

## 알파2-델타 리간드의 임상적 적용

### Clinical Application of $\alpha_2$ - $\delta$ Ligand

#### 심재항

한양대학교 의과대학 마취통증의학과

#### Jae Hang Shim, M.D., Ph.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Hanyang University, Seoul, Korea

책임저자 주소: 471-701 경기도 구리시 교문동 249-1

한양대학교 구리병원 마취통증의학과

Tel: 031-560-2390, Fax: 031-563-1731

E-mail: jhshim@hanyang.ac.kr

투고일자: 2011년 4월 8일, 심사일자: 2011년 5월 2일, 게재확정일자: 2011년 5월 6일

#### Abstract

Chronic pathological pain is sustained by mechanisms of peripheral and central sensitization, which are being increasingly investigated at the molecular and cellular levels. The molecular mechanisms of sensitization that occur in peripheral nociceptors and the dorsal horns of the spinal cord are putative targets for context-dependent drugs. Pregabalin and gabapentin are analogs of the neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA). They are alpha2-delta ligands that have analgesic, anticonvulsant, and anxiolytic activity. Alpha2-delta is an auxiliary protein associated with voltage-gated calcium channels. They bind potently to the subunit resulting in modulation of calcium channels and reduction in the release of several neurotransmitters. This review discusses the pharmacology of these medications briefly as well as available clinical applications in pain management.

**Key Words:** Alpha2-delta ligand, Calcium channel, Chronic pain, Neuropathic pain

#### 서론

신경병증성 통증(Neuropathic pain)은 신경의 손상이나 신경기능의 비정상적으로 인해 유발되는 병적 통증(pathologic pain) 상태로 말초신경계나 중추신경계의 체성감각경로(somatosensory pathway)의 손상에 의해 자발통(spontaneous pain), 이질통(allodynia), 통각과민(hyperalgesia), 이상감각(paresthesia, dysesthesia) 등의 반응을 특징으로 한다.

이러한 신경병증성 통증의 치료는 병태생리학적 기전에 따른 약물치료가 중요하며 대개 단일처방이 아닌 복합적인 치료를 시행하는 것이 원칙이다.

신경병증성 통증의 일차치료제로는 삼환계우울제(tricyclic antidepressant, TCA), 세로토닌노르에피네프린 재흡수차단제(serotonin norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI), 칼슘통로 알파2-델타 리간드 등이 있으며 이중 최근에 개발되어 중요한 일차 선택약으로 임상에서 많이 사용되고 있는 알파2-델타 리간드 약제에 대해 알아보고자 한다.

#### 본론

칼슘통로 알파2-델타 리간드에 작용하는 약제로는 가바펜틴(gabapentin)과 프레가발린(pregabalin)이 있으며 이들 모두 약간의 기전적인 차이는 있으나 칼슘통로 알파2-델타 리간드에 작용하여 글루타메이트(glutamate), 노르에피네프린(norepinephrine), substance-P 등 통증에 관여하는 신경전달 물질의 분비를 감소시켜 통증을 완화시킨다.

### 1. 기전

#### 1) Voltage-Sensitive Ca<sup>2+</sup> Channels (VSCCs)의 alpha2-delta subunit

전위 의존성 칼슘채널(VSCCs)은  $\alpha 1, \alpha 2, \delta, \beta, \gamma$  등의 소단위로 구성되어 있으며 세포막의 탈분극에 의해 활성화된다.<sup>1</sup> 이러한 전위 의존성 칼슘채널은  $\alpha 1$ 의 종류에 따라 L-type, P/Q-type, N-type, R-type, T-type으로 분류할 수 있으며 이들 중에서 N-type 이 통증의 전도와 조절에 관여한다.<sup>2-10</sup>

$\alpha 2-\delta$  소단위의 경우 전위 의존성 칼슘채널의 활성화와 관련이 있으며 특히 통증과 관련하여 만성통증의 치료와 관련된 가바펜틴과 프레가발린이 결합하는 부위를 가지고 있다.<sup>11-13</sup>

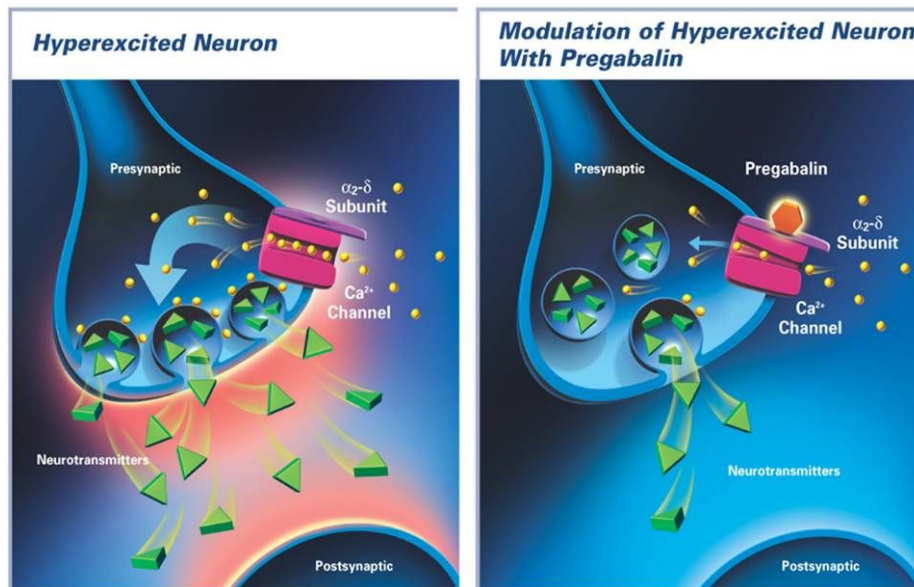
특히  $\alpha 2-\delta$  소단위의 217 부위의 아르기닌 잔기(arginine residue; Arg217)가 이들의 결합과 관련이 깊은 것으로 알려져 있다.<sup>14,15</sup>

정상적인 생리적 상태에서  $\alpha 2-\delta$  소단위는 안정화되어 있고 낮은 활성도를 보이나 만성통증과 같은 병적 상태에서는 과활성화(overexpress)되어 전위 의존성 칼슘채널의 활동을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>16-18</sup>

#### 2) 가바펜틴과 프레가발린의 작용 기전

시냅스 전 세포의 흥분성 신경전달물질 분비가 억제되면 한 뉴런에서 다른 뉴런으로의 신경 자극 전달이 억제될 수 있다. 가바펜틴과 프레가발린은 이러한 신경전달물질 분비를 조절함으로써 효과를 나타낸다. 활동 전위가 시냅스 전 신경 말단에 도달하면, 시냅스 막의 전위 의존성 칼슘 채널(VSCCs)이 열려서 칼슘 이온이 세포 내로 유입된다. 그러면, 시냅스 간극으로의 신경전달물질 분비가 촉발되어 글루타메이트와 같은 흥분성 신경전달물질이 시냅스 후 막의 이온 채널에 결합하고 앞에서 언급한 이온 채널이 열려서 양성으로 하전된 이온이 유입된다. 가바펜틴과 프레가발린은 이러한 전위 의존성 칼슘 채널의 세포 외측에 존재하는  $\alpha 2\delta$  소단위에 결합함으로써 신경 말단의 칼슘 유입을 억제하여 글루타메이트를 포함한 여러 가지 신경전달물질의 분비를 감소시킨다. 신경전달물질이 분비되지 않으면, 자극이 다음 뉴런으로 전달되지 않게 된다(Fig. 1).

프레가발린은 가바펜틴에 비해  $\alpha 2-\delta$  소단위에 대한 결합력이 더 강한 것으로 알려져 있으며 약동학적 특성이 더 우수하다.<sup>19</sup> 또한 시냅스에서 신경전달물질의 분비와 관련되어 직



**Fig. 1.** The mechanism of action of pregabalin. Pregabalin modulates hyperexcited neurons via the following mechanism: Pregabalin binds to presynaptic neurons at the alpha2-delta ( $\alpha 2-\delta$ ) subunit of voltage-gated calcium channels. Drug binding reduces calcium influx into presynaptic terminals. Decreased calcium influx reduces excessive release of excitatory neurotransmitters (eg, glutamate, substance P, noradrenaline). Data on file, Pfizer Inc, New York, NY, USA.

접적인 조절에 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>20</sup> 이러한 기전과 관련해서는 “ready releasable pool”이라는 시냅스 전 칼슘유입에 반응하는 신경전달물질을 재충전하는데 관여하는 시냅스 소포체의 세포막결합을 억제함으로써 신경전달물질의 분비를 억제하는 것으로 여겨진다.<sup>20</sup> NMDA (N-methyl D-aspartate) 억제제도 이러한 ready releasable pool을 억제하는 것으로 알려져 있으나 프레가발린이 직접 NMDA 수용체에 관여하는지는 알려져 있지 않다. 또한 GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid)<sub>A</sub> 나 GABA<sub>B</sub> 수용체와도 관련이 없는 것으로 알려져 있다.<sup>21, 22</sup>

## 2. Alpha2-delta ligand 약제의 약리학적 특성

### 1) 물리화학적 특성

가바펜틴은 1977년에 최초로 합성된 2-[1-(aminomethyl)cyclohexyl] acetic acid로 GABA와 유사한 구조를 가지고 있으나 GABA 수용체에는 작용하지 않는다. 프레가발린은 더 최근에 개발된 약제로 GABA와 유사한 (S)-3-(aminomethyl)-5-methylhexanoic acid로 전하를 띤 두 개의 군(양극인 carboxylic acid 와 음극인 amine)으로 구성되며 친수성으로 뇌혈관 장벽(blood-brain barrier)을 통과한다.<sup>23</sup> GABA와 유사한 작용은 없으며 GABA 수용체나 GABA의 섭취나 분해와는 무관하다(Fig. 2).

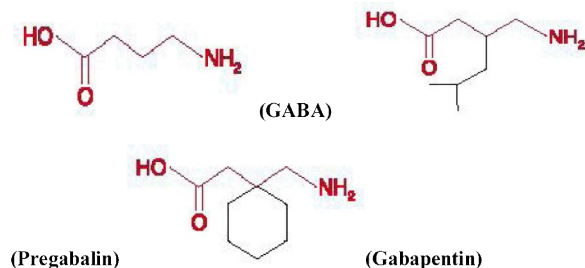
### 2) 약동학

두 약제 모두 경구를 통해 투여되며 장에서 흡수된다. 생체이용률은 프레가발린에서 90% 이상으로 가바펜틴의 40-60%에 비해 높으며 가바펜틴의 경우 투여량이 증가함에 따라 약물의 생체이용률이 감소하는데 반해 프레가발린은 약물투여량에 따른 steady-state through plasma concen-

trations이 일정하게 유지되는 특징이 있다.<sup>19, 24, 25</sup> 두 약제 모두 혈장단백질과는 거의 결합하지 않으며 뇌혈관장벽을 통과하여 뇌조직에 80%, 혈장에 20% 정도 분포하게 된다. 최대혈중농도에 도달하는 시간은 프레가발린이 1시간으로 가바펜틴의 2-3시간에 비해 빠르지만 배설 반감기도 4-7시간으로 가바펜틴에 비해 짧은 편이다. Cytochrome P450에 의해 대사되지 않고 신장에서 대사되므로 간질환 환자에서는 비교적 안전하나 신장질환 환자에서는 용량을 감소할 필요가 있다. 크레아티닌 제거율의 정도에 따라 60 mL/min 이상인 경우에는 일반적인 용량인 150 mg/day로 시작하여 600 mg/day로 증량할 수 있으나 혈액투석 환자나 크레아티닌 제거율이 15 mL/min이하인 환자에서는 초기 용량을 25 mg/day로 시작하고 75 mg/day 이상으로 올리지 않도록 주의하여야 한다. 두 약물 모두에서 다른 약제에 대한 약물 상호작용이 거의 없는 것으로 되어 있고 특히 함께 사용할 경우 항진장제나 로라제팜, 옥시코넨, 혈당강하제, 인슐린 등과의 상호작용도 거의 없는 것으로 보고되고 있다. 신경병증성 통증을 위한 용량은 항진장효과를 위한 용량보다 조금 큰 것으로 알려져 있으며 가바펜틴의 경우 초기용량으로 100-900 mg/day로 시작하여 1,800-3,600 mg/day까지 서서히 증량할 수 있다.<sup>26</sup> 이에 반해 프레가발린의 경우 75-150 mg/day에서 시작하여 수일 내에 600 mg/day까지 증량할 수 있는데<sup>27</sup> 프레가발린의 경우에는 용량에 비례하여 효과가 증가하며 흡수와 분포의 변화를 예견할 수 있으므로 임상에서 사용하기가 더 용이하다. 가바펜틴의 경우 하루 세 번 복용하게 되며 프레가발린은 하루 두 번이나 세 번 복용할 수 있다(Table 1).

### 3) 부작용

가장 흔한 부작용으로는 가바펜틴의 경우 어지러움(21.1%), 졸음(16.2%), 설사(5.6%), 두통(5.5%), 오심(5.5%), 말초부종(5.4%), 무력증(5%) 등이 동반되며 프레가발린의 경우에는 어지러움(29.1%), 졸음(22.6%), 구갈(9.1%), 감염(8.1%), 약시(6.5%), 말초부종(5.6%), 체중증가(5.6%) 등의 부작용이 나타날 수 있으며 약물을 증량할 경우 부작용의 발생빈도가 증가할 수 있다. 이중 어지러움이나 졸음의 경우 약을 중단하는 가장 흔한 원인이며 복용 후 초기 일주일 이후에도 부작용을 계속 호소하는 경우 중단을 고려해야 할 것이다. 약물을 급격하게 중단하는 경우 불면증, 두통, 구역, 설사 등이 유발될 수 있다. 약물을 복용한 환자에서 혈압이나 맥박을 증가 시키거나 심전도를 변화시키지 않으며 당뇨병환자에



**Fig. 2.** Chemical structure of GABA, gabapentin and pregabalin. Gabapentin and pregabalin are structural analog of GABA, but not GABA mimetic.

**Table 1.** Pharmacokinetic Profiles of Pregabalin and Gabapentin

Parameter	Pregabalin	Gabapentin
Oral bioavailability	>90% independently of the dose	<50% dependently of the dose
Absorption	Non-saturable	Saturable
Protein binding	No/Minimal	Minimal
Time to maximum plasma concentration	1 h	2-3 h
Metabolism	Not metabolized by cytochrome P450 enzymes Renally excreted, 98% unchanged	Not metabolized by cytochrome P450 enzymes Renally excreted
Plasma half-life	6.3 h	5-9 h
Drug interactions	No significant drug interactions reported	Antacids decreased the oral bioavailability of gabapentin by 20-30%
Titration	Maximal dose achieved within a few days	Over several weeks to attain maximal tolerated dose
Starting dose	75-150 mg/day	100-900 mg/day
Maximal dose	Up to 600 mg/day	Up to 3,600 mg/day
Administration	Twice/three times daily	Three times daily

Modified from Chiechio S, et al. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. Clin Drug Investig 2009;29:203-13

서 혈당을 변화시키지 않는 것으로 알려져 있다. 드물지만 약물의존성이 보고되기도 한다.<sup>28, 29</sup>

### 3. Alpha2-delta ligand 약제의 임상적 적용

#### 1) 대상포진후 신경통(Postherpetic neuropathy)과 관련된 통증

대상포진의 가장 흔하고 괴로운 합병증인 대상포진후 신경통(postherpetic neuralgia, PHN)은 이환된 피부부위를 자극시에 지속적이거나 급작스러운 통증이 유발되며 자발통, 통각과민, 이상 감각을 호소하며 치료가 어렵고 증상이 수년 이상 지속되는 경우도 있다. 이러한 대상포진후신경통의 위험인자로는 고령이나 치료가 지연된 경우, 심한 피부병변, 피부병변이 있는 동안 통증이 심했던 경우, 심리적 스트레스 등이 있다.<sup>30</sup> 발생기전으로는 중추나 말초성 신경계의 기전으로 설명하고 있으며 이에 대한 약물치료가 쉽지 않고 치료에 잘 반응하지 않는 경우도 종종 있으므로 복합적인 치료가 이루어져야 한다. 일차 선택약제로 삼환계 항우울제, 세로토닌 노르에피네프린 재흡수차단제 등이 사용되며 최근 alpha2-delta ligand 약제도 일차 선택약제로 널리 사용되고 있다.

가바펜틴은 여러 종류의 신경병증성 통증에 널리 이용되며 그 효과도 입증된 약제로 심각한 약물상호작용이 없고 비교적 안전한 약제이나 졸림, 어지러움 등의 부작용으로 인해 서서히 증량하는 것이 바람직하다. 초기 용량으로 100-900

mg/day로 시작하며 효과적인 용량인 1,800-3,600 mg/day 까지 서서히 증량할 필요가 있다. 노인 환자 등에서는 인지력 장애나 보행장애 등을 초래할 수 있고 신기능 장애 환자에서는 용량을 감소시켜야 한다.

대상포진후신경통 치료에 있어서의 프레가발린에 대한 효과와 유효성에 대한 많은 보고들이 있다. 대개 150-600 mg을 하루 두 번이나 세 번 투여하며 초회량으로 75 mg씩 하루 두 번(150 mg/day) 투여 후 환자의 반응을 보면서 3-7일 간격으로 300 mg까지 증량하고 필요 시 다음 일주일 간 최대 600 mg/day까지 증량한다. 가바펜틴은 용량의존적으로 효과가 증가하고 작용발현이 빠르지만 부작용 역시 용량의존적 이므로 신중히 용량을 조절 할 필요가 있다. 프레가발린 150-600 mg을 13주간 사용하여 통증 및 통증과 관련된 수면장애를 치료했으며 가바펜틴에 효과가 없는 환자의 50%에서 프레가발린으로 교체 투여 후 효과 있었다는 보고 등이 있다.<sup>31, 32</sup>

#### 2) 당뇨병성 신경병증(Diabetic neuropathy)

제 1형 및 제 2형 당뇨병환자의 약 20-24%에서 자율신경계의 신경병증을 동반한 단일 신경병증이나 다발성 신경병증이 동반되는 것으로 보고되고 있다.<sup>30</sup> 당뇨병성 감각운동 다발성 신경병증(diabetic sensorimotor polyneuropathy)은 주로 대칭적으로 하지의 감각신경에 손상을 주며 심한 경우에는 하지의 운동약화가 생길 수 있고 자율신경의 기능이상도 동반될 수 있다. 가장 흔한 형태는 원위부에 대칭으로 발

생하는 다발성 신경병증으로 이상감각, 감각과민 등을 호소한다. 당뇨병성 자율신경계 신경병증(diabetic autonomic neuropathy)은 초기에는 임상적 증상이나 검사 등으로 알 수 없다가 당뇨의 진행 정도, 유병기간, 환자의 연령이 증가함에 따라 증상이 심해지게 된다. 특히 심혈관계 증상이 동반되는 경우 예후가 더 나쁜 것으로 되어 있다. Diabetic radiculoplexus neuropathy는 부위에 따라 경추부, 흉추부, 요추부 신경병증으로 나눌 수 있으며 diabetic lumbar radiculoplexus neuropathy의 경우에는 근위부에서 비대칭적인 통증이 시작되고 원위부와 반대 편으로 진행된다. 통증에 이어서 근력약화 등의 증상이 나타나고 자율신경 증상도 동반하게 된다. 심한 통증이나 운동장애, 체중감소 등을 호소한다. 그 밖에도 대퇴신경, 늑간신경 등 다양한 감각신경을 침범하여 증상을 일으키며 안정시에도 통증이 있고 밤에 더 심한 경우가 많다. 당뇨에 의한 신경병증은 vasa nervorum에 침범하는 당뇨병성 미세혈관병증(diabetic microangiopathy)이나 혈액 내 높은 혈당으로 인한 말초신경에 대한 직접적인 독작용에 기인한다.

프레가발린은 이러한 당뇨병성 신경병증에 효과가 좋은 것으로 보고되었다.<sup>33, 34</sup> 통증의 감소뿐만 아니라 이와 연관된 수면장애나 우울증, 불안 등에도 효과가 입증되었다.<sup>35, 36</sup> 75-600 mg/day를 하루 두 번이나 세 번 투여 함으로써 1개월 내에 30%의 환자에서 증세가 개선되었다는 보고가 있으며 가바펜틴에 반응하지 않은 환자에서 투여 후 증세의 개선을 보고하기도 한다.<sup>35</sup> 당뇨에 의한 신기능의 저하가 있는 환자에서 투여 용량의 선택에 신중하여야 하며 무엇보다 혈당의 조절이 함께 병용되는 것이 당뇨병성 신경병증의 예방 및 치료에 가장 중요한 요소이다.<sup>37</sup>

### 3) 섬유근통 증후군(Fibromyalgia)

섬유근통 증후군은 전신적인 통증과 특정 부위의 압통점을 특징으로 하는 흔한 만성 근골격계 질환이다.<sup>38</sup> 보통 피로감, 수면장애, 우울증, 불안 등을 동반하며 연령이 증가함에 따라 유병률도 높아진다.<sup>39</sup> 미국의 경우 유병률이 2% 이상이며<sup>40</sup> 우리나라의 경우에도 그 이상의 유병률을 가진 것으로 짐작된다. 원인으로는 유전적인 소인이 있는 사람들이 특정환경인자에 노출되었을 때 발병하거나 중추신경계에서 통증을 조절하는데 문제가 발생되어 발병하는 것으로 생각된다. 치료는 제한적이고 증상 조절을 위한 약물치료가 주로 이루어지고 있다. 특히 2007년 6월에 미국 식품의약품 안전청에서

프레가발린을 섬유근통의 치료제로 승인한 이래 duloxetine, milnacipran 등이 치료제로 승인되어 사용되고 있다. 프레가발린은 substance P나 글루타메이트 등의 통증전달 물질의 분비를 억제시켜 진통, 항불안 작용을 나타낸다. 섬유근통 증후군 치료에 있어서 프레가발린의 효과에 대한 메타분석에서 300-450 mg/day로 하루 두 차례 투여한 프레가발린이 대조군에 비해 우수한 진통효과가 있는 것으로 나타났다<sup>41</sup> 이외에도 수면장애나 피로감 등에도 효과가 있는 것으로 보고되었다.<sup>42</sup> 이 밖에도 6개월 투여 후 비교한 실험에서도 amitriptyline 이나 cyclobenzaprine에 비해 만성통증 및 수면장애에 더 효과가 있는 것으로 보고되었다.<sup>43</sup> 따라서 섬유근통의 치료에 있어 가바펜틴 1,800 mg/day나 프레가발린 450 mg/day가 효과적인 치료용량으로 생각된다.<sup>44</sup>

### 4) 중추성 신경병성 통증(Central neuropathic pain)

뇌나 척수의 질환이나 손상에 의해 유발되는 극심한 통증의 경우에는 통증의 양상이 침해수용성 및 신경병증성 요소를 모두 가지는데 이러한 중추성 신경병성 통증은 주로 중추성 감각 등의 기전에 의해 유발된다. 척수 신경 손상 후 통증이나 중추성 뇌경색후 통증(central poststroke pain)에서 프레가발린의 사용이 효과가 있었다는 보고들이 있다.<sup>45</sup> 척수 손상에 의해 지속적인 중추성 통증이 있거나 반복적으로 호전과 악화가 지속되는 환자들을 대상으로 한 연구에서는 프레가발린 150-600 mg/day를 3주간 사용한 경우 통증 및 수면장애, 불안 등의 증상 개선효과가 있었으며 삼환계우울제, 선택적 세로토닌노르에피네프린 재흡수차단제, 비스테로이드성 소염진통제, 마약성 진통제 등과 함께 투여한 프레가발린이 극심한 중추성 통증의 치료에 유용한 것으로 확인되었다.<sup>46</sup>

### 5) 신경병증 암성 통증(Neuropathic cancer pain)

암과 관련된 신경병성 통증의 원인으로는 종양의 침범에 의한 신경의 직접적인 손상 이외에도 방사능치료나 수술, 항암 약물치료후의 부작용 등이 있다. 소아암에서 프레가발린의 유용성에 대한 연구에서는 150-300 mg/day를 8주간 투여 후 부작용은 미미하게 발생한 반면에 86%의 환자에서 50% 이상의 증세호전을 보고하였다.<sup>47</sup> 따라서 소아뿐 아니라 성인에서의 암과 관련된 신경병성 통증의 치료제로 프레가발린의 사용을 고려해 볼 수 있다.

6) 기타 만성 통증 증후군(Other chronic pain syndromes)  
Restless legs syndrome (RLS)은 하지의 감각이상과 의도하지 않은 하지 떨림이나 움직임을 주로 호소하는 신경학적 이상으로 밤에 증세가 악화되고 수면과 관련된 문제를 동반하는 질환이다.<sup>48</sup>

치료의 일차 선택 약제로 도파민 수용체 작용제를 사용하고 있으나 최근에는 프레가발린을 6개월간 투여하여 유의한 통증개선효과를 보고하기도 하였다.<sup>49</sup> 그 밖에도 수술 후 신경병성 통증이나 만성통증의 유발을 방지하고 마약성 진통제의 사용을 감소시키는 목적으로 수술 전이나 후에 가바펜틴을 사용해 볼 수 있다.<sup>50</sup>

## 결론

만성통증은 통증의 병적 상태로 통증 그 자체 뿐만 아니라 동반되는 수면장애, 우울증, 불안 등의 증세로 인해 개인의 삶의 질을 떨어뜨리고 사회적 비용을 증가시키는 질병군이다. 진통제를 포함하여 TCA, SSRI (selective serotonin reuptake inhibitor), SNRI 등의 다양한 약물이 이러한 만성통증이 치료를 위해 임상에서 사용되고 있다.

알파2-델타 리간드 약제는 비교적 최근에 개발된 약제로 당뇨나 대상포진 후에 유발되는 신경병증 통증에 효과가 있는 것으로 알려져 있으며 임상에서도 널리 사용되고 있다. 최근의 연구에서는 섬유근통 증후군이나 중추성 신경병에도 효과가 입증되어 사용이 증가하고 있다. 이외에도 수술 후 만성 통증이나 암성통증, 말초 신경병 등에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 어지러움이나 졸음 등의 부작용이 있지만 비교적 안전하게 사용할 수 있으며 다른 약물에 대한 상호작용이 적고 용량의존적으로 효과와 부작용을 예측 가능한 장점이 있다. 따라서 신경병증 통증을 포함한 만성 통증 증후군에서 일차적 선택이나 보조적 목적으로 알파2-델타 리간드 약제의 사용을 고려해 볼 수 있다.

## References

1. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca<sup>2+</sup> channels. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:521-55.
2. Catterall WA, Perez-Reyes E, Snutch TP, Striessnig J,

International Union of Pharmacology. XLVIII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated calcium channels. *Pharmacol Rev* 2005;57:411-25.

3. Hofmann F, Biel M, Flockerzi V. Molecular basis for Ca<sup>2+</sup> channel diversity. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:399-418.
4. Ertel EA, Campbell KP, Harpold MM, Hofmann F, Mori Y, Perez-Reyes E, Schwartz A, Snutch TP, Tanabe T, Birnbaumer L, Tsien RW, Catterall WA. Nomenclature of voltage-gated calcium channels. *Neuron* 2000;25:533-5.
5. Chaplan SR, Pogrel JW, Yaksh TL. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;269:1117-23.
6. Malmberg AB, Yaksh TL. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J Neurosci* 1994;14:4882-90.
7. Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279:1243-9.
8. Neugebauer V, Vanegas H, Nebe J, Rumenapp P, Schaible HG. Effects of N- and L-type calcium channel antagonists on the responses of nociceptive spinal cord neurons to mechanical stimulation of the normal and the inflamed knee joint. *J Neurophysiol* 1996;76:3740-9.
9. Diaz A, Dickenson AH. Blockade of spinal N- and P-type, but not L-type, calcium channels inhibits the excitability of rat dorsal horn neurones produced by subcutaneous formalin inflammation. *Pain* 1997;69:93-100.
10. Sluka KA. Blockade of N- and P/Q-type calcium channels reduces the secondary heat hyperalgesia induced by acute inflammation. *J Pharmacol Exp Ther*

- 1998;287:232-7.
11. Jay SD, Sharp AH, Kahl SD, Vedvick TS, Harpold MM, Campbell KP. Structural characterization of the dihydropyridine-sensitive calcium channel  $\alpha_2$ -subunit and the associated delta peptides. *J Biol Chem* 1991; 266:3287-93.
  12. Marais E, Klugbauer N, Hofmann F. Calcium channel  $\alpha_2\delta$  subunits-structure and Gabapentin binding. *Mol Pharmacol* 2001;59:1243-8.
  13. Gee NS, Brown JP, Dissanayake VU, Offord J, Thurlow R, Woodruff GN. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin), binds to the  $\alpha_2\delta$  subunit of a calcium channel. *J Biol Chem* 1996;271:5768-76.
  14. Wang M, Offord J, Oxender DL, Su TZ. Structural requirement of the calcium-channel subunit  $\alpha_2\delta$  for gabapentin binding. *Biochem J* 1999;342:313-20.
  15. Bian F, Li Z, Offord J, Davis MD, McCormick J, Taylor CP, Walker LC. Calcium channel  $\alpha_2$ -delta type 1 subunit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: an ex vivo autoradiographic study in  $\alpha_2$ -delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res* 2006;1075:68-80.
  16. Li CY, Song YH, Higuera ES, Luo ZD. Spinal dorsal horn calcium channel  $\alpha_2\delta$ -1 subunit upregulation contributes to peripheral nerve injury-induced tactile allodynia. *J Neurosci* 2004;24:8494-9.
  17. Melrose HL, Kinloch RA, Cox PJ, Field MJ, Collins D, Williams D. [ $^3$ H] pregabalin binding is increased in ipsilateral dorsal horn following chronic constriction injury. *Neurosci Lett* 2007;417:187-92.
  18. Luo ZD, Calcutt NA, Higuera ES, Valder CR, Song YH, Svensson CI, Myers RR. Injury type-specific calcium channel  $\alpha_2$  delta-1 subunit up-regulation in rat neuropathic pain models correlates with antiallodynic effects of gabapentin. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303: 1199-205.
  19. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more "pharmaceutically elegant" gabapentin? *Am J Geriatr Pharmacother* 2005;3:274-87.
  20. Micheva KD, Taylor CP, Smith SJ. Pregabalin reduces the release of synaptic vesicles from cultured hippocampal neurons. *Mol Pharmacol* 2006;70:467-76.
  21. Maneuf YP, Gonzalez MI, Sutton KS, Chung FZ, Pinnock RD, Lee K. Cellular and molecular action of the putative GABA-mimetic, gabapentin. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:742-50.
  22. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DF, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998;29:233-49.
  23. Silverman RB, Andruszkiewicz R, Nanavati SM, Taylor CP, Vartanian MG. 3-Alkyl-4-aminobutyric acids: the first class of anticonvulsant agents that activates L-glutamic acid decarboxylase. *J Med Chem* 1991;34: 2295-8.
  24. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther* 2007;29:26-48.
  25. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:456-72.
  26. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003;25:81-104.
  27. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
  28. Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Jolliet P. Abuse, dependency and withdrawal with gabapentin: a first case report. *Pharmacopsychiatry* 2007;40:43-4.
  29. Grosshans M, Mutschler J, Hermann D, Klein O, Dressing H, Kiefer F, Mann K. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. *Am J Psychiatry* 2010;167:869.
  30. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain* 2002;18:350-4.

31. van Seventer R, Feister HA, Young JP, Jr., Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22: 375-84.
32. Chiechio S, Zammataro M, Caraci F, Rampello L, Copani A, Sabato AF, Nicoletti F. Pregabalin in the treatment of chronic pain: an overview. *Clin Drug Investig* 2009;29:203-13.
33. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38.
34. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004; 63:2104-10.
35. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35.
36. Bandelow B, Wedekind D, Leon T. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: a novel pharmacologic intervention. *Expert Rev Neurother* 2007;7: 769-81.
37. Skyler JS. Diabetic complications. The importance of glucose control. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 5:243-54.
38. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
39. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA, Simon LS, Strand CV, Bramson C, Martin S, Wright TM, Littman B, Wernicke JF, Gendreau RM, Crofford LJ. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005;32:2270-7.
40. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
41. Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, Kouvelas D. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:39-56.
42. Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. *Am J Med* 1986;81:85-9.
43. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Jr., Martin SA, Haig GM, Sharma U. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008;136:419-31.
44. Tzellos TG, Papazisis G, Toulis KA, Sardeli C, Kouvelas D. A2delta ligands gabapentin and pregabalin: future implications in daily clinical practice. *Hippokratia* 2010; 4:71-5.
45. Gray P. Pregabalin in the management of central neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:035-41.
46. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792-800.
47. Vondracek P, Oslejskova H, Kepak T, Mazanek P, Sterba J, Rysava M, Gal P. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain in paediatric oncological patients. *Eur J Paediatr Neurol* 2009;13:332-6.
48. Hening W, Allen RP, Tenzer P, Winkelman JW. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. *Geriatrics* 2007;62:26-9.
49. Sommer M, Bachmann CG, Liebetanz KM, Schindelhutte J, Tings T, Paulus W. Pregabalin in restless legs syndrome with and without neuropathic pain. *Acta Neurol Scand* 2007;115:347-50.
50. Durkin B, Page C, Glass P. Pregabalin for the treatment of postsurgical pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 1:2751-8.