신경병성통증의 치료

손 은 희

충남대학교병원 신경과

Treatment of neuropathic pain

Eunhee Sohn, MD

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Background: Neuropathic pain presents a therapeutic challenge because patients cannot be relieved from it, even when all known medical options have been tried. Several treatment guidelines have been provided, and several pharmacotherapies have been proposed with non-pharmacological treatments. This study aimed to present the current pharmacological and non-pharmacological treatments used to treat patients with neuropathic pain. Furthermore, several treatment guidelines for neuropathic pain are compared.

Current Concepts: Tricyclic antidepressants, gabapentinoids, and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors are the first-line agents recommended by clinical guidelines in several countries. Tramadol and topical agents are recommended as second-line agents. Opioids and cannabinoids are recommended as third-line agents; cannabinoids are recommended by Canadian treatment guidelines. Combination therapy may be more effective because it results in synergistic pain-relieving effects, and the individual drug dose may be lower. Non-pharmacologic treatment is recommended as third-line or supplementary management because of the lack of evidence.

Discussion and Conclusion: Several guidelines have recommended similar drugs; however, it is impossible to completely cure neuropathic pain. Therefore, therapeutic goals must be realistically discussed to improve patient compliance. In addition, additional studies based on pathophysiological mechanisms should be conducted to improve the management of neuropathic pain.

Key Words: Neuropathic pain; Treatments; Guideline; Pharmacotherapy

서론

신경병성통증은 중추신경 또는 말초신경의 체성감각계에 병변이나 질환으로 인해 발생하는 통증을 말한다[1]. 이는 다른 종류의 통증보다 통증의 정도가 심하기 때문에 환자의

삶의 질을 저하시키는 주요 원인이 되며, 신경병성통증의 원인이 되는 질환의 유병기간이 길고 쉽게 치료되지 않기 때문에 대표적인 만성통증의 하나이다[2]. 만성통증은 여러 가지 치료방법에도 불구하고 통증을 완치시키기 어려우며, 치료로 인한 부작용으로 인해 고통을 받거나, 여러 가지 치료를 받으면서 경제적 부담이 증가하는 등 통증 외의 다양한 문제를 야기한다. 최근 독일에서 발표된 신경병성통증의 치료지침에서는 신경병성통증 치료의 현실적인 목표로 1) 통증의 정도를 30% 이상 감소, 2) 수면의 질 향상, 3) 삶의 질 향상, 4) 사회활동과 사회적 관계 유지, 5) 일을 수행하는 능력 유지, 6) 기능성 향상으로 할 것을 권고하고 있다[3]. 즉 신경병

Received: June 5, 2021 Accepted: June 19, 2021

Corresponding author: Eunhee Sohn
E-mail: seh337@cnuh.co.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

성통증 치료를 시작하기 전에 환자에게 통증이 완전히 없어질 수 없음을 주지시키고, 적절한 통증의 조절과 함께 사회생활을 유지하도록 하는 것이 신경병성통증의 치료목표임을 이해시켜야 한다. 또한 치료 약물로 인한 부작용을 최소화하기 위해 모든 약제는 낮은 용량으로 시작하여 서서히 증량하는 것이 도움이 된다.

신경병성통증은 통증을 유발하는 해부학적 위치에 따라 중추신경계 또는 말초신경계 원인으로 분류할 수 있다. 즉 삼차신경통, 당뇨병성말초신경병, 대상포진 후 통증 등 다양한 말초신경계 질환과 다발경화증, 뇌졸중, 척수공동증 등 여러 가지 중추신경계 질환이 원인이 될 수 있다. 과거에는 신경병성통증의 원인에 따라 치료를 하려는 시도가 있었으나, 다양한 원인이 유사한 증상으로 발현하기도 하고, 하나의 원인질환에서 다양한 증상이 발생하기도 한다. 또한 신경병성통증 치료 연구에 대한 메타분석에 따르면 신경병성통증의 원인과 약물치료 효과는 상관관계가 없었다[4]. 따라서 최근에는 삼차신경통과 같은 특수한 경우를 제외하고는 신경병성통증의 원인과 무관하게 약물의 효과와 부작용을 고려하여 1차 약제부터 순차적으로 처방하도록 권고하고 있다. 이 논문에서는 신경병성통증에 사용되고 있는 주요 약물치료와 비약물치료를 알아보고, 여러 신경병성통증 치료 지침을 비교하여 정리하고자 한다.

신경병성통증의 약물치료

신경병성통증의 치료를 위한 약제로 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressant, TCA), 가바펜티노이드(gabapentinoid), 세로토닌-노르에피네프린 재흡수억제제(serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 트라마돌(tramadol), 아편유사제(opioid) 등이 주로 처방되고 있다. 각 약제의 용량과 부작용을 Table 1에 정리하였다[2,5,6].

1. 삼환계 항우울제

TCA는 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 막고, *N*-methyl-*D*-aspartate 작용제 역할을 하여 통각과민을

줄이며, 소듐(sodium) 통로를 억제하여 통증을 조절한다[7]. 신경병성통증의 치료제로 사용 시 항콜린성 부작용 때문에 주의를 요한다. 신경병성통증 조절에는 아미트립틸린(amitriptyline)과 같은 삼차 TCA보다는 부작용이 적은 노트리프타일린(nortriptyline)이나 데시프라민(desipramine)과 같은 이차 TCA를 더 선호한다[6]. 특히 노트리프타일린은 통증성 당뇨병성말초신경병 치료에 효과가 입증되었으며, 가바펜틴(gabapentin)과 병용해서 처방하면 각각의 단독요법보다 더 좋은 효과를 보였다[8]. 그 외에도 아편유사제인 모르핀(morphine)과 병용 시에도 단독요법보다 더 좋은 효과를 보여 신경병성통증의 병용치료에 좋은 약제로 생각되고 있다[9].

TCA는 특히 고령에서 인지기능 저하나 넘어져서 외상이 발생할 위험을 높이므로 주의하여 처방해야 한다[10]. 또한 TCA는 빈맥을 유발할 수 있고, 하루 100 mg 이상의 용량에서는 심근경색의 위험이 증가하므로, 40세 이상이거나 심혈관계질환의 병력이 있는 환자에게는 TCA를 처방하기 전 심전도검사를 시행하도록 권고하고 있다[10].

2. 가바펜티노이드

가바펜티노이드는 신경말단에서 칼슘 이동 통로에 작용해 신경전달물질의 유리를 막는 기전으로 작용하며, 약제로는 가바펜틴과 프리가발린(pregabalin)이 있다. 간에서 대사되지 않고 신장으로 배설되기 때문에 신장기능이 떨어진 환자에서는 용량 조절이 필요하다. 중증의 부작용은 없으며, 과다 졸림, 어지럼, 부종, 체중증가 등이 가장 흔한 부작용이다[6]. 가바펜틴은 통증성 당뇨병성말초신경병과 사 람면역결핍바이러스 말초신경병에 효과가 있음이 입증되었다[11]. 프리가발린은 통증이 있는 말초신경병에서 가장 많이 연구된 약제이며, 통증의 조절뿐만 아니라 수면의 질 향상에도 효과가 있다[6]. 또한 프리가발린은 중추성 신경병성통증의 치료에도 효과가 있는 것으로 알려져 있다[12]. 그러나 최근에 시행한 여러 대조군 무작위시험연구에서 프리가발린의 효과가 입증되지 않아 2020년 프랑스의 치료 지침에서는 프리가발린을 2차 약제로 사용하도록 권고하고 있다[5].

Table 1. Selected neuropathic analgesic dosing regimens

Agent	Initial dose	Dose range	Treatment period	Side effect	Additional information
TCA					
Amitriptyline, nortriptyline	10-25 mg/day	10-100 mg/day	6-8 weeks; the maximum tolerable dose for at least 2 weeks	Drowsiness, confusion, orthostatic hypotension, arrhythmia, dry mouth, urinary retention, constipation, weight gain	Contraindicated in patients with glaucoma and substantial cardiovascular disease Attention required when used concomitantly with tramadol
Anticonvulsants					
Gabapentin	100-300 mg/day	300-1,200 mg 3 times/day	In addition to 3-8 weeks of dose-escalation period, 2 more weeks at the maximum dose	Drowsiness, dizziness, peripheral edema, visual blurring	Dose adjustments required in renal failure and old adults
Pregabalin	25-150 mg/day	150-300 mg 2 times/day	4 weeks	Drowsiness, dizziness, peripheral edema, visual blurring	Similar adjustments in renal failure patients
SNRI					
Duloxetine	30 mg/day	60-120 mg/day	4 weeks	Sedation, nausea, constipation, ataxia	Contraindicated in patients with glaucoma
Venlafaxine	37.5 mg/day	150-225 mg/day		Nausea, dizziness, hypertension	
Opioids					
Morphine	15 mg every 12 hours	10-60 mg/day	4 weeks	Nausea, vomiting, sedation, dizziness, constipation, respiratory control	Monitor for overdose, effectiveness, tolerance, dependence, and appropriateness
Oxycodone	10 mg every 12 hours	10-40 mg/day	4 weeks	Nausea, vomiting, sedation, dizziness, constipation, respiratory control	
Fentanyl patch	12 µg/hour	NA	4 weeks	Nausea, vomiting, sedation, dizziness, constipation, respiratory control	
Others					
Tramadol	50 mg/day	50-100 mg 4 times/day	4 weeks	Ataxia, sedation, constipation, seizure, orthostatic hypotension	Attention required when used in concomitantly with SSRI, SNRI, and TCA
Tapentadol	50 mg every 12 hours	Maximum 500 mg in 24 hours	4 weeks	Nausea, constipation, sedation	
Lidocaine patch	NA	5% patch		NA	Most useful for post-herpetic neuralgia; has virtually no systemic side effects

Based on [2,5,6].

TCA, tricyclic antidepressant; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; NA, not applicable; SSRI, serotonin-specific reuptake inhibitor.

3. SNRI

SNRI는 세로토닌과 노르에피네프린의 재흡수를 억제하여 중추신경계 통증 조절 시스템에 작용하는 것으로 생각하고 있으며, 둘록세틴(duloxetine)과 벤라팍신(venlafaxine)이 신경병성통증 치료제로 가장 많이 연구된 SNRI이다. 구토, 빈맥, 고혈압 등의 부작용이 있으며, 그 외 중증의 부작용은 드물다. 둘록세틴은 당뇨병성말초신경병과 다발경화증에서 보이는 중추성 신경병성통증[13], 관절염, 만성허리통증, 섬 유근육통 등에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다[2]. 또

한 둘록세틴은 항암제에 의해 유발된 말초신경병의 통증치료에 유일하게 효과가 입증된 약이다[14].

4. 트라마돌

트라마돌은 약한 μ 아편수용체 길항제이며, 약한 SNRI 기능을 한다. 트라마돌은 아편유사제에 비해 중독이나 과다복용의 부작용이 적으며, 아편유사제와 비슷하지만 덜 심한 정도의 변비나 구토 등을 유발할 수 있다. 또한 뇌전증의 역치를 낮출 수 있고, 세로토닌을 증가시키는 다른 약

제와 병행해서 사용하면 세로토닌 증후군을 유발할 수 있으므로 주의가 필요하다. 통증성 당뇨병성말초신경병, 대상포진 후 통증, 암성통증 등 다양한 통증에 효과가 있는 것으로 알려져 있다[2].

5. 아편유사제

아편유사제는 당뇨병성말초신경병과 대상포진 후 통증을 포함하여 다양한 말초신경과 중추신경의 신경병성통증 치료에 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 그러나 중독이나 과다복용으로 인한 사망 환자가 급격하게 늘어나면서 많은 주의가 필요하다. 따라서 최근 치료지침에서는 다른 약제들에 호전이 잘 되지 않을 때 3차 치료제로 사용하도록 권고하고 있다[2,15].

6. 국소적 치료제

국소적 치료제는 경구 복용 약과는 달리 전신적 부작용이 적어 여러 지침에서 1차 또는 2차 치료제로 권고하고 있다 [5,15,16]. 국소적 치료제 중에는 리도케인 패치(lidocaine patch)와 8% 캡사이신(capsaicin) 크림이 효과와 안전성이 입증되었으며[15], 현재 우리나라에서는 리도케인 패치를 처방할 수 있다. 리도케인 패치는 대상포진 후 통증처럼 말초 부위에 국소적으로 있는 통증에 더 효과적인 것으로 알려져 있다.

7. 기타 약제

카바마제핀(carbamazepine)은 당뇨병성말초신경병과 같은 신경병성통증 치료에 대한 연구들에서 효과는 적었으나 인지기능 저하, 어지럼, 실조증, 피부병변과 같은 부작용이 많았기 때문에 신경병성통증의 치료약으로 권고하지 않는다 [15]. 그러나 삼차신경통 같은 신경통에서는 효과가 입증되어 있다. 처음 100–200 mg으로 시작하여 하루 총 1,200 mg 까지 증량해 볼 수 있다[3,15].

옥스카바제핀(oxcarbazepine)은 당뇨병성말초신경병의 치료효과는 적었으나 통각을 느끼는 기능은 유지되어 있으면서 통각수용기가 민감해져 있는 신경병성통증에 효과가 있었으며[17], 자극으로 유발되는 통증이 없는 척수 손상 환

자에서 자극으로 유발되는 통증이 있는 환자보다 더 좋은 효과를 보였다[18]. 따라서 상기 기술한 특수한 상황의 신경병성통증 환자에게 선택적으로 처방해 볼 수 있으나 연구대상자가 적어서 향후 더 많은 데이터가 필요하다.

라모트리진(lamotrigine)은 뇌졸중 후 신경병성통증에서 효과가 있었으며, 사람면역결핍바이러스 말초신경병에서 통증감소에 효과가 있었다. 그러나 역시 아직은 연구결과가 적어 추후 더 많은 연구가 필요하다[3].

그 외에 토피라메이트(topiramate), 라코사마이드(lacosamide), 레벤티라세탐(levetiracetam)은 치료효과가 없고, 부작용이 더 클 수 있어서 신경병성통증의 치료제로 사용하지 않도록 권고하고 있다[3].

8. 병용치료

신경병성통증은 하나의 치료약제로 충분한 치료효과를 보기 어렵기 때문에 일반적으로 약물복용 후 통증이 30% 정도 호전되면 약물에 대한 반응이 있는 것으로 판단한다. 따라서 서로 작용기전이 다른 약제를 병용하면 더 적은 용량에서도 상승 효과를 보이고, 더 적은 용량이므로 부작용도 적을 것으로 기대할 수 있다[19]. 당뇨병성말초신경병 환자를 대상으로 둘록세틴 60 mg 또는 프리가발린 300 mg을 단독으로 처방하거나 더 낮은 용량을 병용으로 처방하여 비교한 연구에서는 양 군 간에 치료효과에 차이는 없었으며[20], 가바펜틴과 아편유사제를 병용한 연구에서는 병용치료를 한 군에서 치료효과는 좋았지만 부작용이 더 증가했다[19]. 그러나 노르트립틸린과 프리가발린을 병용한 연구에서는 병용치료가 더 좋은 효과를 보였다[8]. 따라서 미국의 치료지침에서는 2차 치료 시 병용치료를 시도해 볼 것을 권고하고 있으며 [16], 프랑스와 독일의 치료지침에서도 병용요법을 2차 치료로 권고하고 있다[3,5].

신경병성통증의 비약물치료

신경병성통증의 비약물치료로 전기 또는 자기장을 이용하여 비침습적으로 신경을 자극하거나 침습적으로 척수와 경

Table 2. Summary of the medications for weight loss in the pediatric population

	NeuPSIG (2015) [15]	CPS (2017) [6]	JSPC (2018) [2]	AAPM (2019) [16]	French (2020) [5]
1st line	TCA SNRI Gabapentinoid	TCA SNRI Gabapentinoid	TCA SNRI Gabapentinoid	TCA SNRI Gabapentinoid Topical agents (lidocaine, capsaicin)	TCA SNRI Gabapentinoid TENS
2nd line	Tramadol Topical agents (lidocaine, capsaicin)	Tramadol Opioids	Tramadol	Tramadol Combination treatment	Pregabalin Tramadol Combination therapy 8% capsaicin patch Botulinum toxin A
3rd line	Opioids Botulinum toxin	Cannabinoids	Opioids	Refer to pain specialist SSRI Other AEDs NMDA antagonist Intervention (epidural injection, pulsed radiofrequency, adhesiolysis, sympathetic block)	Strong opioids HF-rTMS of M1 Spinal cord stimulation
	Weak against Cannabinoids Valproate	4th line SSRI Topical agents Tapentadol		4th line Neurostimulation 5th line Low dose opioids 6th line Targeted drug delivery (intrathecal)	Weak/strong against Valproate Levetiracetam Mexiletine HF-rTMS over posterior Insular or ACC Pulsed magnetic field FREMS

NeuPSIG, Neuropathic Pain Special Interest Group; CPS, Canadian Pain Society; JSPC, Japanese Society of Pain Clinicians; AAPM, American Academy of Pain Medicine; TCA, tricyclic antidepressant; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; TENS, transcutaneous electrical nerve stimulation; SSRI, serotonin-specific reuptake inhibitor; HF-rTMS, high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; M1, primary motor cortex; AEDs, anti-epileptic drugs; NMDA, N-methyl-D-aspartate; ACC, anterior cingulate cortex; FREMS, frequency-modulated electromagnetic neural stimulation.

막의 부위에서 신경을 자극하는 방법들이 사용되고 있다. 중추신경계 병변에 의한 신경병성통증의 대표적인 질환인 뇌졸중 후 신경병성통증에 대한 연구는 연구대상이 적거나 연구결과와 일치도가 낮아 아직 더 많은 연구가 필요한 상태이다[21]. 현재까지 신경병성통증의 비약물치료에 대해 효과가 입증된 대부분의 연구는 허리통증과 동반된 신경병성통증이나 통증성 당뇨병성말초신경병처럼 말초신경계 신경병성통증에 대한 연구들이다[5,22]. 그러나 말초신경계 신경병성통증에 대한 연구에서도 비약물치료는 서로 다른 결과를 보이고 있어 근거중심의학학을 바탕으로 효과 면에서 1차 치료로 권고되고 있는 치료는 없다. 그럼에도 불구하고 여러 연구에서 비교적 효과가 있는 것으로 일관되게 보고하고 있는 치료는 피부경유전기신경자극, 일차운동피질에 반복두개경유자기자극(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS), 척수자극이 있다. 일차운동피질 외에 다른 피질 부

위에 rTMS 자극을 주거나 피부에 자기자극(frequency-modulated electromagnetic neural stimulation)을 주는 방법, 경막외뇌자극법은 연구에 따라 다른 효과를 보여 추후 더 연구가 필요하다[5].

신경병성통증의 치료지침

세계통증연구회(International Association for the Study of Pain)의 소그룹인 신경병성통증연구회(Neuropathic Pain Special Interest Group)는 2015년 이전까지 진행되어 온 신경병성통증 치료약제 연구들의 메타분석을 시행하여, 신경병성통증의 원인과 관계없이 1차 약제부터 순차적으로 치료하는 지침을 최초로 제시하였다. 이 지침에서는 이전의 치료지침과 달리 아편유사제의 부작용에 의한 위험성에 대한

근거를 제시하며 아편유사제를 되도록 처방하지 않도록 권고하였다[15]. 이후 일본[2], 캐나다[6], 미국[16], 프랑스[5]에서도 여러 신경병성통증 치료 연구들을 메타분석 후 신경병성통증연구회와 유사한 치료지침을 발표하였다(Table 2) [2,5,6,15,16]. 이들 지침에서는 공통적으로 신경병성통증의 1차 치료제로 TCA, 가바펜티노이드, SNRI를 권고하였고, 2차 치료제로는 트라마돌을 권고한다. 국소부위 작용 약물은 지침에 따라 안전성 면에서 1차 치료제 또는 2차 치료제로 권고한다. 이와 달리 아편유사제는 통증조절 효과 때문에 2차 치료제로 권고하는 경우도 있지만, 중독과 과다복용 등의 부작용 때문에 3차 또는 4차 치료제로 권고하는 지침이 더 많다. 대마(cannabinoids)는 캐나다 치료지침에서만 3차 치료제로 권고하고 있고, 그 외 대부분의 치료지침에서 약의 효과는 입증되지 않으면서 부작용은 아편유사제와 비슷하여 신경병성통증의 치료제로 권고하지 않고 있다. 비약물치료에 대한 권고는 미국과 프랑스에서 제시하였다. 그러나 미국은 근거중심의학을 바탕으로 제시한 것이 아니며, 프랑스의 치료지침만 근거중심의학을 바탕으로 제시하였다. 프랑스의 치료지침은 신경병성통증의 비약물치료로 피부경유전기신경자극, 일차운동피질에 rTMS, 척수자극법을 권고하고 있다.

결론

신경병성통증의 약물치료는 TCA, 가바펜티노이드, SNRI를 1차 치료제로, 트라마돌이나 국소치료제를 2차 치료제로, 아편유사제를 3차 치료제로 하여 치료효과에 따라 적절한 약물을 선택하는 것을 추천한다. 또한 여러 가지 약물의 병용요법은 아직은 근거가 많지는 않지만, 서로 다른 작용기전의 약물을 병용하면 더 적은 용량에서 더 좋은 효과를 낼 수 있을 것으로 기대되고 있다. 신경병성통증의 비약물치료는 아직 근거는 부족하지만 부작용이 적어 경우에 따라 1차 치료부터 시행해 볼 수 있으며, 피부경유전기신경자극, 일차운동피질에 rTMS, 척수자극법이 말초신경계 신경병성통증에 효과가 입증되어 있다.

신경병성통증은 기전에 따른 치료나 원인에 따른 치료 등 다양한 시도가 이루어지고 있지만 아직까지는 완치시키지 못하고 있으며, 결국에는 만성적으로 지속되는 통증이다. 즉 약물치료를 포함하여 여러 가지 치료법으로 치료함에도 불구하고 만성적으로 지속되어 결국에는 다양한 사회경제적 문제를 야기한다. 따라서 치료 시작 전 환자에게 치료의 한계와 부작용을 설명하고, 환자와 상의하여 치료의 목표를 정확히 설정하는 것이 치료의 부작용을 줄이고 효과를 최대화하는 데에 도움이 된다.

찾아보기말: 신경병성통증; 치료; 지침; 약물치료

ORCID

Eunhee Sohn, <https://orcid.org/0000-0001-5610-7606>

Conflict of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

References

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-1635.
2. Sumitani M, Sakai T, Matsuda Y, Abe H, Yamaguchi S, Hosokawa T, Fukui S. 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.
3. Schlereth T. Guideline “diagnosis and non interventional therapy of neuropathic pain” of the German Society of Neurology (deutsche Gesellschaft für Neurologie). *Neurol Res Pract* 2020;2:16.
4. Baron R, Maier C, Attal N, Binder A, Bouhassira D, Cruccu G, Finnerup NB, Haanpää M, Hansson P, Hüllemann P, Jensen TS, Freynhagen R, Kennedy JD, Magerl W, Mainka T, Reimer M, Rice ASC, Segerdahl M, Serra J, Sindrup S, Sommer C, Tölle T, Vollert J, Treede RD; German Neuropathic Pain Research Network (DFNS), and the EUROPAIN, and NEUROPAIN consortia. Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain* 2017;158:261-272.
5. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi

- S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:325-352.
6. 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.
7. Jensen TS, Madsen CS, Finnerup NB. Pharmacology and treatment of neuropathic pains. *Curr Opin Neurol* 2009;22:467-474.
8. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261.
9. Gilron I, Tu D, Holden RR, Jackson AC, DuMerton-Shore D. Combination of morphine with nortriptyline for neuropathic pain. *Pain* 2015;156:1440-1448.
10. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, Kalso EA, Loeser JD, Miaskowski C, Nurmikko TJ, Portenoy RK, Rice ASC, Stacey BR, Treede RD, Turk DC, Wallace MS. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* 2007;132:237-251.
11. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Pain Ther* 2021;10:55-68.
12. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, Sporn J, Parsons B, Soulsby M, Yang R, Whalen E, Scavone JM, Suzuki MM, Knapp LE. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80:533-539.
13. Brown TR, Slee A. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine for central pain in multiple sclerosis. *Int J MS Care* 2015;17:83-89.
14. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL; Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-1367.
15. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-173.
16. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, Levy RM, Hunter CW. A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med* 2019;20(Suppl 1):S2-S12.
17. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Finnerup NB, Jensen TS, Sindrup SH. 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.
18. Min K, Oh Y, Lee SH, Ryu JS. Symptom-based treatment of neuropathic pain in spinal cord-injured patients: a randomized crossover clinical trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2016; 95:330-338.
19. 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.
20. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freynhagen R. 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.
21. Xu XM, Luo H, Rong BB, Zheng XM, Wang FT, Zhang SJ, Li ZX. Nonpharmacological therapies for central poststroke pain: a systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99: e22611.
22. Liampas A, Rekatsina M, Vadalouca A, Paladini A, Varrassi G, Zis P. Non-pharmacological management of painful peripheral neuropathies: a systematic review. *Adv Ther* 2020;37:4096-4106.

Peer Reviewers' Commentary

신경병성통증은 만성 통증으로 여러 가지 치료 방법에도 불구하고 통증을 완치하기 어려운 것이 특징이다. 이 논문은 신경병성 통증에서 시도할 수 있는 약물 및 중재치료에 대한 최신논문을 정리하여 소개하고 있다. 주요 치료약제의 기전과 용법, 부작용에 대해 일목요연하게 잘 기술하였으며, 최근 발표된 여러 신경병성통증의 치료지침을 종합해 우리나라에서 적용할 수 있는 치료 방향을 제시하고 있다. 또한 임상에서 신경병성통증의 현실적인 치료 목표를 어떻게 세워야 하는지, 어떤 약물 혹은 비약물치료를 선택해야 하는지, 필요한 모니터링은 어떤 것인지, 궁극적으로는 신경병성통증으로 인해 저하된 환자의 삶의 질을 개선하기 위해 필요한 것은 무엇인지 등에 대한 좋은 정보를 제공해 주고 있다. 이 논문은 신경병성통증 환자 치료에 좋은 지침이 될 것으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]