

# 제왕절개술 환자에서 Fentanyl-Ketorolac-Droperidol과 Nalbuphine-Ketorolac-Droperidol의 술후 진통효과 비교

원광대학교 의과대학 마취과학교실 통증치료실

이재상 · 정영표 · 이강창 · 김태요

=Abstract=

## The Effect of Fentanyl-Ketorolac-Droperidol and Nalbuphine-Ketorolac-Droperidol for Postoperative Analgesia in Cesarean Section Patients

Jae-Sang Lee, M.D., Yong-Pyo Cheong, M.D.  
Kang-Chang Lee, M.D. and Tai-Yo Kim, M.D.

*Department of Anesthesiology, Wonkwang University, School of Medicine, Iksan, Korea*

Opioids produce strong analgesic effect result with some side effects such as nausea, vomiting, urinary retention, somnolence, and respiratory depression. Nalbuphine, an agonist-antagonist has, at low doses, an analgesic potency comparable to morphine with little side effects.

Analgesic effect after continuous infusion of fentanyl-ketorolac-droperidol, or Nubain<sup>®</sup>-ketorolac-droperidol combination in Cesarean section patients were assessed by numerical rating scale(NRS) and Prince Hednry scale (PHS).

The patients were divided into two groups. Each group consists of 30 patients.

Group 1 received 20  $\mu$ g of fentanyl the end of surgery. And then continuously infused with additional 380  $\mu$ g of fentanyl plus 120 mg of ketorolac and 2.5 mg of droperidol. Group 2 initially received 2 mg of Nubain<sup>®</sup> at the end of surgery and the remaining dose of Nubain<sup>®</sup> 38 mg plus ketorolac 120 mg and droperidol 2.5 mg was continuously infused. With all patients, initial dose of drug was administered by bolus of i.v. injection and the remaining dose was administered via i.v. using a Baxter Two Infusor<sup>®</sup>.

Pain scores and side effects were recorded at the time of recovery room arrival, and at interval of 30 min, 1 hr, 6 hr, 12 hr, 24 hr, 48 hr after start of continuous infusion. No significant difference was found between the pain scores and side effects of both groups although pain control effect was excellent in both groups. We concluded that Nubain<sup>®</sup> could be an alternative to fentanyl for postoperative pain control.

---

**Key Words:** Nalbuphine(Nubain<sup>®</sup>), Fentanyl, Ketorolac, Postoperative pain

---

\*본 연구는 '95년도 원광대학교 교내 연구비' 지원에 의한 결과임.

서 론

대상 및 방법

수술후 통증치료에 일반적으로 비스테로이드성 항염증성 진통제(NSAID)가 많이 사용되나 통증을 완전히 없애기에는 불충분하기 때문에 마약성 진통제를 사용하는 경우도 많다. 특히 마취과 의사에 의해서 수술통증을 치료하는 경우는 대부분 마약성 진통제를 사용한다. 그런데 마약성 진통제는 강력한 진통작용을 가지나 호흡억제, 배뇨곤란, 오심 및 구토, 졸음증 등의 부작용을 초래할 수 있고<sup>1)</sup> 마약 관리의 어려움과 규제 때문에 사용이 기피되고 있다.

Nalbuphine(Nubain®)은 마약성 진통제인 oxymorphone-HCL과 마약길항제인 naloxone-HCL의 구조식을 동시에 갖고 있는 agonist-antagonist의 독특한 약리작용을 나타내며 그 진통효과는 morphine과 비슷하나 오심, 구토, 소양감, 호흡억제 그리고 담도경련 등의 부작용이 적다는 많은 보고<sup>2)</sup>가 있으며 제통을 위해 널리 사용되고 있다.

Ketorolac은 최근에 NSAID로서 강력한 진통작용을 가지며 다른 NSAID와 마찬가지로 소화기계나 신장계통에 경미한 부작용을 가지고 있으나 마약성 진통제가 가지는 호흡억제, 위장관 운동성의 저하, 습관성 정신운동성 변화 등의 부작용이 없는 약물로 알려져 있다<sup>3-6)</sup>.

본 교실에서는 선택적 제왕절개술을 받은 환자를 대상으로 마약보다는 관리와 사용이 용이한 Nubain®을 사용한 Nubain®-ketorolac-droperidol의 혼합 지속적 정주한 군과 지금까지 본 교실에서 시행해온 수술후 통증치료 방법인 fentanyl-ketorolac-droperidol의 혼합 지속적 정주한 군의 제통효과와 부작용을 비교 관찰하였다.

대상환자는 원광의료원에서 선택적 제왕절개술을 받은 미국 마취과학회 신체분류 1, 2등급에 해당하는 60명의 환자를 대상으로 하였다(Table 1).

대상환자는 무작위로 30명씩 2군으로 나누어 1군(30명)은 초회량으로 fentanyl 20 µg을 5% 포도당 4 ml와 혼합하여 서서히 정주하고 나머지 fentanyl 380 µg-ketorolac 120 mg-droperidol 2.5 mg을 5% 포도당 80 ml와 혼합하여 2-Day Infusor(Baxter® or Paragon®)을 이용하여 시간당 2 ml 속도로 지속 정주하였고, 2군(30명)은 초회량으로 Nalbuphine(Nubain®) 2 mg을 5% 포도당 4 ml와 혼합하여 서서히 정주하고 나머지 약물 Nubain® 38 mg-ketorolac 120 mg-droperidol 2.5 mg을 5% 포도당 84 ml와 혼합하여 2-Day Infusor를 이용하여 지속 정주하였다(Table 2).

마취는 thiopental sodium 5~6 mg/kg과 succinylcholine 1~1.5 mg을 정주후 기관내 삽관을 실시하였고, 태아 분만시까지 N<sub>2</sub>O:O<sub>2</sub>=2L:2L로 마취

Table 2. Drug Administration in Each Group

Group	Initial bolus	Maintenance
1	Fentanyl 20 µg	fentanyl 380 µg +ketorolac 120 mg +droperidol 2.5 mg
2	Nubain® 2 mg	Nubain® 38 mg +ketorolac 120 mg +droperidol 2.5 mg

Table 1. Demonstration of Study Group(Mean ±SD)

Group	Age(yr)	Weight(kg)	Height(cm)	Op. Duration
G 1(n=30)	29.5±5.8	65.0±8.0	157.3±6.4	46.2±6.0
G2(n=30)	29.8±2.9	68.3±9.3	157.4±4.6	45.0±8.4

G1: fentanyl-ketorolac-droperidol, G2: Nubain®-ketorolac-droperidol  
OP: operation

유지하고 근이완을 위해 vecuronium 80 µg/kg을 정주하였다. 태아 분만후 fentanyl 100 µg을 정주하고 마취중 의식 소실을 위하여 Dormicum® (midazolam) 5 mg을 정주하였다.

수술 종료후 초회량으로 1군에서는 fentanyl 20 µg, 2군에서는 Nubain® 2 mg을 5% 포도당 4 ml에 혼합 서서히 정주하고 회복실에 도착후 통증 정도와 부작용 유무를 도착직후, 30분후, 1시간후, 6시간후, 24시간후, 48시간 후를 각각 비교하였다.

통증 정도는 통증이 전혀 없는 경우는 0으로 하고 도저히 참을 수 없는 정도의 통증을 10으로 하는 Numerical Rating Scale(NRS)과 Prince Henry 0-4 verbal scale(Table 3)을 이용하여 측정하였다. 소양감은 Pruritus Rating Scale(PRS, Table 4)을

이용하여 PRS 3인 경우는 Avil®을 근주하였고 진정 정도는 Sedation Score(Table 5)로 판정하였으며 호흡억제는 2시간 간격으로 호흡수를 조사하여 분당 10회 이하일 때 PaCO<sub>2</sub>가 50 mmHg 이상일때로 정의하였다.

통계학적 검정은 군내의 비교는 paired t-test로, 군간의 비교는 one way ANOVA로 하였으며 p < 0.05를 유의있는 것으로 간주하였다.

**결 과**

1) 각군의 연령, 체중, 신장과 수술 시간은 유의있는 차이가 없었다(Table 1).

2) **제통효과**(Table 6, 7)

Numerical Rating Scale은 양군 모두 효과적으로 제통효과를 보였고, 1군이 2군보다 약간씩 낮은 점수를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Prince Henry verbal scale에 있어서도 1군이 낮은 점수를 보였으나 통계학적으로 유의는 없었다.

3) **부작용**(Table 8)

양군에서 각각 PRS 3에 해당하는 소양감을 호소하는 환자가 1명씩 있었다. 오심은 1군에서 3명과 2군에서 1명이었고, 구토는 1군에서 1명 그리고 2군에서

**Table 3. Prince Henry Scale(PHS)**

Definition	Scale
No pain on coughing	0
Pain on coughing but not on deep breathing	1
Pain on deep breathing but not at rest	2
Pain at rest, slight	3
Pain at rest, severe	4

**Table 4. Pruritus Rating Scale(PRS)**

1 No (or disappearance of) pruritus
2 Pruritus without scratching: treatment not necessary
3 Pruritus with scratching: treatment desirable
4 Severe pruritus and scratching: treatment necessary
5 Intractable pruritus and scratching

**Table 5. Sedation Score**

0 None(alert)
1 Mild(occasionally drowsy; easy to arouse)
2 Moderate(frequently drowsy)
3 Severe(somnolent; difficult to arouse)
4 Sleep(normal sleep; easy to arouse)

**Table 6. Changes in Numerical Rating Scale Following Drug Administration**

Group/Time(h)	RR	1/2	1	6	12	24	48
G1 (n=30)	3.3±0.37	3.40±0.35	3.20±0.30	2.50±0.23	2.07±0.17	1.73±0.17	1.47±0.18
G2(n=30)	3.31±0.42	4.08±0.36	3.69±0.29	3.04±0.27	2.50±0.22	1.92±0.19	1.38±0.19

G1: fentanyl-ketorolac-droperidol, G2: Nubain® -ketorolac-droperidol  
RR: recovery room

**Table 7. Changes in Prince Henry Score Following Drug Administration**

Group/Time(h)	RR	1/2	1	6	12	24	48
G1 (n=30)	2.13±0.25	2.40±0.23	2.17±0.22	1.63±0.19	1.20±0.14	1.10±0.13	0.97±0.13
G2(n=30)	2.23±0.44	2.77±0.24	2.62±0.20	1.85±0.23	1.46±0.21	1.04±0.20	0.62±0.16

G1: fentanyl-ketorolac-droperidol, G2: Nubain®-ketorolac-droperidol  
RR: recovery room

**Table 8. Side Effects after Drug Administration**

Side Effects/Group	G1(n=30)	G2(n=30)
Nausea	2	1
Vomiting	1	1
Pruritus	1(P3)	1(P3)
Sedation	0	0
Respiration	0	0

G1: fentanyl-ketorolac-droperidol,  
G2: Nubain®-ketorolac-droperidol  
P3: pruritus Rating Scale 3

1명에서 나타났다.

호흡억제는 양군에서 없었다.

## 고 찰

급만성 통증치료에 사용되는 마약류로는 morphine을 비롯하여 fentanyl, pethidine, pentazocine, methadone, dihydromorphine, alfentanil, sufentanil등이 있으며 약제에 따라 정도의 차이는 있으나 호흡억제, 배뇨곤란, 오심 및 구토, 소양감, 졸림증 등의 부작용이 있다. 수술후 통증관리에는 morphine이나 fentanyl이 주로 사용된다. 그런데 이런 약제는 강력한 진통효과를 가지고 있기 때문에 좋으나 관리를 요하게 되고 이러한 철저한 관리와 불필요한 규제에 의해 꼭 사용해야 할 경우에 제약받게 된다. 따라서 적은 용량의 마약제나 비마약성 진통제의 사용에 의해 통증이 조절될 수 있다면 아주 바람직한 일이다.

Nalbuphine은 진통 성분인 oxymorphone-HCL과 마약길항제인 naloxone-HCL의 구조식을 동시에 가지고 있으며  $\mu$  수용체에는 antagonist로 작용하며

K 수용체에는 agonist로 작용한다<sup>7)</sup>. 10 mg의 nalbuphine은 동량의 morphine과 같은 진정, 진통 그리고 호흡억제 작용을 보이나 30 mg/70 kg 이상의 용량에서는 morphine과 달리 진통, 호흡억제 및 중추신경계의 작용 정도가 최대효과를 나타내는 용량이상으로 추가 투여하여도 약물의 반응이 증가되지 않는 천정효과(ceiling effect)를 나타낸다<sup>8)</sup>. 본 연구에서는 Nubain® 10 mg과 fentanyl 100  $\mu$ g을 같은 효능을 갖는 것으로 간주하였고 이를 동안 40 mg이 투여하도록 하였다. Nalbuphine은 5~10분의 빠른 약효 발현 시간과 3~6시간의 작용시간, 혈중 제거 반감기는 5시간이며 histamine을 유리시키지 않으므로 혈역학적 변화를 시키지 않는다<sup>9,10)</sup>. 또 nalbuphine의 지방 용해도는 morphine보다 약 24배가 크며 임상적으로 반감기 보다 더 긴 진통효과를 나타내는 것은 nalbuphine의 대사물질도 진통작용을 가지며 또한 지방 조직에 저장되었다가 서서히 유리되면서 저농도 이지만 효과적으로 혈중농도를 유지하기 때문으로 생각된다<sup>11)</sup>.

Nalbuphine과 fentanyl을 비교하면 작용기간에 있어 nalbuphine이 3~6시간으로 fentanyl 45~60분 보다 더 길다. 본 연구에서도 회복실에 도착하여 수술후 12시간까지는 fentanyl군이 nalbuphine군보다 NRS나 PHS에 있어 통계학적으로는 의의가 없었으나 수치상 낮았고 24시간과 48시간에서는 상대적으로 nalbuphine군이 낮은 것은 아마도 nalbuphine의 작용시간과 축적작용에 의한 것으로 생각된다. 그러나 첨가된 ketorolac의 작용시간과 반감기가 nalbuphine과 비슷하기 때문에 통계적으로 의의있는 차이는 없었던 것으로 사료된다.

Ketorolac tromethamine은 최근에 개발된 비스테로이성 항염증성 진통제로 강력한 진통작용과 항염증 작용이 있으며 근무시 45~60분내에 혈중 최고 농

도에 이르고 혈중제거 반감기는 5~6시간이며 작용시간은 4~5시간이다<sup>12,13)</sup>. 작용기전은 다른 소염진통제와 마찬가지로 cyclooxygenase를 억제하여 prostaglandin 합성을 억제하며 morphine에 비해 오심 및 구토 등의 부작용이 적으며 심혈관계의 안정성과 호흡억제가 없다고 한다<sup>15)</sup>. 또한 ketorolac은 강력한 prostaglandin 합성 억제제로 혈소판 기능을 저하시켜 출혈을 증가시킬 가능성은 있으나<sup>14,15)</sup> 정상 지혈 기능을 가진 환자에 있어서는 의의는 없다고 한다<sup>16,17)</sup>. 따라서 본 실험에서도 출혈의 경향이 있는 임신중독증 환자는 실험대상에서 제외하였다. 본 교실에서 이광수 등<sup>18)</sup>의 연구에서 morphine 단독 사용보다 morphine과 ketorolac의 혼합 지속 정주시 소양감이 없고 치료를 요하는 오심 및 구토가 적었다고 연구에 바탕하였고 본교실 이향주 등<sup>19)</sup>은 morphine-ketorolac-droperidol의 혼합 정주와 fentanyl-ketorolac-droperidol의 혼합 지속 정주시 마약제제에 의한 합병증을 최소화 할 수 있었고 효과적으로 제통을 할 수 있었다는 연구결과에 근거하여 이향주 등의 보고에서 사용한 fentanyl 200 µg-ketorolac 120 mg-droperidol 2.5 mg와 달리 본 실험에서는 fentanyl의 용량을 400 µg으로 높여서 사용하여 이향주 등의 12 시간 후, 24 시간 후, 48 시간 후 NRS 3.60 ± 1.42, 2.85 ± 0.94, 2.33 ± 0.82에 비해 2.07 ± 0.17, 1.73 ± 0.17, 1.47 ± 0.18로 낮게 나타났다.

Droperidol은 butyrophenone 유도체로 연수에 있는 chemoreceptor trigger zone(CTZ)에 있는 dopaminergic receptors의 억제를 통해서 강력한 제토작용을 보이며 약간의 호흡 횟수 감소가 있으며 일회 호흡량에는 영향이 없으나 혈관확장에 의한 혈압 감소와 드물게 추체외로 징후를 보인다. 임신말기에 prostaglandin 길 좌약을 사용한 환자에서 마취도 직후에 소량의 droperidol(0.25 mg 정주)투여 하였을 때 오심은 48%에서 21%로 구토는 27%에서 10%로 의미있는 감소를 보였다는 연구 보고<sup>20)</sup>와 droperidol 20 µg/kg 사용할 때 수술후 오심과 구토의 발생빈도가 가장 적다는 보고도 있다<sup>21)</sup>.

본 연구에서도 1군에서 오심과 구토가 2명과 1명에서, 2군에서 1환자에서 오심과 구토가 있었다. 이러한 부작용의 빈도는 양성식<sup>22)</sup> 등에 의한 경막외 morphine 4 mg 투여한 군에서 소양감 36.7%, 오심 16.7

%, 구토 13.3% 발생에 비교하여 아주 경미한 발생률을 보인 것이며 환자들이 부작용때문에 고통스러워한 경우는 1, 2군에서 소양감때문에 1명씩 있었는데 Avil<sup>®</sup> 주사후 소양감이 없어졌다. 따라서 nalbuphine은 fentanyl을 대체하여 사용할 수 있고 개인 병원이나 마약 사용이 어려운 중소 병원에서 마약 대신에 사용할 수 있는 좋은 약제로 사료된다.

## 결 론

제왕절개술 후 통증치료에 fentanyl-ketorolac-droperidol의 혼합 정주한 군(1군)과 Nubain<sup>®</sup>-ketorolac-droperidol을 혼합하여 지속적으로 정주한 군(2군)을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 각 군에서 효과적인 제통효과를 보였으며, 양군간의 NRS나 PHS에 의한 통증점수에 의의있는 차이가 없었다.

2) 부작용에 있어서도 차이가 없었다.

이상의 결과로 제왕절개술후 통증치료에 fentanyl 대신 Nubain<sup>®</sup>을 사용하여 마약성 진통제의 관리와 처방에서 환자에게 사용까지의 번거러움을 줄일 수 있기 때문에 통증치료에 널리 사용할 수 있으리라 사료된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Vickers MD, Schneiden H, Wood-Smith FG. *Drugs in Anesthetic Practice*. 6th ed. Lodon Butter worths 1984; 181-6.
- 2) Mckenzie JE, Anselmo DM, Muldoon SM. *Nalbuphin's reversal of hypovolemic shock in the anesthetized rat*. *Circ-shock* 1985; 17(1): 921-33.
- 3) Brandon Bravo LJC, Matttie H, Spierdijk J, Bovill JG, Burm AGL. *The effects on ventilation of ketorolac in comparison with morphine*. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 491-4.
- 4) Rubin P, Yee JP, Murthy VS, Seavey W. *Ketorolac tromethamine(KT) analgesia: No postoperative respiratory depression and less constipation*. *Clin Pharmacol and Ther* 1987; 41: 182-3.
- 5) Lopez M, Waterbury LD, Michel A, Seavey W, Yee JP. *Lack of additive potential of ketorolac*

- tromethamine. *Pharmacologist* 1987; 29: 136-8.
- 6) Macdonald FC, Gough KJ, Nicoll RAG, Dow RJ. Psychomotor effects of ketorolac in comparison with buprenorphine and diclofenac. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 453-9.
- 7) De Souza EB, Schumidt WK, Kukor MJ. Nalbuphine: An autoradiographic opioid receptor binding profile in the central nervous system of an agonist/antagonist analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244: 391-402.
- 8) Romagnoli A, Deates AS. Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 478-85.
- 9) Rosow CE, Moss J, Philbin DM. Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. *Anesthesiol* 1982; 56: 93-6.
- 10) Fahmy NR, Sunder N, Soter NA. A comparison of histamine releasing properties and hemodynamic effects of morphine and nalbuphine in humans. *Anesth Analg* 1984; 63: 210.
- 11) Magruder MR, Christofforett R, Difizio CA. Balanced anesthesia with nalbuphine hydrochloride. *Anesthesiol Review* 1980; 7: 25-8.
- 12) Jung D, Mroszczak E, Bynum L. Pharmacokinetics of ketorolac tromethamine in human after intravenous, intramuscular and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 35: 423-5.
- 13) Stanski DR, Cherry C, Bradley R, Sarnquist FH, Yee JP. Efficacy and safety of single doses of intramuscular ketorolac tromethamine compared with meperidine for postoperative pain. *Pharmacotherapy* 1990; 10(suppl): 40s-4.
- 14) Conrad KA, Fagan TC, Mackie MJ, Mayshar PV. Effects of ketorolac tromethamine of hemostasis in volunteers. *Clin Pharmacol and Therapeutics* 1988; 43: 542-6.
- 15) Spowart K, Greer IA, McLaren M, Lloyd J, Bullingham RES, Forbes CD. Haemostatic effects of ketorolac with and without concomitant heparin in normal volunteers. *Thrombosis and Haemostasis* 1988; 60: 382-6.
- 16) Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA. Comparison of I.M. ketorolac tromethamine and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. *Br J Anesth* 1990; 65: 448-55.
- 17) Stouten EM, Armbruster S, Houmes RJ. Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1992; 36: 716-21.
- 18) 이광수, 이강창, 송운강, 김태요, 윤재승. Morphine과 morphine-ketorolac tromethamine의 지속적 정주에 의한 슬후 통증치료 효과 비교. *대한통증학회지* 1995; 8: 37-42.
- 19) 이항주, 이강창, 김태요. 마약성 진통제 morphine, fentanyl과 ketorolac tromethamine, droperidol의 혼합 정주에 의한 슬후 통증치료. *대한마취과학회지* 1995; 29: 531-538.
- 20) Miller RD. *Anesthesia. 4th ed* New York: Churchill Livingstone. 1994; 274-6.
- 21) Stoelting RK, Miller RD. *Basics of anesthesia. 3rd ed* New York: Churchill Livingstone. 1994; 117-8.
- 22) 양성식, 최정환, 강유진, 송호경, 이승윤. 수술후 통증 조절을 위한 경막의 모르핀 투여 방법의 비교. *대한통증학회* 1993; 6(2): 220-23.