Morphine과 Ketorolac의 지속적 정주에 의한 술후 통증 완화 효과

전북대학교 의과대학 마취과학교실

이용태 · 김동찬 · 한영진 · 최훈

= **Abstract** =

Continuous Intravenous Infusion of Morphine and Ketorolac for Postoperative Pain

Yong Tae Lee, M.D., **Dong Chan Kim**, M.D., **Young Jin Han**, M.D. and **Huhn Choe**, M.D.

Despite their sometimes fatal complications such as respiratory depression when used for postoperative pain control, intravenous and epidural narcotics remain the mainstay of treatment regimens. Because of the problems, anesthesiologists are seeking alternatives.

We compared the analgesic effect and complications of continuous intravenous morphine with ketorolac. Ketorolac is a non-steroidal agent with potent analgesics and moderate anti-inflammatory activity.

Forty ASA physical status I or II patients were given morphine(20 patients) or ketorolac(20 patients). In the morphine group, an initial bolus dose of 2 mg i.v. was given followed by continuous infusion at a rate of 1 mg/hr for 48 hours. The ketorolac group was given initial bolus of 30 mg i.v. This was followed by continuous infusion at a rate of 3.75 mg/hr for 48 hours using a Baxter Daymate Infuser.

We checked systolic, diastolic and mean arterial pressure, heart rate, visual analogue scale (VAS) and the Prince Henry Score(PHS). This was done before the initial bolus, at 5, 15, 30 and 60 min, at 2, 6, 12, 24 and 48 hours after administration. We observed the side effects —nausea and vomiting, pruritus, hypotension, somnolence, urinary retention and respiratory depression.

From our study we believe ketorolac in selected patients, is as effective as morphine in alleviating postoperative pain without side effects of morphine.

Key Words: Morphine, Ketorolac, Postoperative pain

서 론

최근 수술후 통증을 포함한 급성 통증의 관리는 그 필요성이 더욱 증가되고 있으며 morphine과 같은 마약류의 사용이 주를 이루고 있다. 그러나 마약류의 과도한 사용은 오심 및 구토, 가려움증, 저혈압, 졸림증, 뇨저류, 때로는 치명적인 호흡억제등의 부작용이 발생하는 수도 있다. 그러므로 부작용의 빈도를 줄이면서도 효과적인 진통작용을 가진 여러 약에 대한 연구가 진행중이다.

본 연구에서 사용된 ketorolac tromethamine은 통증의 단기간 치료에 있어 미국과 구미 각지에서 최근에 승인된 진통제이다. 비록 비스테로이드성 소염제

로 분류되기는 하지만 진통제로서의 특별한 기대를 보여주고 있다[1]. 즉 ketorolac은 강력한 진통 작용, 항염증 작용 및 해열 작용을 가지고 있다[2]. McQuay 등[3]은 ketorolac tromethamine을 경구로, Yee[4], O'Hara[5], Estenne[6]등은 근육내 주사함으로써 수술후 통증을 완화시킬 수 있음을 이미 보고한 바 있다. 또한 Brandon[7]등은 Ketorolac은 진통을 일으키는 용량 이상에서도 이산화탄소에 의한 환기반응에 억제를 주지 않는다고 보고하고 있다. 본 연구에서는 morphine과 ketorolac을 Daymate™ Elastomeric Infusion Device를 사용하여 지속적으로 정주함으로써 수술후 진통효과와 부작용등에 대하여 비교 관찰하였다.

연구대상 및 방법

1992년 6월부터 1992년 9월까지 전북대학교 부속병원에서 선택 수술을 받았던 성인 남녀중, 미국 마취과학회 전신상태 분류상 class I, II에 해당하는 환자 40명을 대상으로 하였다. 대상 환자 40명을 각 군당 20명으로 나누어 두 군을 비교 관찰하였다(Table 1).

제 1 군은 morphine 투여군으로 초회량 2 mg을 정맥 주사하고 1 mg/hr의 속도로 48시간 동안 지속적으로 정주하였으며, 제 2 군은 ketorolac 투여군으로 초회량으로 30 mg을 정맥 주사하고 3.75 mg/hr 속도로 48시간 동안 지속적으로 정주하였다.

두 군 모두에서 마취 전투약은 하지않았고, 마취 유도는 lidocaine 1 mg/kg, thiopental sodium 4~6 mg/kg, 그리고 succinylcholine 1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 실시하였고, 마취 유지는 산소:아산화질소=2L:2L와 halothane 1~2 vol% 혹은 enflurane 1.5~3 vol%로 하고 적절한 근이완을 위해 pancuronium 4~6 mg 또는 vecuronium 4~6 mg을 사용하였으며, 마취와 수술도중 다른 진통제와 진정제는 사용하지 않았다.

두 군 모두 수술후 회복실에서 의식이 돌아온 상태에서 환자가 통증을 호소할때 각각의 초회량을 투여하기 시작하였다. 약물 투여 직전을 대조치로 하고, 투여후 5, 15, 30, 60분, 2, 6, 12, 24, 48시간에 수축기, 이완기, 평균 동맥압과 맥박을 측정하였고 visual analogue scale 및 Prince Henry Score를 이용하여 통증의 정도를 평가하였으며 오심 및 구토, 가려움증, 저혈압, 졸림증, 호흡억제, 뇨저류등의 부작용 발현 빈도를 관찰하였고, 부작용의 정도가 심한 경우에는 적절한 약물로 치료하였다. 통계학적 검정은 Student's t-test를 이용하였으며, $p<0.05$, $p<0.01$에서 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

Table 1. Demographic Data

	Group I	Group II
Number	20	20
Age	44.7±13.2	42.8±10.5
Sex(M:F)	2:18	0:20
Weight(kg)	58.1±4.9	54.8±7.9
Height(cm)	155.3±4.9	151.1±6.1

*Values are expressed as mean±S.D.

연 구 결 과

1) 전체 대상환자 40명의 평균 나이, 체중 및 신장은 각 군간에 의의있는 차이가 없었다(Table 1).

2) 수술 종류로는 자궁전적출술이 24명, 근치적자궁적출술 3명, 자궁 부속기절제술(adnexectomy)이 3명, 그외 10명으로 자궁전적출술이가 가장 많았다(Table 2).

3) 약물 투여전과 투여후 시간에 따른 혈역동학적 변화(Table 3, Fig. 1~4)

(1) 1군에서는 수축기혈압, 이완기혈압, 평균동맥압에서 의의있는 변화를 보여 주지 않았으며, 1예의 환자에서 약물 투여후 2시간안에 심한 저혈압을 보였다.

(2) 2군에서는 수축기혈압이 투여후 2시간, 12시간, 24시간, 48시간에 통계적으로 의의있는 감소를 보였고, 이완기혈압은 투여후 24시간에 의의있는 감소를

Table 2. Type of Operation

	Group I	Group II
T.A.H.	11	13
Radical Hysterectomy	2	1
Adnexectomy	2	1
Others	5	5

Table 3. Hemodynamic Data

	Group	Control	5min	15min	30min	60min	2hr	6hr	12hr	24hr	48hr
Systolic pres.	Group I	127.9±4.57	125.9±5.28	124.75±4.98	123.7±5.36	127.75±5.73	123.8±5.51	128.2±3.36	124.5±3.28	125±3.87	121±2.97
	Group II	132.3±4.38	133.8±4.02	131.2±4.39	135.8±5.13	125.5±3.14	*122±2.62	124.7±3.13	**118.6±2.58	**116.4±3.48	*120.2±3.19
Diastolic pres.	Group I	74.0±3.75	67.1±3.03	69.1±3.37	71.7±3.82	78.1±4.32	76.1±4.36	80.2±3.32	74.8±2.92	78.4±2.34	77.7±2.44
	Group II	79.35±3.32	80.3±3.59	77.4±3.28	77.6±3.59	76.85±2.01	78.1±2.47	79±2.77	76.8±2.05	*70.8±2.39	74.9±2.58
MAP	Group I	92.6±3.79	88.3±4.17	88.9±4.42	89.8±4.23	94.9±4.47	93.3±4.42	95.9±3.24	94.9±2.70	93.4±3.22	92.6±11.3
	Group II	97.35±3.21	98.45±3.64	96.2±3.65	96.5±3.64	92.6±2.46	92.7±2.35	94.1±2.72	90.3±2.01	**86.2±2.51	**88.6±2.88
HR	Group I	71.9±2.38	72.3±2.14	71.1±3.01	73.5±2.64	75.3±2.19	76.75±2.41	**77.5±2.08	**78.5±2.36	75.9±1.81	76.5±1.89
	Group II	69.9±1.98	70.3±2.39	69.6±2.25	70.9±1.88	*76.8±3.10	73.4±1.83	72.7±1.45	74.35±1.5	71.3±1.32	75.5±1.32

*Values are expressed as mean±S.E.

*: $p<0.05$ **: $p<0.01$

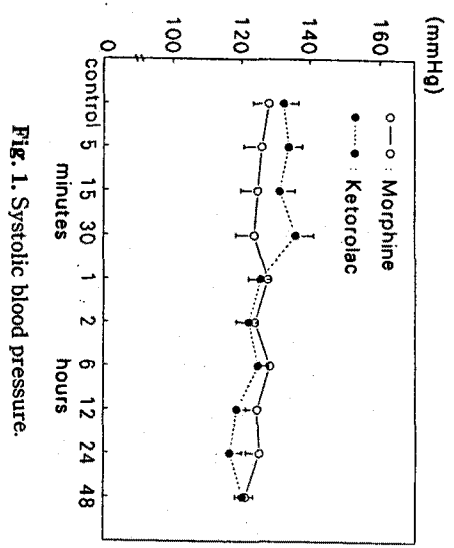

Fig. 1. Systolic blood pressure.

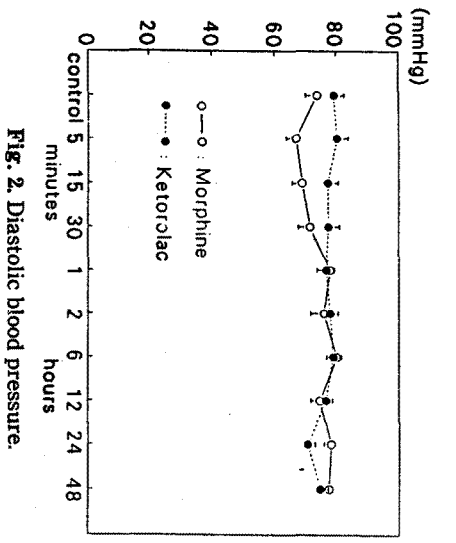

Fig. 2. Diastolic blood pressure.

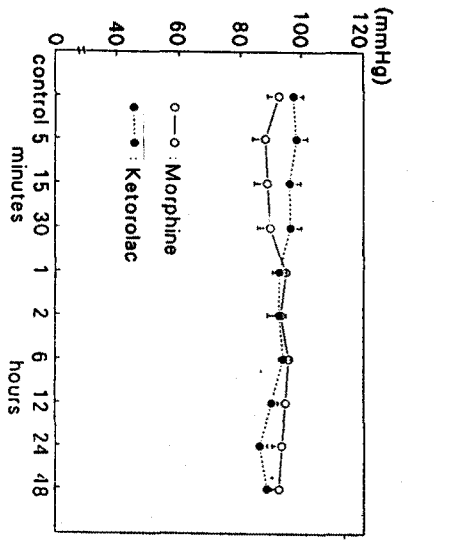

Fig. 3. Mean arterial blood pressure.

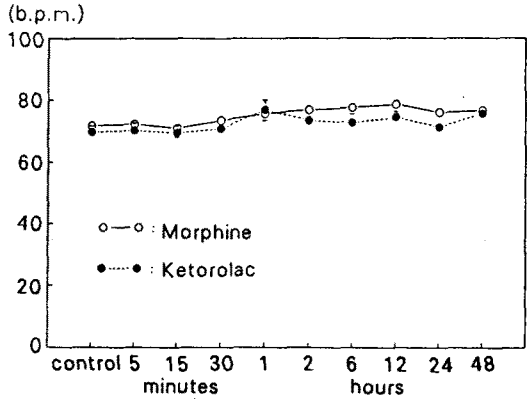

Fig. 4. Heart rate.

보였으며, 평균동맥압은 약물 투여후 24시간, 48시간에 통계적으로 의의있는 감소를 보였다.

(3) 심박동수는 1군에서 약물 투여후 6시간, 12시간에 통계적으로 의의있는 증가를 보였으며, 2군에서는 약물 투여후 60분에 통계적으로 의의있는 증가를 보였다.

4) Visual analogue scales(Table 4, Fig. 5)

군내의 비교에서 1군은 투여후 15분부터 통계적으로 의의있는 감소를 보였다. 양 군간의 통계적 차이는 보이지 않았다.

5) Prince Henry Score(Table 5, Fig. 6)

군 내의 비교에서 1군은 투여후 15분부터 통계적으로 의의있는 감소를 보였으며, 2군에서는 투여후 30분부터 통계적으로 의의있는 감소를 보였다. 양 군간의 통계적 차이는 없었다.

6) 각 군의 약제에 대한 부작용의 발현 빈도(Table 6)는 1군에서보다 많았다.

고 안

수술후 급성 통증을 관리해 줌으로써 환자의 육체적, 정신적 고통을 감소시킬 수 있을 뿐 아니라, 조기보행, 적절한 환기 등을 가능하게하여 수술후 합병증을 줄일 수 있으며, 그 기술과 방법이 매우 다양해지고 있다. 수술 후 통증을 치료하는 방법으로 고식적인 진통제의 간헐적 근주 또는 정주외에, 부위마취 방법, 척수강내 또는 경막외강에 마약 또는 국소 마취제 주입, 늑막강내 국소마취제 주입 또는 늑간신경 차단과

Table 4. Visual Analogue Scales

	Group	Control	5min	15min	30min	60min	2hr	6hr	12hr	24hr	48hr
VAS	Group I	8.75±0.22	8.5±0.28	**8.1±0.33	**7.75±0.36	**7±0.43	**6.1±0.42	**5.45±0.50	**4.7±3.33	**4±0.34	**3.2±0.31
	Group II	9±0	8.95±0.12	8.7±0.16	*8.45±0.21	**7.8±0.27	**7.15±0.30	**6.55±0.26	**5.65±0.29	**4.45±0.28	**3.65±0.34

*Values are expressed as mean±S.E.
*: $p<0.05$ **: $p<0.01$

Table 5. Prince Henry Score

	Group	Control	5min	15min	30min	60min	2hr	6hr	12hr	24hr	48hr
PHS	Group I	4±0	3.85±0.19	*3.75±0.12	**3.55±0.11	**3.35±0.15	**2.95±0.11	**2.75±0.14	**2.35±0.13	**2.2±0.15	**1.85±0.13
	Group II	4±0	4±0	3.95±0.05	*3.8±0.17	**3.45±0.11	**3.3±0.12	**3.05±0.11	**2.6±0.13	**2.25±0.12	**1.7±0.14

*Values are expressed as mean±S.E.
*: $p<0.05$ **: $p<0.01$

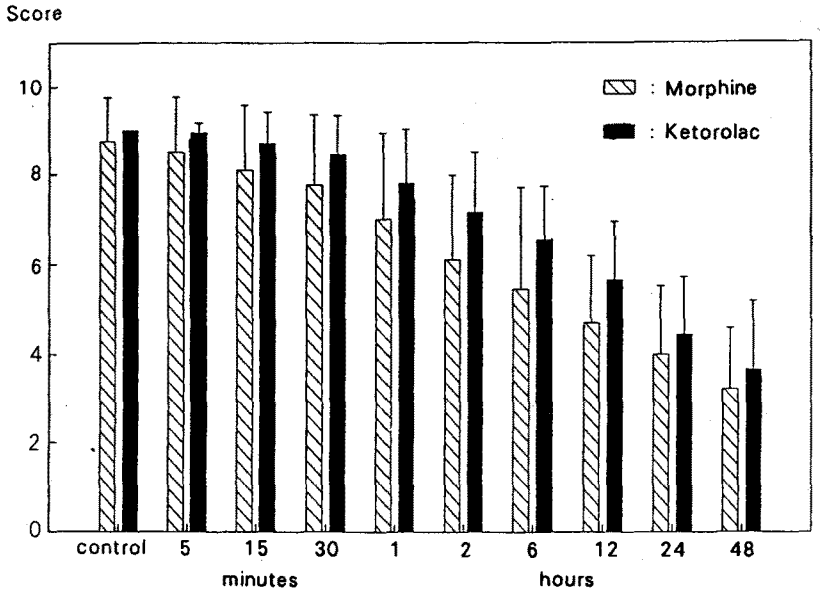

Fig. 5. Visual analogue scales.

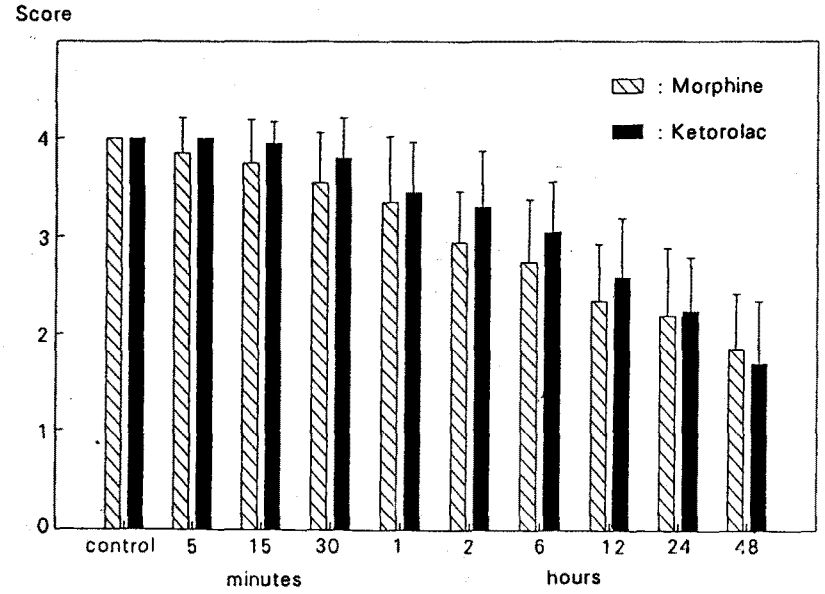

Fig. 6. Prince Henry score.

같은 새로운 분절 마취, 신경총 및 말초신경 차단, 자가조절 진통법(patient controlled analgesia, PCA), 냉동치료(cryoanalgesia), 경피적 전기 신경자극(Transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)이나 침술과 같은 생자극 요법등 다양한 방법이 경우에 따라서 사용되고 있다[8].

Table 6. Complications Following Intravenous Morphine(group I) and Ketorolac(group II)

	Group I	Group II
Nausea & vomiting	13	5
Somnolence	13	1
Respiratory depression	2	0
Hypotension	1	0
Pruritus	1	0
Urinary retention	1	0
Urticaria	1	0

마약성 진통제는 수 세기 동안 수술후 통증 관리에 주요 약제로 사용되어 왔다. 따라서 이들 강력한 약제들의 사용으로 인해 심각한 부작용(진정, 호흡억제, 오심 및 구토, 탐닉)들이 나타나게 되고, 적절한 진통효과를 얻기 위한 마약류의 사용에 커다란 단점이 되고 있다. 마약류의 간헐적인 근육내 주사가 통증치료에 가장 일반적으로 사용했던 방법이었으나[9] 이러한 근육내 주사 방법은 제한적인 중추 호흡억제 만을 일으키고 통증 완화에는 덜 효과적일 경우가 있었다[10,11].

처방 용량은 보통 환자의 체중에 따라 정해지며 이는 진통에 요구되는 양과 상관관계가 적다[12]. 또한 마약류의 근육내 주사는 수용체 부위의 효과적인 농도에 도달하는 시간이 상당히 지연될 수 있고, 결과적으로 통증이 완화되기까지의 기간이 부적절하게 길어질 수 있다[13].

Rutter등[14]은 마약류의 지속적 정주로 더 좋은 통증의 조절을 제공할 수 있다고 하였으나, Catling등[15]과 Rigg등[16]은 진통에 필요한 농도 이하에서도 의의있는 환기 저하가 일어날 수 있다고 하였다. 또 Bennett등[17]은 어떠한 투여 방법이 사용되어도 적절한 통증 완화가 일어날 때 호흡억제도 나타날 수 있다고 하였다. 이에 따라 수많은 비스테로이드성 소염제들이 마약성 진통제와 관련된 중추성 호흡억제를 감소시키기 위해 사용되어져 왔다[18,19]. Ketorolac tromethamine은 소염작용, 해열작용, 진통작용을 가진 비스테로이드성 소염제 이며 진통 효과가 morphine보다 더 강력하고 오래 지속된다고 보고 되어 왔다[20,21]. 이는 pyrrolo-pyrrole 유도체로서 말초에서 프로스타글란딘의 합성을 억제하므로써 진통작용을 나타낸다. Rook등[9]은 동물실험을 통하여 ketorolac이 강력한 진통작용, 해열작용 그리고 소염작용을 가지고 있음을 보여주었다.

임상연구에서 수술후 다양한 통증상태와 분만후 자궁통등에 경구투여된 ketorolac이 효과적인 통증 완화를 보였음을 지적하고 있다[22~24]. Ketorolac과 morphine을 각각 근육내 주사하여 수술후 통증완화에 비슷한 효과를 볼 수 있었으며, Gillies등[25]은 ketorolac이 안전성(특히 진정, 호흡억제, 오심 및 구토등)의 측면에서 더 좋다고 하였다. Donald등[26]은 ketorolac이 근육내 주사로 호흡억제시 위험성을 감소시키면서도 지속된 통증 완화효과를 보여주므로써 수술후 통증 완화에 탁월한 약물임을 시사하였다. ketorolac은 진통효과를 일으키는 용량이나 그 이상의 용량에서도 이산화탄소(CO_2)에 대한 환기반응에 억제를 주지 않았다.

마약의 탐닉은 그들이 뇌의 마약수용체에 결합하기 때문에 나타나는 것으로 보고 있다. Waterbury[27,28]는 ketorolac이 중추 마약 수용체에 효과가 없다는 것을 실험으로 입증하여 ketorolac에 대한 탐닉현상이 잘 일어나지 않는다는 것을 주장하였다. Lucker등[29]도 건강한 지원자에서 정맥으로 투여한 ketorolac의 안전성을 시사하였다. 본 연구에서는 양 군 모두 투여전에 비해 투여후에 안정된 혈압과 맥박을 유지하면서 통증의 완화를 보여 주었으며 ke-torolac 투여군에서 morphine 투여군 보다 부작용의 빈도가 더 적었음을 볼 수 있었다. Gavin[30]등과 Burns[31]등은 ketorolac에 morphine 용량을 감소시킬 수 있는 효과가 있음을 보고하였으며, 따라서 균형마취의 개념으로 위 두 약물을 적절히 혼합하여 수술후 통증치료에 도입해 보는 것에 대한 계속적인 시도가 이루어지는 것이 바람직하다고 사료된다.

요 약

전북대학교 병원에 입원하여 하복부 수술을 받는 미국 마취과학회 전신상태 분류상 class I, II인 환자 40명을 대상으로 수술후 morphine(1군)과 ketorolac(2군)을 지속적으로 정주한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 1군과 2군 모두 수술후 통증에 의의 있는 감소

를 보였으며 군 간의 차이는 없었다.

2) 1군에서 2군보다 부작용의 빈도가 많았다.

이상의 결과로 수술후 통증 관리에 있어서 morphine과 ketorolac의 지속적 정맥 주입 방법은 모두 효과적이었으며, ketorolac이 morphine보다 부작용의 발현 빈도가 더 적은 것으로 보아 morphine을 대신할 수 있는 유용한 약물로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Rooks WH II, Maloney PJ, Shott LD, et al. *The analgesic and anti-inflammatory profile of ketorolac and its tromethamine salt. Drugs Exp Clin Res 1985; 11: 479-92.*

2) Buckley MMT, Brogden RN. *Ketorolac: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drug 1990; 39(1): 86-109.*

3) McQuay HJ, Poppleton P, Carroll D, Summerfield RJ, Bullingham RES, Moore RA. *Ketorolac and acetaminophen for orthopedic postoperative pain, Clin Pharmacol Ther 1986; 39: 89-93.*

4) Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, Brown CR. *Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. Pharmacotherapy 1986; 6: 253-61.*

5) O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, Pemberton D. *Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain Clin Pharmacol Ther 1987; 41: 556-61.*

6) Estenne B, Julien M, Charleux H, Arsac M, Arvis G, Loyque J. *Comparison of ketorolac, pentazocin, and placebo in treating post operative pain. Curr Ther Res 1988; 43: 1173-82.*

7) LJC Brandon Bravo, H Mattie, Joh Spierdijk, JG Bovill, AGL. *The Effect on Ventilation of ketorolac in comparison with Morphine. Burm. Eur J Clin Pharmacol 1988; 35: 491-494.*

8) Carron H. *Extension of pain relief beyond the operating room. the Clinical Jounal of Pain 1989; 5: S1-S4.*

9) Rook WH, Tomolonis AJ, Maloney PJ, Wallach MB, Schuler ME. *The analgesic and anti-inflammatory profile of(±)-5-benzoyl-1, 2-dihydro-3H-pyrrolo(1, 2) pyrrolo-1-carboxylic acid(RS-37619). Agents Actions 1983; 12: 684-90.*

10) Cartright PD. *Pain control after surgery: a survey of current practice. Ann R Coll Surg Engl 1985; 67: 13-16.*

11) Ellis R, Haines D, Shah R, Cotton BR, Smith G. *Pain relief after abdominal surgery-a comparison of IM morphine, sublingual buprenorphine and self-administered IV pethidine. Br J Anesth 1982; 54: 421-8.*

12) Bellville JW, Forrest WH, Miller E, Brown BW. *Influence of age on pain relief from analgesics. JAMA 1971; 217: 1835-41.*

13) Graves DA, Foster TS, Batenhorst RL, Bennett RL, Baumann TJ. *Patient Controlled analgesia. Ann Intern Med 1983: 99: 360-6.*

14) Rutter PC, Murphy F, Dudley HAF. *Morphine: controlled trial of different methods of administration for postoperative pain relief. Br Med J 1980; 280: 12-13.*

15) Catling JA. Pinto DM, Jordan C, Jones JG. *Respiratory effect of analgesia after cholecystectomy: Comparison of continuous and intermittent papaveratum. Br Med J 1980; 281: 478-80.*

16) Rigg JRA. llsley AH, Vedig AE. *Relationships of ventilatory depression to steady-state blood pethidine concentrations. Br J Anesth 1981; 53: 613-19.*

17) Bennett MRD, Adams AP. *Post-operative respiratory complications of opiates. Clin Anaesthesiol 1983; 1: 41-56.*

18) Hodsman NBA, Burns JW, Blyth A, Kenny GNC, McArdle CS, Rotman H. *The morphine-sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery, Anaesthesia 1987; 42: 1005-8.*

19) Raesbeck PG, Rice ML, Raesbeck JC. *Double-blind controlled trial of indomethacin as an adjunct to narcotic analgesia after major abdominal surgery. Lancet 1982; 2: 115-18.*

20) Kenny. *GNC: Editorial: Ketorolac tromethamol: A new non-opioid analgesic. Br J Anesth 65: 445-447. 1990.*

21) Buckley MMT, brogden RN. *Ketorolac: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs 39: 86-109, 1990.*

22) Honig WJ, Van Ochten J. *A multiple-does comparison of ketorolac tromethamine with diflunisal and placebo in postmeniscectomy pain. J Clin Pharmacol 1986; 26: 700-5.*

23) Kagi P. *A multiple-dose comparison of oral*

ketorolac and pentazocin in the treatment of postoperative pain. Curr Ther Res 1989; 45: 1049-59.

24) Bloomfield SS, Mitchell J, Cissell GB, et al. *Ketorolac versus aspirin for postpartum uterine pain. Pharmacotherapy 1986; 6: 247-52.*

25) Gillies GWA, Kenny GNC, Bullingham RES, McArdle CS. *The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine. A study of a new parenteral non-steroidal anti-inflammatory agent after abdominal surgery. Anesthesia 1987; 42: 727-31.*

26) Donald R, Stanski, M.D., Carter Cherry, M.D., Rita Bradley R.N., Frank H. Sarnquist, M.D. and James P. Yee M.D., Ph.D. *Efficacy and Safety of single doses of intramuscular ketorolac tromethamine compared with meperidine for postoperative pain. Pharmacotherapy 1990; 10(6 pt 2): 40S-44S)*

27) Waterbury LD. *Effect of ketorolac on opiate receptors [abstr]. Pharmacologist 1987; 29: 136.*

28) Waterbury LD. *Comparison of the potential addictive effects of I.M. Ketorolac to placebo[abstr]. Clin Res 1987; 35: 163A.*

29) Lucker P. *Safety and pharmacokinetics of intravenously administered ketorolac tromethamine in healthy volunteers. Report no. 1316. Palo Alto, CA: Syntex Research. 1987.*

30) Gavin N.C. Kenny, M.D., F.F.A.R.C.S., Colin S, McArdle, M.D., F.R.C.S. and Hilary H. Aitken, M. B., Ch.B., F.F.A.R.C.S. *Parenteral ketorolac: Opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patient. Pharmacotherapy 1990; 10(6 pt 2): 127S-131S)*

31) J.W.Burns, H.A.Aitken, R.E.S.Bullingham, C.S. Mcardle AND G.N.C. Kenny. *Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent I.M. administration of ketorolac. British Journal of Anaesthesia 1991; 67: 235-238.*