

노인에서의 신경병성 통증 약물 치료

연세대학교 의과대학 신경과학교실

김 승 민

= Abstracts =

Medical Treatment of Neuropathic Pain in Elderly Patients

Seung Min Kim

Department of Neurology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Recently the population of older age over 65 years is very rapidly increasing in our country. Mostly elderly people suffered from many kinds of chronic disorder including neuropathic pain and the prevalence of chronic disease in elderly population reach to 86.7%. In a populational study, average number of chronic disease in older people is close to 3.3. Considering these trends, the number of elderly patients expected to be more stiffly increasing and the population of older patients complaining of chronic painful disorder is concomitantly increased. In addition to numerical increase of population of older patients, polypharmacy is also increased for treatment of multiple disease tendencies. Based on these polypharmacotherapy, it is required to understand quite different pharmacodynamics of elderly patients such as absorption, distribution, metabolism, and excretion of specific drugs for treating chronic disease of elderly people. The treatment of neuropathic pain of elderly population is not exceptional for this principle. So in addition to comprehensive knowledge about neuropathic pain, understanding of basic principles about pharmacodynamics is mandatory for adequate treatment of variable painful disorders of elderly people.

Key Words: Elderly people, Pharmacodynamic, Neuropathic pain, Treatment

우리나라는 고령화사회에 접어들면서 2004년 전체 인구의 약 8.7%(417만 명)가 65세 이상의 노인으로, 전 세계적으로 가장 빠른 고령화를 보이고 있다. 또한 전체 노인의 86.7%가 각종 만성 질환에 이환되어 있고, 지역사회에 거주 노인들은 평균 3.3개의 만성 질환을 앓고 있다. 외래 방문 환자 중 노인 인구의 비율은 점차 증가 추세로 1996년(10.8%)에서 2002년(19.8%)까지 약 2배 증가하였다. 입원 노인 환자는 평

균 4.5개 질환에 이환되어 있어서 40대 환자(2.2개)에 비해 두 배 이상 질환 수가 많다.

따라서 앞으로 노인환자의 수는 계속 증가할 것이고, 노인환자의 특징인 다양한 질병으로 인한 다제약물 투여의 가능성이 높아지고, 이에 따른 약물의 유해 상호작용에 노출될 가능성이 많을 뿐만 아니라 생체기능의 변화와 이에 따르는 약동·역학적 반응의 변화가 나타날 수 있어 약물사용을 할 때 주의해야 할 필요가 있다.

이 장에서는 노인환자에게 적절한 약물사용을 위한 일반적인 기초 지식을 살펴 보고 신경병성 통증의 치료를 중심으로 기술 하고자 한다.

교신저자: 김승민, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 신경과학교실
우편번호: 120-752
Tel: 02-2228-1604, Fax: 02-393-0705
E-mail: kimsmin@yuhs.ac

노인에서 약동학적 변화

1) 흡수

노인에서 위장의 pH 증가하고 장 운동이 감소하나 그 영향은 미비하다는 보고가 있다. 하지만 산성약물, 예를 들면 아스피린, itraconazole, 철분제제, 일부 칼슘 제제는 노인에서 위의 산도가 감소하여 흡수가 약간 감소할 수 있고, 느린 위장운동에 의해 약물이 위장 점막과 접촉하는 시간이 길어져서, 특히 진통소염제 같이 궤양을 유발하는 약물은 궤양을 일으킬 위험이 증가한다. 그리고 위장 혈류량의 감소로 인해 약물의 흡수가 감소하거나, 흡수시간이 지연될 수도 있다. 특별히 고려해야 할 상황은 동반질환이 있는 고령 환자에서, 다제약제를 투여하는 경우이다. 예를 들면 심부전증에서 장 점막의 부종으로 장운동이 감소되어 약물 흡수가 감소된다. 다제약물 투여에 있어 하제, 항콜린성 약물, Bile acid sequestrants 등이 타 약물의 흡수에 영향 미친다. 영양결핍이 있는 경우에도 장관의 흡수 표면에 영향을 주어 흡수율이 떨어지게 된다.

2) 분포의 변화

(1) **체성분의 변화:** 체내 총 수분량의 감소로 수용성 약물의 혈중농도 증가할 수 있는데 이의 예로는 digoxin, cimetidine, aminoglycoside, penicillin, theophylline 등이 있다. 이와 더불어 체지방이 증가함에 따라 지용성 약물의 배설시간이 증가하게 되는데 이의 예로는 diazepam과 같은 항불안제가 있다.

(2) **단백결합의 변화:** 체내 albumin의 감소로 산성 약물인 digoxin, theophylline, diazepam, naproxen, phenytoin, warfarin 등의 부작용이 증가할 가능성이 있고, alpha-1-acid glycoprotein (급성기 반응물질)의 증가로 염기성 약물인 lidocaine, propranolol, dispyramide 등의 약효가 감소되다가 급성기가 지나면 약물의 부작용이 증가하게 된다.

3) 대사

간에서의 약물 청소율(hepatic clearance)은 약물대사에 관여하는 효소의 활성 정도와 간 혈류량에 의해 결정된다. 최근의 연구에서 노인에서는 대사효소에 의한 약물의 대사와 간 혈류량에 의한 약물의 제거(extraction)가 다소 저하되어 있음이 밝혀졌다. 이러한

변화는 여러 약물들의 간 고유의 대사능력(intrinsic metabolic capacity)에 영향을 미쳐 간 청소율의 감소 및 제거 반감기의 증가를 초래한다. 약물대사 과정 중 phase I 반응(산화, 환원, 가수분해 등)은 노인에서 20~40% 정도 감소하나, 포함반응인 phase II 반응(glucuronidation, acetylation, sulfation 등)은 별로 변화가 없다.

또한 노인에서는 알코올이나 바이러스성 간염 등에 의한 간 손상으로부터 회복하는 기능이 저하되어 있으므로 간에서 주로 대사 되는 약물을 투여할 때에는 특히 주의해야 한다. 노인에서 많이 발생하는 울혈성 심부전의 경우 간의 약물대사 능력이 상당히 많이 변화되고, 간 혈류량도 감소되는 것을 볼 수 있다.

4) 배설

노화에 의한 가장 뚜렷한 약동학적 변화는 신장 배설능력의 감소이다. 비록 신장 기능이 온전한 노인에서도 신혈류량, 사구체 여과율 및 세뇨관 분비율은 감소하고 90세의 노인들은 20세의 연령군에 비해 사구체 여과율이 35% 정도 감소된다. 사구체 여과율과 세뇨관 분비율이 모두 노인에서의 크레아티닌 청소율(creatinine clearance) 감소와 연관되어 있기 때문에 크레아티닌 청소율은 노인에서도 신장을 통한 약물의 제거 정도를 판단하는 좋은 지표이다.

그러나 크레아티닌 청소율이 감소하면 혈청 크레아티닌 농도는 증가해야 하는데, 실제로 별로 증가하지 않는 것은 노인에서 근육질(muscle mass)이 감소하여 크레아티닌 생성이 적어지기 때문으로 보인다.

이런 변화로 인하여 결국 많은 약물들의 반감기는 상당히 길어지므로, 약물투여의 용량과 횟수를 줄이지 않으면 약물의 체내 축적으로 인한 독작용을 유발할 위험이 높음을 알 수 있다. 그러므로 노인에서 약물투여 용량의 결정은 감소된 신장 청소율을 고려하여 이루어져야 한다. 크레아티닌 청소율은 신장을 통한 약물의 배설을 가늠하는 데 유용한 지표이긴 하나 24시간 동안의 소변 채취가 힘든 경우가 많으므로 실제로 측정하기는 쉽지 않다. 따라서 연령, 체중, 혈청 크레아티닌 치 등을 이용하여 크레아티닌 청소율을 추정하는 방법들이 몇 가지 있으며 가장 널리 쓰이는 것이 Cockcroft-Gault 공식이다. 이 공식은 40세부터 80세 사이의 환자에게 적용할 수 있으며 여성에게는 계산치에 0.85를 곱한다.

크레아티닌 청소율 (ml/min) = (140-age) × weight (kg)/72 × serum creatinine (mg/dl)

노인 환자의 약물 처방 평가

1) 포괄적 약물 리스트 작성하여 모든 과, 모든 병원에서 처방된 약물, OTC, 한약 등 모두 포함하여 작성한다.

2) 약물처방 적정성 평가

(1) 꼭 필요한지 여부 판정: Unpaired drug의 예로 digoxin을 사용하고 있는 환자의 4/3이 정상 심박출량을 유지하고 있고, 2/3가 정상심장리듬 유지하고 있어 중단 후에도 정상을 유지하는 경우가 많다.

(2) 용량평가: Benzodiazepine의 경우 65~75세에서는 성인 용량의 1/2을, 75세 이상에서는 1/4을 처방한다. 또한 L-thyroxin의 경우 70대 이후 20~30%을 감량해야 한다.

(3) 중복처방: 여러 과 처방 시 중복위험 증가

(4) 약물에 의한 부작용을 치료하기 위해 또 다른 약이 처방 될 경우가 있는데, 예를 들면 항콜린성 약물에 의한 변비 부작용을 인식 못하고 하제를 사용할 경우가 있다.

노인약물처방원칙

- (1) 환자로부터 완벽한 질병 과거력과 약물 복용력을 확인하고 모든 약물을 확인한다.
- (2) 반드시 필요한 약만 사용한다.
- (3) 필요 없는 약은 반드시 끊는다.
- (4) 약효와 부작용에 대해 충분히 아는 약만 사용한다.
- (5) 저용량으로 시작하여, 천천히 증량한다.
- (6) 약물 복용의 순응도를 반드시 체크한다.
- (7) 새로운 약을 사용할 때에는 특별한 주의를 기울인다.

신경병성 통증의 약물 치료: 항경련제 중심

최근에 와서 신경병성 통증과 같은 만성 통증

에 있어서 흔히 사용하는 약제의 주류는 항경련제이다. 삼환계 항우울제가 신경병성 통증에서 가장 먼저 사용하는 약물(first line drug)로 인정 받고 있으나, 통증의 감소는 대체로 불완전 하며 진정작용이나 항콜린작용, 심혈관계 위험요소 등의 부작용 때문에 사용에 제한이 있는 것이 사실이다. 신경병성 통증에 있어서 지난 30년 간 발병 기전이나 통증이 지속되는 기전에 대하여 많은 연구가 진행되어 이 분야의 지식이 축적됨에 따라 항경련제 사용에 대한 약리학적 근거가 점차 확립되고 있다.

항경련제는 근본적으로 전간 환자에서 경련 발작을 치료하기 위하여 개발된 약제이다. 경련을 억제하는 작용에 부가하여 이들 약제는 만성 통증의 억제에도 효과를 보인다. 진통작용으로서의 항경련제 사용은 주로 신경병성 통증 환자에서 적용되어 왔지만 그 외에도 restless leg syndrome, 급성 통증, 암성 통증, 편두통 예방, 과민성 대장 증후군 같은 다른 통증 증후군에서도 무작위 대조군 임상 시험이 있었다.

1) 신경병성 통증에 사용되는 항경련제

(1) Carbamazepine: Carbamazepine은 삼환계 항우울제와 연계된 iminostilbene derivative이다. 통증 억제 효과는 중추성 및 말초성 기전을 통하여 이루어진다. 이 약물이 ion conductance를 차단하는 효과는 아마도 frequency dependent 하다고 여겨진다. 정상 신경전도에는 영향을 미치지 않으면서 통증과 연관된 Ad 혹은 C fiber의 자발적 활성화를 억제하는 것 같다. 삼차신경통에서의 효과가 1962년에 처음 보고된 이후 현재까지 신경병성 통증에서 carbamazepine의 효과에 대한 12개의 임상시험이 진행되어 삼차신경통과 당뇨병성 신경병증에서는 효과가 있으나 대상포진후신경통, 중추성 통증, 매독성 통증에서는 효과가 입증 되지 못하였다.

이중 3개의 보고가 삼차신경통 환자에서 이중맹검 교차시험으로 carbamazepine이 위약보다 통증 억제효과가 월등함을 입증 하였다. 첫 번째 보고에서 치료 3일 후에 80%의 환자(16/20)가 dilantin 병용 투여와 관계 없이 만족할만한 통증 억제 효과를, 두 번째 보고에서 73% (27/37)의 환자가 치료 14일 이후에 excellent 혹은 good response를, 세 번째 보고에서 70

명의 환자에서 58%의 통증 감소효과와 68%의 통증 빈도의 감소가 있다고 하였다.

당뇨병성 통증성 신경병증에서 세 개의 무작위 이중맹검 연구가 있었는데 두 가지는 위약 대조군을, 한 가지는 nortriptyline을 대조군으로 이용하였다. 위약대조군 실험에서 carbamazepine이 통증 억제 효과가 월등함이 입증 되었고 carbamazepine과 nortriptyline 대조군 실험에서는 실험 초기에 비해서 양군 모두 유의한 통증 감소 효과가 있었으나 양군 간에 유의한 차이는 없었으며, 부작용은 nortriptyline에서 더 빈번함이 입증 되었다.

뇌졸중후 중추성 통증을 다룬 연구에서 carbamazepine은 14명 중 5명이 통증 감소를 나타내었으나 대조군과 유의한 차이가 없었다.

결론적으로 carbamazepine의 삼차신경통에서의 통증 감소효과는 NNT (a number needed to treat) 측면에서 볼 때 그 수치가 2.6 (2.2-3.3), 당뇨병성 통증성 신경병증에서는 3.3 (2-9.4) 정도로 알려져 있다. 약물의 하루 용량은 300~1000 mg으로 통상 나누어 복용한다. 부작용으로 7%까지 약물 투여를 중단하나 70% 정도의 많은 환자들이 견딜 정도의 부작용을 호소한다. 졸리거나 어지럽거나 보행장애 등이 가장 흔한 부작용이다. 무과립증과 같은 혈액학적 부작용이 보고되어 있으므로 투여 초기에는 가능한 이러한 부작용을 혈액검사를 시행하여 주기적으로 추적하여야 한다.

(2) **Phenytoin:** Phenytoin에 관한 세 가지 무작위 연구가 있었는데 두 가지는 당뇨병성 신경병증을 한 가지는 다양한 신경병증을 다루었다. 당뇨병에 대한 연구는 서로 상반되는 결과를 보여 한 연구에서는 통증 경감 효과가 있었으나 다른 연구는 효과가 없다고 하였다. 20명의 다양한 신경병증 통증 환자에서 phenytoin을 정맥 주사하여 교차 시험한 결과는 통증의 acute flare up을 차단하는데 효과가 있다고 하였다. 그러나 현재 시점에서 다른 항경련제가 phenytoin보다 부작용이 덜하기 때문에 이 약물의 사용은 제한적이다.

(3) **Gabapentin:** 처음에 GABA 유도체로 개발되었으나 이 약물은 직접적인 GABA ergic action은 없으며 또한 GABA uptake나 대사에도 영향을 미치지 않는다. 통증 억제 효과는 아마도 α_2 -d calcium channel에 대한 약리작용으로 이루어진다고 한다.

신경병성 통증에 대하여 두 가지의 대규모 임상 연

구가 진행되었다. 하나는 당뇨병성 통증성 신경병증에 대한 연구이고 다른 하나는 대상포진후신경통에 대한 것이다. 당뇨병성 통증성 신경병증은 환자군 84명과 위약대조군 81명 합계 165명에서 연구를 시행하여 위약대조군에 비해 환자군에서 평균통증점수(mean daily pain score)에서 유의하게 향상됨을 보고하였다. 통증 경감 효과는 치료 2주째에 관찰되며 용량은 1800 mg 사용이 권장되나 연구 기간(8주) 동안 통증 감소 효과가 유지된다고 하였다. 대상포진후신경통은 113명의 환자군이 116명의 위약대조군에 비하여 유의한 통증 감소를 보였다. 이 두 가지 연구에서는 만성 통증에서 흔히 수반되는 수면, 정서, 삶의 질에 대한 측면을 같이 다루었다.

21명의 당뇨병성 통증성 신경병증에서 gabapentin (900~1800 mg/d)과 amitriptyline (25~75 mg/d)을 무작위 이중맹검 교차실험 한 보고에서는 별 차이가 없었다. 두 가지 약물 모두 비슷한 정도의 부작용을 나타내었는데, amitriptyline이 체중증가에서 더 많은 영향을 보였다.

결론적으로 gabapentine은 당뇨병성 통증성 신경병증에서는 NNT 3.8 (2.4~8.7)과 대상포진후신경통은 NNT 3.2 (2.4~5.0)으로 통증과 수반되는 여러 증상을 완화 시키는 효과가 있다. 용량은 900~3600 mg을 삼회 분복하는 것이 권장되나 통상 1800 mg 이상 사용하여야 통증 경감 효과가 있다. 이 약물은 부작용이 거의 없어서 전반적으로 대조군만큼 환자들이 잘 견딘다. 졸리거나 어지럼증이 가장 흔한 부작용이다.

(4) **Pregabalin:** Gabapentin 차세대 유도체인 pregabalin 300 내지 600 mg을 173명의 대상포진후신경통 환자에게 무작위 투여한 연구에 의하면 pregabalin이 통증과 수면, 전체적인 생활 측면에서 유의한 효과가 있었으며 부작용도 경미 내지 중등도였다고 한다.

(5) **Lamotrigine:** 이 약물은 새로운 항경련제의 하나로 voltage dependent sodium channel을 차단하며 glutamate의 유리를 차단하는 효과가 있다. 다른 약물에 효과가 없는 삼차신경통 환자에서 lamotrigine이 대조군에 비하여 composite efficacy index 측면에서 우월하였다는 보고가 있다. HIV-associated painful neuropathy에서는 대조군에 비하여 14주 경과 후 투여 시작시점에 비하여 통증 경감효과가 있었다는 보고가 있다. 뇌졸중후 중추성 통증에서 lamotrigine을 무작위 교차 투여한 결과 44%의 환자가 200 mg/d 투여에 통

증 경감 효과를 보였다는 보고가 있다. 그러나 이러한 긍정적인 보고와 달리 100여명의 다양한 신경병성 통증 환자에서 lamotrigine을 200 mg까지 무작위 이중 맹검 교차 투여한 결과 대조군에 비하여 별 효과가 없음이 보고되었다.

결론적으로 lamotrigine을 50~400 mg/d로 다른 약제에 반응하지 않는 삼차신경통 환자에 투여하면 NNT 2.1 (1.3-6.1)로 효과가 있다고 있으며 HIV-associated painful neuropathy나 뇌졸중후 중추성 통증에도 효과가 있는 듯 하다. 그러나 어지럼증, 실조, 변비, 오심, 졸리움, 복시 등의 부작용이 실제 임상에서의 단점이다.

(6) **Topiramate**: Topiramate는 voltage gated sodium channel 차단, GABAergic inhibition의 강화, AMPA/kainite glutamate receptor 차단, voltage calcium channel 차단, carbonic anhydrase를 억제하여 NMDA receptor에서 magnesium dependent 억제를 증강 시키는 작용으로 통증 억제 효과가 나타난다고 한다.

임상 연구는 아직 많지 않으며 무작위 대조군 교차 실험을 시행한 삼차신경통 환자에서 오직 3명의 환자가 통증 경감을 보였으나, 27명의 당뇨병성 통증성 신경병증에서 효과가 있었다는 보고가 있다.

이 약물은 잔정작용, 체중감소, 신 결석, 어지럼증, 실조, 정신운동의 둔화, 인지능력 저하 등의 부작용을 보인다.

노인 환자에서 신경병성 통증 약물 투여 시 주의점

1) 항불안제와 수면제

노인에서는 약물의 축적의 위험이 있어서 short acting 약물인 alprazolam, lorazepam, oxazepam, temazepam 등이 선호되고, lorazepam과 oxazepam은 노인에서의 약동학적 변화에 영향을 받지 않으므로 노인에서 유용한 약물이다. 그러나 long acting 약물인 chlor-diazepoxide, diazepam, flurazepam, nitrazepam은 사용을 피해야 한다. 항 불안제인 buspiron은 효과발현이 2~3주 느린점을 고려하여 사용하여야 하며, 수면제로는 zolpidem이 sleep quality가 좋고, 의존성 및 반동성 부작용 적은 점 때문에 노인에서 선호된다.

Barbiturates는 부작용이 심하고 매우 중독성이 강하여 전간의 조절 목적 외에는 사용해서는 안 된다.

2) 항우울제

(1) **SSRI**: Fluoxetine은 반감기가 길기 때문에 노인에서 사용에 주의하여야 하고, Paroxetine은 sedation과 anticholinergic effect가 있어서 주의하여야 하며, 타 약물의 대사를 저하시키므로 drug interaction을 고려하여야 한다. Sertraline은 drug interaction이 적은 편이다. 모든 SSRI는 식욕저하를 유발하므로 노인 환자에서 적당한 항우울제라 할 수 없겠다.

(2) **TCA**: TCA는 여러 가지 부작용이 있어서 노인 환자에서 사용하기 부담스러운 약물이다. 예를 들면 anticholinergic (amitriptyline, imipramine), antihistaminergic (doxepine), antidopaminergic (amoxapine) 등의 부작용이 있으나 nortriptyline, desipramine 등의 새로운 2가 아민 TCA의 경우에는 cardiotoxicity 및 anticholinergic 부작용이 현저히 적으므로 노인에서 유용하게 사용될 수 있다. Trazodone은 항우울제이나 sedation effect가 강해 오히려 chronic insomnia에 많이 사용되고 있고 anticholinergic이나 cardiotoxic effect는 적어 우울증과 불면증이 동반되어 있는 경우에 유용하다.

알파 2 수용체 차단제인 mirtazapine은 NE과 Serotonin의 분비를 증가하게 하나 불안을 유발하는 5-HT2 수용체와 nausea와 anorexia를 유발하는 5-HT3를 selective하게 동시에 차단하나 항우울 작용이 있는 5-HT1은 차단하지 않으므로 우울증에 효과에 효과가 있음과 동시에, 불안을 유발하거나, 불면증을 유발하거나, 식욕저하를 유발하지 않으므로 노인에서 이상적인 항우울제라고 할 수 있다. 하지만 sedative effect가 개인차가 커서 지나친 sedation을 유발하므로 최소 용량(3.75 mg 또는 7.5 mg)으로 시작해야 하며, sedative effect에 지나치게 sensitive한 노인 환자에서는 사용을 금하여야 한다. 또한 edema를 유발하므로 울혈성 심부전증이나 만성신부전증 환자에서의 사용 시 주의를 요한다.

결 론

신경병증성 통증에서 치료 약물의 선택은 통증 경감 효과뿐만 아니라 안정성, 내용성(tolerability)을 고려하여야 한다. 또한 약물의 비용과 같은 경제적 측면도 중요하다. 항경련제는 투여 용량과 비례하여 진정작용이나 정신적 혹은 운동 기능 저하와 같은 부작용

용을 나타내므로 노인 환자에서는 주의를 요한다. 이러한 부작용은 초기에 아주 적은 용량으로 시작하여 서서히 용량을 증량 시켜 나갈 때에 줄일 수 있다. 새로운 항경련제는 어떤 측면에서는 과거의 항경련제에 비하여 부작용도 적고 약물 농도를 측정하는 번거로움이 적은 것이 사실이나 약가가 비싸서 처방이 어려울 때가 있다. 그리고 신경병성 통증 환자에게 통증 경감이 서서히 지연성으로 나타나는 점과 약물을 꾸준히 잘 복용하여야 만족할만한 효과를 기대한다는 측면도 교육하여야 한다.

참 고 문 헌

- 1) 통계청. 우리나라 인구추이. 2004.
- 2) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 3) Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 772-6.
- 4) Griffin MR, Ray WA, Schaffner W. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and death from peptic ulcer in elderly persons. *Ann Intern Med* 1988; 109: 359-63.
- 5) Grymonpre RE, Mitenko PA, Sitar DS, Aoki FY, Montgomery PR. Drug-associated hospital admissions in older medical patients. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1092-8.
- 6) Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reaction. *Ann Intern Med* 1991; 114: 956-66.
- 7) Montamat SC, Davies AO. Physiological response to isoproterenol and coupling of beta-adrenergic receptors in young and elderly human subjects. *J Gerontol* 1989; 44: 100-5.
- 8) Nolan L, O'Malley K. Prescribing for the elderly. Part I. Sensitivity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 142-9.
- 9) Vestal RE, Cusack BJ, Mercer GD, Dawson GW, Park BK. Age and drug interactions. I. Effect of cimetidine and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 188-500.
- 10) Vestal RE, Wood AJJ, Shand DG. Reduced beta-adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 181-6.
- 11) Wallace SM, Verbeeck RK. Plasma protein binding of drugs in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 41-72.
- 12) Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: An update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999; 83: 389-400.
- 13) Garcia D, Larrosa O, de la Llave T, et al. Treatment of restless legs syndrome with gabapentine: A double blind, cross-over study. *Neurology* 2002; 59: 1537-9.
- 14) Bonicalzi V, Cabavero S, Cerutti F, et al. Lamotrigine reduces total postoperative analgesic patient: A randomized double-blind. Placebo-controlled study. *Surgery* 1997; 122: 567-70.
- 15) Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, et al. A randomized study of the effects of single-dose gabapentine versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; 97: 560-4.
- 16) McQuay H, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsants drugs for management of pain: A systematic review. *BMJ* 1995; 311: 1047-52.
- 17) Blom S. Trigeminal neuralgia: its treatments with a new anticonvulsant drug. *Lancet* 1962; 1: 839-40.
- 18) Rockliff BW, Davis EH. Controlled sequential trials of carbamazepine in trigeminal neuralgia. *Arch Neurol* 1966; 15: 129-36.
- 19) Nicol C. A four year double blind randomized study of Tegretol in facial pain. *Headache* 1969; 9: 54-7.
- 20) Campell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Linical trial carbamazepine in trigeminal neuralgia. *J Neurosurg Neurol Psychiatry* 1966; 29: 265-7.
- 21) Wilton T. Tegretol in the treatment diabetic neuropathy. *S Afr Med J* 1974; 27: 869-72.
- 22) Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, et al. symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine: double blind cross over study. *Daibetologica* 1969; 5: 215-20.
- 23) Gomez-Perez FG, Choza R, Rhios JM, et al. Nortriptyline-fluphenazine vs. carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996; 27: 525-9.
- 24) Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain-a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989; 36: 27-36.
- 25) Chadda VS, Mathur M. double blind study of the effects of dilantin on diabetic neuropathy. *J Assoc Physicians India* 1978; 26: 403-6.
- 26) Saudek D, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical neuropathy. *Clin*

- Pharmacol Ther* 1977; 22: 196-9.
- 27) McCleane GJ. *Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain: a randomized, double blind, placebo controlled, cross over study.* *Anesth Analg* 1999; 89: 985-8.
- 28) Taylor CP, Gee NS, Su TZ, et al. *A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology.* *Epilepsy Res* 1998; 29: 233-49.
- 29) Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, et al. *Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial.* *JAMA* 1998; 280: 1831-6.
- 30) Rowbotham M, Hatden N, Stacey B, et al. *Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial.* *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
- 31) Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, et al. *Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy.* *Arch Intern Med* 1999; 159: 1931-7.
- 32) Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, et al. *Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia : A randomized, placebo controlled trial.* *Neurology* 2003; 60: 1274-83.
- 33) Zakrzewska JM, Chaudhry Z, Nurmikko YK, et al. *Lamotrigine in refractory trigeminal neuralgia: results from a double blind placebo controlled crossover trial.* *Pain* 1997; 73: 223-30.
- 34) Simpson DM, Onley R, McArthur JC, et al. *A placebo controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy.* *Neurology* 2000; 54: 2115-9.
- 35) Vestergaard K, Anderson G, Gottrup H. *Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial.* *Neurology* 2001; 56: 184-90.
- 36) McCleane G. *200 mg daily of lamotigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomized, double blind placebo controlled trial.* *Pain* 1999; 83: 105-7.
- 37) Rosenfeld WE. *Topiramate: A review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data.* *Clint Ther* 1997; 19: 1294-308.
- 38) Gilron I, Boohar SL, Rowan JS, et al. *Topiramate in trigeminal neuralgia: A randomized, placebo controlled multiple crossover pilot study.* *Clin Neuopharmacol* 2001; 24: 109-12.
- 39) Edwards KR, Glantz MU, Button J, et al. *Efficacy and safety topiramate in the treatment of painful diabetic neuropathy: A double blind, placebo controlled study.* *Neurology Suppl* 2000; 54: A81.