의 치료에 자주 쓰인다고 했다. Attal 등¹¹은 항우울제 중 당뇨병성 신경병 통증에서는 TCAs, duloxetine 및 venlafaxine이 추천되고 대상포진 후 신경통과 중추성 통증에서는 TCAs가 우선 추천된다고 하였다. Baron 등¹²은 신경병 통증의 일차적 치료로 항우울제 중 TCAs (nortriptyline, desipramine)과 SSRIs (duloxetine, venlafaxine) 등이 추천된다고 했다. 특히 TCAs는 주로 당뇨병성 말초신경병, 대상 포진 후 신경통, 뇌졸중 후 통증 및 혼합 신경병 통증에 효과적이고 duloxetine과 venlafaxine은 주로 당뇨병성 말초신경병에 효과가 좋다고 했다. Zorn¹³은 항우울제 중 SNRIs (duloxetine, venlafaxine, milancipran)과 TCAs (amitriptyline, desipramine, doxepin, imipramine, nortriptyline, trimipramine) 등이 신경병 통증의 치료에 추천된다고 했다. Vranken¹⁴은 항우울제 중 TCAs, duloxetine, venlafaxine 및 SSRIs 등이 신경병 통증의 치료에 주로 쓰인다고 했다. Jagla 등¹⁵은 동물실험상 amitriptyline과 morphine을 같이 투여하면 신경병 통증 치료에 더 효과적이라고 하였다.

(1) 대상포진 후 신경통

Dainty¹⁶는 항우울제가 오랫동안 다양한 신경병 통증 치료에 널리 쓰여 왔고 최근까지도 TCAs가 가장 흔하게 쓰여 왔지만 혼돈, 입마름, 진정 및 소변 저류 등의 다양한 부작용과 심장 독성으로 인해 처방하기가 힘든 경우가 있었다고 했다. 그러나 대상포진 후 신경통의 치료에는 아직도 TCAs가 유용하며, SSRI는 만성 통증에서는 효과가 없지만 venlafaxine, bupropion 및 duloxetine 등은 신경병 통증에 도움이 된다고 했다. Whitley 등¹⁷은 TCAs 중 amitriptyline이 대상포진 후 신경통에 가장 흔히 처방되지만 nortriptyline과 desipramine도 쓰일 수 있으며 부작용도 적다고 한다. Amitriptyline 사용 중에는 특히 노인에서 기립성 저혈압이나 부정맥 같은 부작용이 흔히 생길 수 있으므로 nortriptyline과 desipramine이 더 추천된다고 했다. Philip 등¹⁸과 Thakur 등¹⁹은 TCAs 외에 duloxetine과 venlafaxine도 대상포진 후 신경통에 도움이 된다고 했다. Nalamachu 등²⁰은 TCAs가 제일 먼저 추천되지만 이 약은 작용이 나타나는 시간이 느리고 입마름, 변비, 진정, 소변 저류, 부정맥 및 심근 경색 같은 전신적 부작용이 생길 수 있으므로 조심해야 한다고 했다. Ryan-Cebula 등²¹은 gabapentin과 TCAs 또는 아편유사제를 같이 쓰면 더 효과가 있다고 하였다.

(2) 당뇨병성 신경병 통증

만성 당뇨병 환자 중 10-20% 이상에서 신경병 통증이 생겨 신체기능을 저하시키고 기분이나 수면 같은 기본적인 삶의 질을 떨어뜨린다. 이런 환자에서 가장 흔히 쓰이는 주요 약에 TCAs와 SNRI가 포함된다. 현재까지 당뇨병성 신경병 통증에 가장 효과가 있다고 알려진 약은 duloxetine과 pregabalin이다. 그러나 만약 금기증이 없다면 TCAs가 우선 처방될 수도 있다(Fig. 1).²² Bril 등²³은 통증성 당뇨병성 말초신경병에 항우울제 중 amitriptyline, duloxetine 및 venlafaxine이 효과가 좋다고 했으며 Gutierrez-Alvarez 등²⁴은 특히 duloxetine이 당뇨병성 신경병 통증에 추천된다고 했다. Page 등²⁵은 통증성 당뇨병성 말초신경병에 항우울제 중 TCAs와 duloxetine이 추천된다고 했다. Peltier 등²⁶은 통증이 동반된 당뇨병성 말초신경병에 항우울제 중 amitriptyline, duloxetine, venlafaxine, nortriptyline, imipramine 및 milnacipran 등이 효과적이며, 그 중 duloxetine은 FDA에서 신경병 통증 치료 효과에 대해

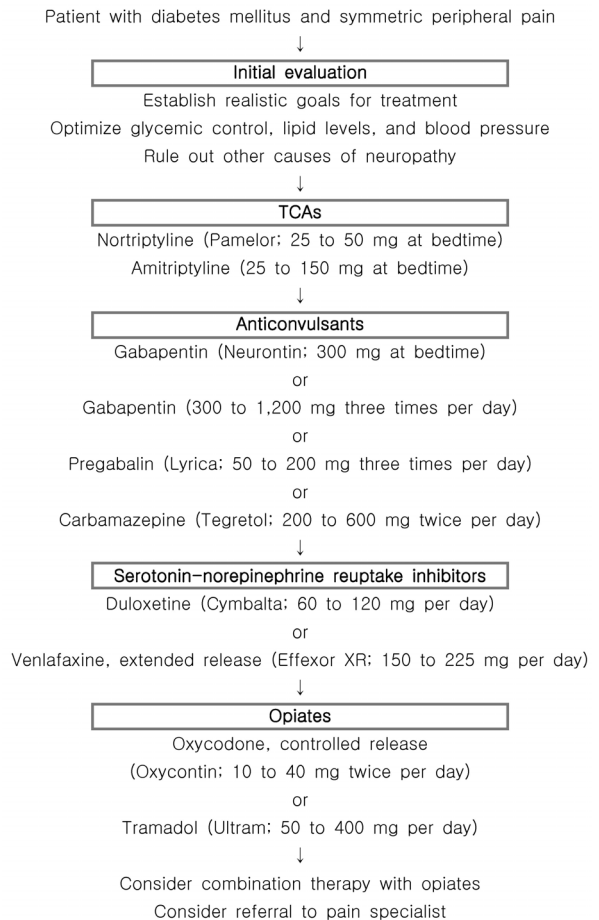


Figure 1. Management of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. TCAs, tricyclic antidepressants. Am Fam Physician 2010;82:151-158.

인증을 받았다고 했다(Fig. 2).

(3) 소섬유 신경병 통증

소섬유 신경병은 다양한 원인에 의해 생기고 대부분 병력과 진찰로 진단되며 불에 타는 느낌, 육신거림, 이질통증(allodynia) 또는 감각과민(hyperesthesia) 등을 보인다. 치료는 기저 원인에 따라 다르며 신경병 통증을 줄이는 것이 가장 중요하다. 다양한 약제 중 항우울제가 널리 쓰인다. 특히 TCAs는 모든 치료 지침에서 첫 번째로 추천된다. 또한 SNRI인 duloxetine과 venlafaxine도 흔히 쓰인다.²⁷

(4) 화학요법에 의한 통증성 말초신경병

화학요법 후 통증을 심하게 호소하는 말초신경병에 대해

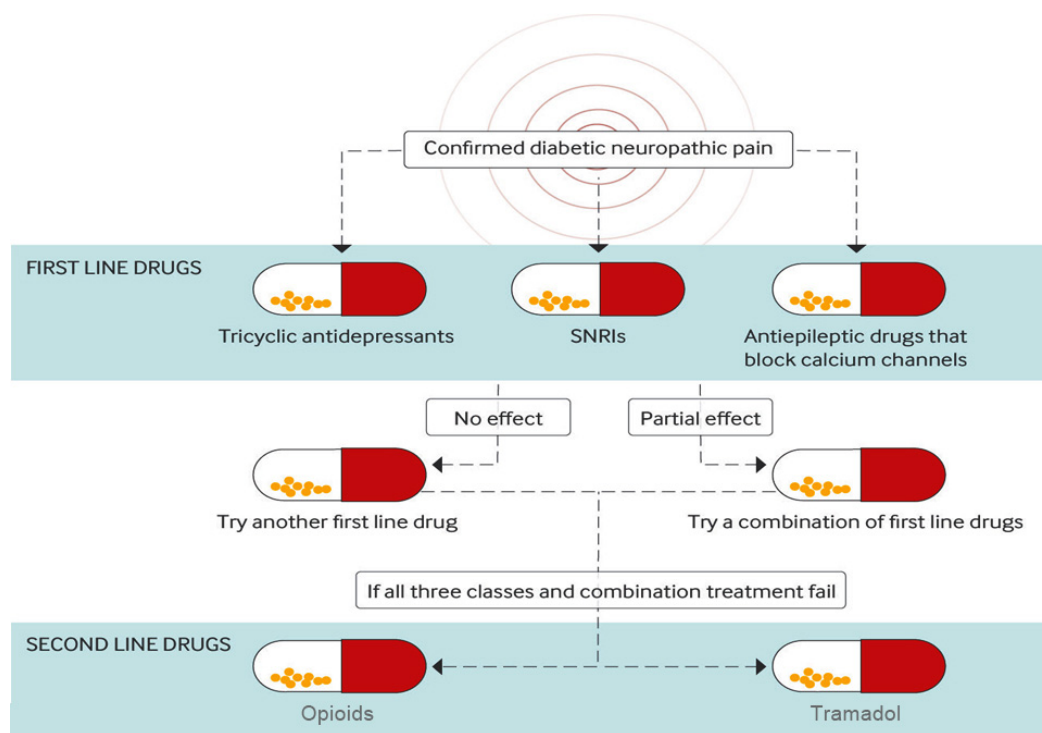


Figure 2. Algorithm for the treatment of painful diabetic neuropathy including first and second line treatments. SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor.

아직도 효과적인 치료법은 적지만, SNRI인 duloxetine을 5주일 정도 써 보니 위약에 비해 통증이 많이 줄었다고 한다.²⁸

(5) 다발성 경화증에 의한 통증

다발성 경화증에서 통증은 흔한 증상으로 많게는 환자의 약 75%에서 통증을 호소한다. 통증은 병의 경과 중 언제라도 생길 수 있으며 특히 강직, 피로 및 기분장애 등이 있으면 통증이 더 흔히 발생한다. 다양한 진통제 중 amitriptyline, nortriptyline 및 clomipramine 같은 TCAs가 우선적으로 추천된다. 이런 약들은 연접부에 작용하여 세로토닌과 노아드레날린 전달을 증가시키고 sodium 통로를 활성화 한다. 이런 약의 부작용으로는 입마름, 의식저하, 변비, 소변 저류 및 저혈압 등이 있으므로 참고하여 처방해야 한다.²⁹ 한편 Jawahar 등³⁰은 nortriptyline은 transcutaneous electric nerve stimulation (TENS)보다도 효과가 적으나 duloxetine은 중추성 신경병 통증에 효과가 있다고 했다. 그러나 메스꺼움, 설사 및 졸립 같은 부작용은 nortriptyline이 더 적다고 했다.

(6) 암성 신경병 통증

암과 연관된 신경병 통증은 흔하다. 그런 통증은 암과 바로 연관되기도 하지만, 암 치료 중 급성 또는 만성 합병증으로 생기기도 한다. Fallon³¹은 암성 신경병 통증에 항우울제 중 amitriptyline, imipramine, duloxetine 및 venlafaxine 등이 효과가 있다고 했다. 한편 Yamaguchi 등³²은 TCAs와 SNRIs를 아편 유사제의 보조제로 쓰면 암성 신경병 통증에 효과가 있다고 했다. Goodwin 등³³도 암성 통증 치료시 항우울제가 도움이 된다고 했고 Vardy 등³⁴도 amitriptyline과 venlafaxine이 암성 신경병 통증에 효과가 있다고 했다.

2) 환지통

사지가 절단되면 80-85% 환자에서 절단된 원위부에 환지통이 생긴다. 증상으로는 불에 타는 느낌, 육신거림 또는 조이는 느낌 등이 발생한다. 발병기전은 자세히 모르며, 다양한 치료법이 제시되고 있지만 아직도 난치성이다. Kuiken 등³⁵은 세로토닌과 노아드레날린 대사에 작용하는 mirtazapine이 환지통에 효과적이며 더불어 수면과 기분 상승에도 도움이 된

Table 5. Drugs for treatment of fibromyalgia

Drug	Mechanisms of action	Elimination	Most frequent side effects
Amipriptyline	• Inhibition of NA and 5-HT reuptake • Na and Ca channel blocker • α-adrenergic and NMA receptor antagonism • potassium channel activator • increase of GABAB receptor function	Hepatic (mainly CYP2C19)	Dry mouth, constipation, sedation, blurred vision, urinary retention, orthostatic hypotension, tachycardia, arrhythmias
Cyclobenzaprine	Not well known	Hepatic (mainly CYP3A4 and CYP1A2)	Drowsiness, dry mouth, fatigue, headache
Duloxetine	Inhibition of NA and 5-HT reuptake (NA $\approx$ 5-HT)	Hepatic (oxidative pathways) [moderate inhibitor of the CYP2D6]	nausea, dry mouth, constipation, dizziness, fatigue, insomnia, sexual dysfunction
Milnacipran	Inhibition of NA and 5-HT reuptake (NA > 5-HT) mild NMDA receptor antagonism	• 50% renal • 50% hepatic (mainly glucuronidation)	Nausea, headache, hot flushes, hyperhidrosis, palpitations
Pregabalin	Binding to the $\alpha 2\delta$ subunit of the voltage-gated Ca channels	renal	Dizziness, somnolence, weight gain, peripheral edema

다고 하였다. 따라서 부작용이 많은 TCAs보다 mirtazapine이 환지통에 우선적으로 사용되어야 한다고 했다. Spiegel 등³⁶은 duloxetine과 pregabalin이 환지통 치료에 도움이 된다고 했고 Nagoshi 등³⁷은 SNRI인 milnacipran이 우선적으로 추천된다고 했다. 그러나 Alviar 등³⁸과 Evers 등³⁹은 amitriptyline은 환지통에 효과가 없다고 했다.

3) 두통

Evers 등³⁹은 항우울제 중 편두통 예방 치료에 지속적인 효과가 있는 것은 amitriptyline이며 그 외에도 femoxetine과 venlafaxine 서방정도 약간 도움이 된다고 했다. Lisotto 등⁴⁰은 수면(hypnic) 두통은 주로 50세 이후 수면 중 나타나는 일차성 두통으로 이런 두통의 예방적 치료로서 venlafaxine 및 amitriptyline을 포함한 TCAs을 단독으로 쓰거나 lithium을 포함한 다른 약과 같이 쓰면 약간 효과가 있다고 한다. Diener 등⁴¹은 만성 매일 두통에서 fluoxetine을 20 mg부터 시작하여 치료 반응을 보아가며 40 mg까지 쓴 후 3개월이 지나 평가해 보니 대조군에 비해 두통 빈도가 줄었다고 했다. 한편 Schwartz 등⁴²은 동전모양(nummular)으로 생기는 두통에 TCAs 중 amitriptyline, nortriptyline 및 protriptyline을 써 본 결과 약 45%에서 약간 효과가 있었다고 했다.

4) 섬유근통

섬유근통은 만성 전신성 다발성 통증, 수면 장애, 인지 장애 및 피로 등을 보이는 질환이다. 따라서 이런 환자들은 만성 통증으로 인해 삶의 질이 많이 떨어져 있으며, 과민성 대장 증후군, 불안, 우울증 또는 염증성 류마티스성 질환 등을 동반하고 있는 경우가 많다. 섬유근통에 가장 효과적이라고 추천되는 약으로는 TCAs 중 amitriptyline과 SNRIs 중 milnacipran과 duloxetine이 있다. 그러나 일부에서는 효과가 있지만 많은 환자들이 부작용을 호소하기도 하므로 신중히 약을 선택한 후 경과를 잘 살펴야 한다. 현재 섬유근통에 자주 쓰이는 약의 종류와 작용기전, 배설 및 흔한 부작용은 Table 5와 같다.^{43,44} 한편 Bernstein 등⁴⁵은 milnacipran이 섬유근통 통증 치료에 도움이 되며 특히 우울증이 동반되었거나 gabapentin 또는 pregabalin 사용 중 진정, 부종, 체중 증가 및 어지럼 등이 생겼거나 또는 피로 및 인지 기능 이상 등이 생긴 경우에 더욱 이 약이 추천 된다고 했다. Lunn 등⁴⁶은 duloxetine이 섬유근통, 통증성 신경병 및 만성 통증에 효과가 있다고 했다.

5) 입-얼굴 통증

Martin 등⁴⁷은 불타는 입(burning mouth) 증후군에서는 trazodone, paroxetine 및 sertraline이 효과가 있고 비전형 안면통

에서는 venlafaxine, 이갈이(bruxism)와 턱관절 병에서는 amitriptyline, 두경부암에서 방사선 치료 후 생긴 점막염(mucositis)에서는 nortriptyline이 효과가 있다고 했다. 그러나 Zakrzewska 등⁴⁸은 불타는 입 증후군에서 속임약과 trazodone을 써 본 결과 효과가 없다고 했다. 한편 Charleston⁴⁹은 불타는 입 증후군에서 milnacipran은 효과가 없지만 duloxetine과 moclobemide는 도움이 된다고 했다.

6) 내장 통증(visceral pain)

Ilkaya 등⁵⁰은 쥐에서 직장 결장(colorectal)을 확장을 시킨 후 생기는 내장 통증에 imipramine을 정맥주사한 결과 약물의 농도에 의존하여 통증이 감소되었다고 보고했다. 또한 imipramine의 길항제를 주니 진통 효과가 줄어든다는 사실도 확인했다고 한다.

결론

최근 다양한 항우울제가 개발되어 우울증 치료에 흔히 쓰이고 있지만 각종 항우울제는 우울증 외에도 특히 신경병 통증, 환치통, 두통, 섬유근통 및 입-얼굴 통증 및 내장 통증 같은 각종 만성 통증의 치료에도 널리 쓰이고 있다. 따라서 각종 항우울제의 종류와 특성을 알고 있으면 다양한 난치성 통증의 치료에 큰 도움을 받을 수 있을 것이라고 생각한다.

REFERENCES

- Stone KJ, Viera AJ, Parman CL. Off-label applications for SSRIs. *Am Fam Physician* 2003;68:498-504.
- Mostert JP, Koch MW, Heerings M, Heersema DJ, De Keyser J. Therapeutic potential of fluoxetine in neurological disorders. *CNS Neurosci Ther* 2008;14:153-164.
- Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, Cecchini F, Fagiolini A. Off-label uses of trazodone: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1707-1717.
- Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. *J Psychiatry Neurosci* 2001;26:30-6.
- Sullivan MD, Robinson JP. Antidepressant and anticonvulsant medication for chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2006;17:381-400.
- Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Family Practice* 2003;14:55.
- Freitag F. Managing and treating tension-type headache. *Med Clin N Am* 2013;97:281-292.
- Taylor MK, Larson GE, Norman SB. Depression and pain: independent and additive relationships to anger expression. *Mil Med* 2013;178:1065-1070.
- Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005;96:399-409.
- Haanpää ML, Gourlay GK, Kent JL, Miaskowski C, Raja SN, Schmader KE, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc* 2010;85 suppl:S15-S25.
- 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. *European J Neurology* 2010;17:1113-1123.
- Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-819.
- Zorn KE. Treatment of neuropathic pain: the role of unique opioid agents. *Pract Pain Manag* 2011;5:26-33.
- Vranken JH. Elucidation of pathophysiology and treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2012;12:304-314.
- Jagla G, Mika J, Makuch W, Obara I, Wordliczek J, Przewlocka B. Analgesic effects of antidepressants alone and after their local co-administration with morphine in a rat model of neuropathic pain. *Pharmacol Rep* 2014;66:459-465.
- Dainty P. Prevention and medical management of postherpetic neuralgia. *Br J Hosp Med* 2008;69:275-278.
- Whitley RJ, Volpi A, Mckendrick M, Wijck Av, Oaklander AL. Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia now and in the future. *J Clinical Virology* 2010;48:S20-S28.
- Philip A, Thakur R. Post herpetic neuralgia. *J Palliat Med* 2011;14:765-773.
- Thakur R, Philip AG. Treating herpes zoster and postherpetic neuralgia: an evidence-based approach. *J Fam Pract* 2012;61:S9-15.
- Nalamachu S, Morley-Forster P. Diagnosing and managing postherpetic neuralgia. *Drugs Aging* 2012;29:863-869.
- Ryan-Cebula S, Groninger H. Postherpetic neuralgia #272. *J Palliat Med* 2013;16:1143-1144.
- Lindsay TJ, Rodgers BC, Savath V, Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain. *Am Fam Physician* 2010;82:151-158.
- Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Toro DD, et al. Evidence-based guideline: treatment of painful diabetic neuropathy. *AAPMR* 2011;3:345-352.
- Gutierrez-Alvarez AM, Moreno CB. New generation antidepressants in painful diabetic neuropathy. *Rev Cienc Salud* 2011;9:33-42.
- Page N, DeLuca JP, Crowell K, Mounsey AL. What medications are best for diabetic neuropathic pain?. *J Fam Pract* 2012;61:691-693.
- Peltier A, Goutman SA, Callaghan BC. Painful diabetic neuropathy. *BMJ* 2014;348:g1799.
- Hovaguimian A, Gibbons CH. Diagnosis and treatment of pain in small fiber neuropathy. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:193-200.
- Lavoie Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED,

- Ahles T, et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy. *JAMA* 2013;309:1359-1367.
29. Solaro C, Trabucco E, Uccelli MM. Pain and multiple sclerosis: Pathophysiology and treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13:1-9.
 30. Jawahar R, Oh U, Yang S, Lapane KL. A systematic review of pharmacological pain management in multiple sclerosis. *Drugs* 2013;73: 1711-1722.
 31. Fallon MT. Neuropathic pain in cancer. *Brit J Anaesth* 2013;111: 105-11.
 32. Yamaguchi T, Shima Y, Morita T, Hosoya M, Matoba M. Clinical guideline for pharmacological management of cancer pain: the Japanese Society of Palliative Medicine Recommendations. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43:896-909.
 33. Goodwin PJ, Bruera E, Stockler M. Pain in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1637-1639.
 34. Vardy J, Agar M. Nonopioid drugs in the treatment of cancer pain. *J Clin Oncol* 2014;32:1677-1690.
 35. Kuiken TA, Schechtman L, Harden N. Phantom limb pain treatment with mirtazapine: A case series. *Pain Pract* 2005;5:356-360.
 36. Spiegel DR, Lappinen E, Gottlieb M. A presumed case of phantom limb pain treated successfully with duloxetine and pregabalin. *Gen Hosp Psychiat* 2010;32:228.e5-228.e7.
 37. Nagoshi Y, Watanabe A, Inoue S, Kuroda T, Nakamura M, Matsumoto Y, et al. Usefulness of milnacipran in treating phantom limb pain. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2012;8:549-553.
 38. Alviar MJM, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *The Cochrane Collaboration* [serial online] 2011 Oct 1 [cited 2011 Dec 7];(12): [54 screens]. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006380.pub2/abstract>.
 39. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsdy PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2009;16:968-981.
 40. Lisotto C, Rossi P, Tassorelli C, Ferrante E, Nappi G. Focus on therapy of hypnic headache. *J Headache Pain* 2010;11:349-354.
 41. Diener HC, Holle D, Dodick D. Treatment of chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep* 2011;15:64-69.
 42. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache Update. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:340.
 43. Häuser W, Wolf F, Töhl T, Üçeyile N, Somme C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012;26:297-307.
 44. Calandre EP, Rico-Villademoros F, Rodríguez-López CM. Monotherapy or combination therapy for fibromyalgia treatment? *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:568-575.
 45. Bernstein CD, Albrecht KL, Marcus DA. Milnacipran for fibromyalgia: a useful addition to the treatment armamentarium. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:905-916.
 46. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD007115.
 47. Martin WJJM, Perez RSGM, Tuinzing DB, Forouzanfar T. Efficacy of antidepressants on orofacial pain: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012;41:1532-1539.
 48. Zakrzewska JM, Forssell H, Glenny AM. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. *The Cochrane Collaboration* [serial online] 2004 Nov 15 [cited 2005 Jan 24];(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002779.pub2/abstract>.
 49. Charleston L. 4th Burning mouth syndrome: a review of recent literature. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17:336.
 50. Ilkaya F, Bilge SS, Bozkurt A, Bas DB, Erdal A, Ciftcioglu E, et al. The antinociceptive effect of intravenous imipramine in colorectal distension-induced visceral pain in rats: The role of serotonergic and noradrenergic receptors. *Pharmacol Biochem Be* 2014;122:1-6.