

부인과 수술 후 통증 관리에 있어서 프로파세타몰의 모르핀 절감 및 내분비 대사에 대한 효과

성균관대학교 의과대학, 삼성서울병원 마취과 및 통증관리센터
건국대학교 서울병원 마취과*

한태형 · 서재완 · 신백효 · 손종찬*

= Abstract =

The Effect of Postoperative Propacetamol on Acute Pain and Endocrine-Metabolic Response in Gynecological Surgery

Tae Hyung Han, M.D., Jae Wan Seo, M.D., Baek Hyo Shin, M.D. and Jong Chan Son, M.D.*

SungKyunKwon University, College of Medicine Samsung Medical Center
Department of Anesthesiology and Pain Management Center
Seoul Branch of Kunkuk University Hospital*

Background: The analgesic efficacy and safety of propacetamol, an injectable prodrug of acetoaminophen, in combination with intravenous morphine PCA were studied in 40 patients after gynecological surgery requiring lower abdominal incision.

Methods: Using a double-blind, randomized, parallel-group design, the effects of four(every 6 hr) intravenous injections of 2 g propacetamol(=1 g acetoaminophen) were compared with four injections of placebo(PL) immediately after surgery. Efficacy of cumulative dose of morphine and number of boluses requested was assessed over 24 hours by automated recording on the PCA device. It was assessed on pain scores rated on a ten-point verbal scale along with vital signs, K⁺, glucose, BUN, creatinine, PT and PTT were measured along with stress hormones(epinephrine, norepinephrine and cortisol).

Results: There were no differences in demographic data between two groups. Propacetamol group demonstrated approximately 21% morphine sparing effect compared to placebo group(33.1±10.4 mg vs 41.4±8.0 mg). No significant differences noted in K⁺, glucose, BUN, Creatinine, PT and PTT levels. There were significant increases in norepinephrine and cortisol in placebo group postoperatively, compared to preoperative values. At the same time, propacetamol group also showed significant changes in these hormones.

Both group revealed high degree of patient satisfaction.

Conclusion: Propacetamol showed significant morphine sparing effect to some degree. Side effects were much less in propacetamol group with subsequently high patient satisfaction. The secretion of stress hormone were not blocked by postoperative propacetamol injections. Authors concluded that propacetamol should be considered as an excellent adjuvant analgesics in postoperative pain control in opioid patient controlled analgesia.

Key Words: Analgesia, patient-controlled: morphine. Acute pain management: propacetamol. Morphine-sparing effect.

서 론

수술 후 통증 관리를 위해 정주 혹은 근주할 수 있는 진통제들 중에 가장 많이 사용되는 것은 모르핀 혹은 메페리딘 등과 같은 아편양 제제들이나, 이러한 방법만으로는 진통 효과가 부족한 경우가 있다. 따라서 진통 효과를 최대화하며, 부적절한 부작용을 최소화하기 위해 비아편양 소염 진통제(Non-steroidal antiinflammatory agent)들을 부가적인 약제로서 많이 이용하고 있으며, 또한 이들은 통증 자가 조절장치의 아편양 제제를 절감할 수 있는 효과가 있다. 이들 중 아세트아미노펜은 비수용성이어서 주로 경구나 직장으로 투여되어 왔으나, 최근 유럽 등지에서는 정주용 아세트아미노펜인 프로파세타몰이 개발되어 널리 쓰이고 있다.

염화 프로파세타몰(propacetamol hydrochloride)은 정맥 내 투여가 가능한 제제로, 주로 비특이적 혈장 에스테라제에 의해 완전히 가수분해되어, 1 g의 프로파세타몰 정주는 0.5 g의 아세트아미노펜으로 전환된다.

프로파세타몰의 독성은 아세트아미노펜과 거의 유사하여, 간 독성 등이 큰 문제가 될 수 있어 1일 8 g 이하가 추천되고 있으며, 만성 독성이나 돌연변이 유발의 잠재성, 약리 역동학에 대한 연구에서도 내인적인 독성은 거의 없다고 한다.

Ang등¹⁾은 프로파세타몰 2 g의 투여로 얻는, 수술 후 동통의 감소는 대조군보다 현저하였으며, 1.8 g의 아스피린 제제나 30 mg의 펜타조신 근주와 동등한 효과를 갖는 것으로 보고되어 있다. 또한 아스피린 제제와는 달리 뇌 혈관 장벽을 쉽게 통과하여, 중추 신경계를 통한 진통 효과도 있는 것으로 알려져 있고, 진통 효과의 지속 시간은 4시간이라고 알려져 있다²⁾.

아세트아미노펜의 높은 안정성과 더불어 위점막, 혈액응고, 호흡 기능 장애 등의 질환에 대한 비적응증이 적다는 것과 알레르기 반응의 발생이 거의 없다는 것을 고려할 때, 프로파세타몰은 급성 통증 관리에 있어서 정주용 제제로 모르핀과 함께 사용될 수 있는 좋은 부가적 진통제라고 할 수 있다.

따라서, 본 연구자들은 부인과에서 하복부 절개술로 시술 받은 환자를 대상으로, 통증 자가 조절 장

치(Walkmed Pump, Medex, U.S.A.)를 이용하여 시행한 수술 후 통증 관리에 있어서, 프로파세타몰의 정맥 내 추가 투여가 모르핀의 사용량과 부작용의 감소에 어떤 영향이 있으며, 아울러 이 약제의 전신적인 영향과 부작용, 특히 전해질 및 신장 기능, 등에 대해 알아보려고 하였으며, 또한, 수술 후에 투여된 프로파세타몰이 스트레스 호르몬의 분비를 억제할 수 있는가를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 본 의료원 임상 연구 윤리 위원회의 인가를 받은 후에 시행하였다. 그 대상은 전신 마취 하에 하복부 절개술을 통한 부인과적 수술을 받은 미국 마취과 학회 전신 상태 분류상 I 및 II에 해당하는 환자 40명으로 하였고, 수술 전 방문을 통하여 각 환자로부터 동의서에 서명을 받은 후 연구에 포함시켰다.

아세트아미노펜에 과민 반응이 있거나, 소화기 계통의 장애나 간 질환이 있는 환자, 천식의 기왕력이나 호흡기 계통의 장애나 질환이 있는 환자, 신장 계통의 장애나 질환이 있는 환자, 혈액응고 기전의 장애나 질환이 있는 환자, 기타 PCA에 적합하지 않은 환자, 그 외 연구 및 그 결과의 평가에 영향을 미칠 수 있는 조건이 있다고 연구자가 판단하는 환자 등은 연구에서 제외하였다.

무작위로 추출된 각 군당 20명씩 전부 40명의 환자들이 이중 맹검의 방법으로 연구에 포함되었다. 환자들은 수술 전 24시간 동안, 그리고, 수술 중과 후의 연구 기간 중에 부작용의 치료를 위한 경우만 제외하고는 다른 어떤 형태의 진통제도 투여 받지 못하도록 하였다.

모든 환자에서 마취 전 투약은 하지 않았으며, 마취의 유도는 thiopental sodium 4 mg/kg과 pancuronium 1.2 mg/kg을 정주 후, 기관 내 삽관을 시행하였다. 마취의 유지는 enflurane-N₂O-O₂로 하였으며, 근 이완의 역전은 glycopyrrolate와 pyridostigmine으로 하였다.

회복실에서 수술 후 환자의 의식이 깨어나 통증을 호소할 때, 모르핀을 10분 간격으로 5 mg씩 정주하여 통증 점수가 5 이하일 때까지 적정하였고, 환자가 병동으로 이송되기 전에 통증 자가 조절 장치를 연결하여 PCA를 시작하였다. PCA의 처방은

모르핀을 cc당 1 mg으로 하여, 요구 용량(bolus)은 0.8 cc, 폐쇄 간격(lockout interval)은 6분, 기본 주입량(basal infusion)은 없이, 총 용량은 100 cc로 하였다. 병동 도착 즉시 대상환자는 무작위로 분류하여, 위약(생리적 식염수 100 cc) 혹은, 프로파세타몰(2 g dissolved in 100 cc of D5% Water)을 약 30분에 걸쳐 정맥내 점적하였으며, 이후 매 6시간 간격으로 3회(총 4회)에 걸쳐 투여하였다. 약의 종류는 담당 주치의에게는 맹검으로 하였으며, 위의 방법으로 진통작용이 불충분하여 부가적 진통제가 투여된 경우에는 그 종류와 용량, 빈도 등을 기록하였다.

활력 징후, 휴식 상태 및 운동시의 통증 점수, 진정 점수 및 부작용의 여부와 그의 치료제, 용량 그리고 환자의 만족도 등을 병동 도착 후 매 4시간 간격으로 24시간 동안 측정하도록 하였다. 통증 점수는 시각 통증 등급을 이용하였으며, 통증이 없는 경우를 0, 극심한 경우를 10 으로 하여 측정하였다. 진정 점수는 0=깨어 있음, 1=가끔씩 졸리우나 깨우기 쉬움, 2=자주 졸리우나 깨우기 쉬움, 3=깨우기 어려움, 4=수면 상태로 구분하였다.

수술 전날 혈장 내의 전해질(potassium과 glucose), 신장 기능에 대한 변수로서 BUN과 Creatinine, 스트레스 호르몬에 대한 변화를 보기 위해 Cortisol, Epinephrine, Norepinephrine을 측정하였다. 특히 스트레스 호르몬들은 diurnal variation을 가능한 줄이기 위하여, 오후 5시에서 6시 사이에 혈액을 채취하였다. 이들의 변수들은 수술 후 24시간 후에 다시 혈액 채취를 시행하여 그 변화를 보고자 하였다.

부작용의 발생시에는 표준화된 치료 지침서를 환자의 의무 기록에 반드시 첨부하여 아래와 같이 즉시 대처하도록 하였다. 오심과 구토 등의 부작용은 발생시 기록하도록 하였으며, 심한 경우 metoclopramide 10 mg 혹은 droperidol 0.625 mg의 정주를 1회 또는 필요에 따라 매 6시간 마다 시행하도록 하였다. 소양증도 발생시 기록하도록 하고, Pheniramine maleate 25~50 mg을 근주 또는 정주하도록 하였다. 호흡수는 분당 8회 이하로 떨어지는 경우에만 기록하고 그 처치로는 PCA를 멈추고 마취과에 연락한 후 naloxone 0.2 mg을 5분 간격으로 2번 정주하도록 하였다. 배뇨 장애가 있는 경우에는 주치의에게 연락하여 배뇨관의 삽입에 대한 지시를 받도록 하였다. 그 외 나타날 수 있는 부작용, 즉, 발열이나 정

맥염 등에 대해서는 발생시 기록하게 하였다.

환자의 만족도는 1=아주 만족, 2=대체로 만족, 3=그저 그렇다, 4=불만, 5=매우 불만으로 하여 24시간 후 환자로 하여금 평가하도록 하였다.

장 기능의 회복까지 걸린 시간은 수술 종료 후부터 배기가 이루어질 때까지로 하였다.

통계적 처리는 Sigma Stat(Jandel Scientific Software, San Rafael, U. S. A.) 통계 처리 프로그램으로 하였는데, 군간의 인구 통계학적 비교와 사용된 모르핀의 총량에 대한 비교는 unpaired t-test로, 전해질 및 혈당, BUN 및 Creatinine, 스트레스 호르몬 등의 비교는 paired t-test로, 시간에 따른 활력 징후 및 통증 점수, 진정 점수 등의 변화에 대한 비교는 분산 분석의 반복 측정(repeated measures of analysis of variances)으로 하였으며, p-value 0.05 이하를 의미 있다고 보았다.

결 과

모르핀 PCA와 위약으로 통증 관리를 시행한 군을 M군, 모르핀 PCA와 프로파세타몰로 통증 관리를 시행한 군을 P군이라 지칭하였다.

양 군간의 연령, 성별, 체중에는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

양 군간의 수술 후 회복실에서의 모르핀 부하량에서는 M군과 P군에서 각각 5.3±2.5 mg, 4.4±1.5 mg으로 통계적인 차이는 없었으나, 24시간 동안 사용된 총량에 있어서는 각각 41.4±8.0 mg과 33.1±10.4 mg으로 P군에서 약 21%의 통계적으로 유의한 모르핀 절감 효과를 나타내었다(Table 2). 가스 배출까지 걸린 시간은 양 군에서 차이가 없었다(Table 3).

Table 1. Demographic Data

	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)
Age(years)	40.9± 7.6	44.8±8.4
Height(cm)	157.4± 5.4	156.2±7.7
Weight(kg)	58.4±11.2	59.2±8.3

Values are mean±SD. M-Group: Morphine IV-PCA + placebo group, P-Group: Morphine IV-PCA + Propacetamol group.

There were no significant differences between two groups.

Table 2. Total Dose of Morphine between Groups

	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)
Total dose(mg)	41.4 ± 8.0	33.1 ± 10.4*

Values are mean ± SD. M-Group: Morphine IV-PCA + placebo group, P-Group: Morphine IV-PCA + Propacetamol group.

There was approximately 21% of morphine sparing effect in P-group.

(*p < 0.05 compared with M-group)

Table 3. Time for Recovery of GI Function

	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)
Gas out time(min)	3369 ± 868	3427 ± 831

Values are mean ± SD. M-Group: Morphine IV-PCA + placebo group, P-Group: Morphine IV-PCA + Propacetamol group.

There were no significant differences between two groups.

시각 통증 등급(visual analog scale)에 의한 통증 점수에 있어서는 P군에서 통계적으로 유의하게 낮았으며, 이러한 경향은 활동 시의 통증 점수에 있어서도 마찬가지였다. 특히, 안정시의 통증 점수에 있어서, M군에서는 술 후 20시간에 통증 점수가 5 미만으로 떨어진 반면에, P군에서는 술 후 12시간에 이미 통증 점수가 5 미만으로 조절되고 있었고, 활동 시의 통증 점수에 있어서는 M군에서 24시간이 지날 때까지도 통증 점수가 5 이상이었던 반면에, P군에서는 술 후 16시간에 이미 통증 점수가 5 점대로, 그리고 20시간에 5미만으로 감소되었다(Fig. 1).

이러한 통증 점수에서의 차이에도 불구하고, 활력 징후(혈압, 맥박 및 호흡 빈도)의 비교에서는 양 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

전해질에 대한 비교에 있어서는 potassium은 양군에서 모두 각 군내 비교시 수술 전후에 걸쳐 차이가 없었던 반면, 포도당은 P군에서 유의하게 증가하였으며, BUN과 creatinine은 양군에서 모두 수술 전과 후에 정상치 내에서 각각 감소하였으며, 이는 통계적으로 유의하였다(Table 4).

스트레스 호르몬에 있어서는 수술 전과 후의 수치를 비교하였을 때, 양군에서 모두 통계적으로 의

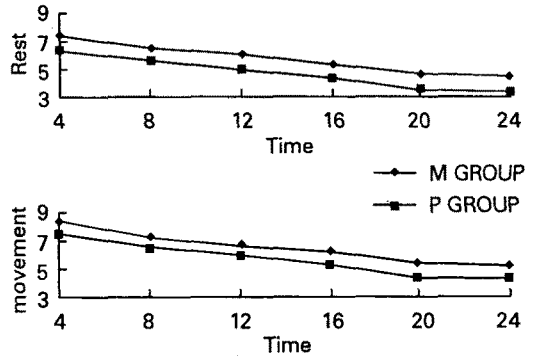


Fig. 1. Comparison of verbal analogue scale between two groups at resting state(above) and at movement(below). There were statistically differences compared with M group(p < 0.05). The static and dynamic pain scores showed better pain control in P group.

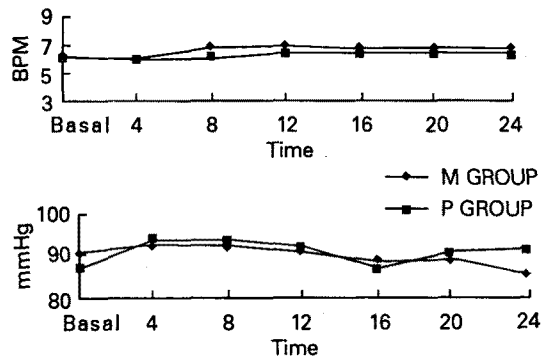


Fig. 2. Comparative changes in hemodynamic variables showed no statistical differences: heart rate(above) and mean arterial pressure(below)

의 있게 증가하였다(Table 5).

부작용으로는 M군과 P군을 비교하였을 때, 오심과 구토는 각 7명 대 3명으로 나타났으며, 이 중 metoclopramide를 투여 받은 환자는 각각 7명과 1명으로서 M군에서 단연히 높았다. 따라서 M군에서 PCA 펌프의 사용을 꺼리는 환자들이 있어 부가적 진통제로서 ketoprofen을 투여 받은 환자도 5명에 이르렀다. 그 외 현기증과 졸리움증도 각 1명씩 보고되었다. 그 외의 비스테로이드성 소염 진통제를 투여 받을 때 생길 수 있는 부작용으로서 수술에 의한 출혈, 신장 기능 장애, 위 장관의 장애 등은 양군에서 모두 보고되지 않았다.

Table 4. Laboratory Data

	Before operation		After operation	
	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)
K ⁺ (mmol/l)	4.2±0.4	4.2±0.3	4.1±0.2	4.0±0.3
BUN(mg/dl)	10.8±2.5	12.2±4.5	6.1±3.7*	4.9±2.8*
Cr(mg/dl)	0.8±0.1	0.9±0.1	0.7±0.1	0.6±0.1
Glucose(mg/dl)	103.4 ± 32	98.9 ± 20	117.2±28*	134.9±25*

Values are mean ± SD. M-Group: Morphine IV-PCA + placebo group, P-Group: Morphine IV-PCA + Propacetamol group. There were stastically significant increase in glucose level in P-group(*p<0.05)
BUN showed significant decrease in both groups probably due to hemodilution and negative nitrogen balance.

Table 5. Changes of Stress Hormones

	Before operation		After operation	
	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)	M-Group(n=20)	P-Group(n=20)
Epin.(pg/ml)	53.4 ± 10.4	79.6 ± 9.1*	54.4 ± 10.6	87.9 ± 17.6*
Norepi.(pg/ml)	155.9 ± 37.0	196.2 ± 85.5*	215.9 ± 85.5	284.3 ± 129.1*
Cortisol(μg/ol)	5.0 ± 2.4	9.7 ± 3.7*	3.9 ± 1.5	6.7 ± 3.7*

Epin.: Epinephrine, Norepi.: Norepinephrine

Values are mean ± SD. M-Group: Morphine IV-PCA + placebo group, P-Group: Morphine IV-PCA + Propacetamol group.
*p<0.05 compared with M-group

환자의 만족도는 각 군 당 20명의 환자 중 M군과 P군을 비교하였을 때, 아주 만족한 사람은 M군에서는 한명도 없었으며 P군에서는 6명, 대체로 만족한 사람이 각 8명과 8명, 좋다고 대답한 사람이 각 9명과 6명으로 총 40명의 환자 중 74%인 37명이 만족 또는 대체로 만족한다(85% 대 100%)로 보고하여 대부분의 환자들이 높은 만족도를 나타내었다.

고 찰

복부 혹은 정형 외과적 수술 후의 통증 관리는 전통적으로 단일 약물 투여 요법에 의해 이루어져 왔으나, 다양한 여러 종류의 약제나 경막외 마취 등의 수기를 병용하는 방법들이 보다 합리적이고 효과적이라고 알려져 왔다³⁾.

이러한 진통제의 혼합 투여에 대한 논리적 근거

는 각각 다른 작용 기전에 의한 부가적 혹은 상승적 진통 작용에 있는데, 즉, 아편양 제제들이 중추 신경계의 특정 아편양 수용체에 작용하여 통증과 연관된 신호를 감소시키는 반면에, 비스테로이드성 소염 진통제들은 cyclooxygenase 효소를 억제하여, 말초에서 조직 손상 후에 생기는 프로스타그란딘의 합성으로 인해 야기되는 통증의 신호 및 전달을 억제하는데 주로 작용해 진통 작용을 나타낸다⁴⁾. 특히, arachidonic acid의 대사 산물들이 말초 부위의 염증 반응과 통증을 매개한다는 것이 밝혀짐에 따라, 수술 후의 통증 관리를 위한 균형 진통법들이 많이 추천되고 있다. 이중 비스테로이드성 소염 진통제들은 치과적 시술이나 회음부 절개술과 같은 간단한 시술 뿐만 아니라 복부 절개 등의 수술에 있어서도 신뢰성 있는 진통 효과를 나타내어 부가적인 진통제로서 중요한 역할을 하고 있다. 이와 반면, 비스테로이드성 소염 진통제들은 이미 생성된

prostaglandin에 대해서는 아무런 직접적인 영향이 없는 것으로 알려져 있다.^{5,6)}

이들 약제들은 위에 언급한 기전에 의해 통증 자가 조절장치에 사용되는 모르핀의 진통 효과를 강화시키는 작용(synergistic effect) 뿐만 아니라⁷⁾ 절감 효과(morphine-sparing effect)도 있다고 알려져 있으며, 이러한 효과는 약 20%에서 37%에 달한다고 한다.⁸⁾ 저자들의 결과에서도 위와 유사하여 약 21%의 모르핀 절감 효과를 볼 수 있었다.

아편양 제제의 절감 및 개선된 진통 효과는 임상적으로 중요한 의의가 있는데, 즉, 호흡 억제, 오심 및 구토, 진정 작용 등을 감소시킬 수 있으며, 이에 따라 더 조속한 시일 내에 정상적으로 음식을 섭취할 수 있게 하며, 조기 퇴원에도 기여 할 수 있다. 더우기 비스테로이드성 소염 진통제에 의한 아편양 제제의 절감은 통증 관리에 따른 시간 및 비용 등을 절감할 수 있다.⁹⁾

이러한 효과는 통증 점수에서 가장 크게 나타나는데, 본 연구에서는 전반적으로 프로파세타몰 군에서 통증 점수가 낮았으며, 더 빠른 시간 내에 통증이 조절되었다(정의; 통증 점수 5 이하). Schulze등¹⁰⁾은 담낭 절개술 환자를 대상으로, 수술 후 국소 마취제와 아편양 제제를 이용한 경막외 진통법을 시행하여 indomethacin을 병용 투여한 경우, 통증 점수를 감소시킬 수 있었다고 하였으며, Sun등¹¹⁾도 제왕 절개술후 diclofenac을 이용하여 같은 효과를 보고한 바 있다. Gwirtz등¹²⁾은 복부 및 정형 외과적 수술 후에 비 스테로이드성 소염 진통제 중의 하나인 ketorolac을 척수강 내로 투여된 아편양 제제와 함께 사용하여, 척수강 내 아편양 제제만으로도 충분히 통증이 조절되었으나, ketorolac을 사용하여 통증 점수를 더욱 감소시킬 수 있다고 보고하였다.

중증 보행, 기침, 물리 치료와 같은 활동 시에는 통증이 증가하게 되며, 지속적이고 개선된 진통 효과를 얻기가 힘들다. Loper등¹³⁾은 슬관절의 인대 성형술 후에 PCA만으로 충분한 진통 효과를 얻을 수 없다고 하였으며, 아편양 제제나 국소 마취제의 경막외 투여와 같은 좀더 침습적인 방법이 요구된다고 하였다. 또한, Joris등¹⁴⁾은 양측 서혜부 탈장 교정술 환자에 있어서, 통증 자가 조절장치 만으로는 운동 및 기침 시의 통증을 효과적으로 조절할 수 없다고 하였다. 그러나, Keenan등¹⁵⁾은 개흉술을 시행

받은 환자에서, 비스테로이드성 소염 진통제를 투여하여 운동 및 기침 시의 통증을 조절할 수 있을 만큼의 충분한 진통 효과를 얻을 수 있었다고 보고하여, 이들 약제의 강력한 진통 효과를 밝힌 바 있으며, Buchanan등¹⁶⁾도 고관절 치환술 환자를 대상으로 diclofenac과 papaveratum을 교차 투여한 결과, 9명 중 8명에서 diclofenac을 선호하는 효과를 보았다고 하였다.

따라서 수술 후 통증 관리에 있어서 아편양 제제의 통증 자가 조절 장치와 비스테로이드성 소염 진통제를 병용하는 것이 바람직하며, 특히 운동시의 통증관리에 더욱 효과적이다.

본 연구에서는 가스 배출, 즉 장 기능의 회복까지 걸린 시간에는 사용된 모르핀의 전체 양과 무관하게 양 군에서 통계적인 차이가 없었다(3369±869분 대 3427±832분). Thind등¹⁷⁾은 실험 군과 비교하였을 때, indomethacin 치료군에서 위 장관을 제거할 때까지 걸린 시간이나 장 기능의 회복까지 걸린 시간까지는 차이가 없었으며, Power등¹⁸⁾도 환자가 식사를 할 수 있을 때까지 걸린 시간에는, ketorolac이나 모르핀을 투여 받은 양 군에서 모두 차이가 나지 않았다고 하였다. 그러나 대부분의 연구들에서는 위와 반대로 보고되었는데, Carlborg등¹⁹⁾은 자궁 절제술을 받은 환자들에 있어서 meperidine 보다 diclofenac을 투여 받은 경우, 정상적인 장 기능의 회복, 즉 가스의 배출까지 걸린 시간은 후자에서 더 빨랐으며, Rubin등²⁰⁾은 병적 비만증 환자에서 ketorolac을 투여받은 군에서 아편양 진통제를 투여받은 군보다 장 기능의 회복이 더욱 빨랐다고 하였다.

전해질에 대한 영향에 있어서는 혈당을 제외한 다른 전해질들은 수술 전후에 걸쳐, 의의 있는 변화를 보이지 않았다. 혈당은 수술 후에 프로파세타몰 군에서 의의있게 증가하였는데, 이는 프로파세타몰 1 gm을 5% 포도당 주사액에 혼합하여 투여한 결과라고 생각된다.

위장관의 궤양과 출혈은 NSAID의 투여와 연관되어 가장 흔히 보고되는 합병증이나, 대개의 경우 2주 이상의 장기간 사용 시에만 문제가 되며^{21,22,23)}, 일주일 이하의 단기간 사용시에는 무관하다고 알려져 있다.

본 연구에서는 위장관 장애의 과거력이 있는 환자는 연구 대상에서 제외하였으며, 대상 환자 중에

서도 위장관 장애 때문에 연구에서 제외된 경우는 없었으나, 장기간 사용시에 발생할 수 있는 영향에 대해서는 알 수 없다.

정상적인 신장 기능을 가지고 있으며 충분한 수액을 공급받은 환자에서 NSAID는 신장 기능에 전혀 영향을 미치지 않는다. 부인과 수술 후에 혈액량 감소로 인한 급성 신부전은 발생할 수 있으나, 비스테로이드성 소염 진통제 투여에 기인한 경우는 거의 보고되지 않고 있다. 본 연구에서 BUN과 Creatinine은 오히려 감소하였는데, 이는 수술 후에 생길 수 있는 negative nitrogen balance와 혈액 희석에 의한 영향이라고 생각되었으며, 더우기 임상적으로 유의할만한 소변 배출량의 감소도 나타나지 않았다.

외과적인 외상이나 내독소의 투여 등은 대사 항진, 고체온증, 백혈구 증가, acute phase protein response, 면역억제, 이화 호르몬의 분비, negative nitrogen balance 등과 같은 잘 알려진 전신적인 반응을 유도한다. Arachidonic cascade의 대사산물 들은 이러한 반응들을 매개하는데 중요한 역할을 담당하고 있으며, 많은 연구들에서 비스테로이드성 소염 진통제가 이러한 손상 반응들을 조절할 수 있다고 알려져 있다. 즉, indomethacin은 수술 후에 고체온증과 negative nitrogen balance를 감소시킬 수 있으며, 수술에 의한 면역억제 현상을 개선시킬 수 있다.^{3,24)}

또한 ibuprofen에 의한 전처치는 복부 대동맥 수술과 연관된 6-keto-PGF₁와 thromboxane B₂의 증가와 혈액학적 변화를 감소시킨다고 한다.²⁵⁾ 그의 ibuprofen은 내독소의 투여 후에 발생하는 대사 항진 또는 내분비 반응들, 빈맥과 고열 등을 감소시킬 수도 있으나, 백혈구 증가나 acute phase protein response에 대해서는 영향이 없다고 하였다.²⁶⁾ 이러한 결과들로 미루어 볼 때, 수술 전후와 급성 통증 관리에 있어서 비스테로이드성 소염 진통제의 잠재적인 역할이 상당하다고 하겠다.

본 연구에서는 수술후 프로파세타몰의 투여가 스트레스 호르몬의 반응을 막아주지 못하였는데, 이는 프로파세타몰이 실험실 내의(in vitro) 연구에서 뇌의 prostaglandin synthetase를 차단하지만, 말초 조직에서는 그러한 역할이 없으며, 해열 작용은 있지만 소염 작용은 없다는 특성과 일치한다고 하겠다.²⁷⁾

또한 이미 말초 조직 손상에 의해 생성된 prosta-

glandin의 분비에는 아무런 영향을 미칠 수 없으며 따라서 이에 의해 이미 진행되고 있는 스트레스 반응에도 영향을 미치지 못하였기 때문으로 사료된다.

수술 후에 발생하는 오심 및 구토에 대한 원인은 다양하여 마취제나 아편양 진통제, 외과적 시술, 마취 방법, 저혈압, 오심이나 구토의 과거력 등 여러 가지가 있을 수 있다.²⁸⁾

아편양 제제의 절감 효과가 오심 및 구토의 빈도 감소에 반드시 영향을 미치지 않는데, Power등¹⁸⁾은 ketorolac을 투여한 군에서 오심 및 구토의 빈도가 오히려 증가하였음을 보고하였으며, 그 외 많은 연구들에서 유사한 효과들이 보고되었다.^{29,30,31,32)} 그러나, 이와는 반대로 비스테로이드성 소염 진통제의 투여가 오심 및 구토의 감소에 직접 연관이 있음을 보고한 연구도 많은데, 이는 아편양 제제의 절감 효과에 의해 상대적으로, 투여된 아편양 제제의 양이 적었기 때문으로 생각된다.^{33,34,35)} 저자들의 연구에서는 프로파세타몰에 의한 약 20%의 모르핀 절감으로, 상당히 의미있게 또는 거의 극적으로 감소된 오심 및 구토의 빈도를 나타내어, 마치 모르핀 사용량이 어떤 threshold를 넘어가게 되면, 오심 및 구토가 발생하는 all or none phenomenon처럼 생각되었다. 위와 같이 더욱 개선된 진통 효과와 오심 및 구토의 빈도 감소는 환자의 만족도로 반영되는데, 특히 복부 수술후에 많은 환자들이 구토 증세에 의해 더욱 큰 통증을 유발 될 수 있기 때문이다.³⁶⁾

프로파세타몰 2 g은 혈중에서 파라세타몰 1 g으로 신속히 가수분해되는데, 1일 최대 한계용량이 파라세타몰 10 gm 이상, 즉 프로파세타몰로 하루 20 gm 이상 과량 투여시 간 부전증, 대사성 산증, 혼수 상태, 또는 사망에도 이를 수 있다고 한다.

본 연구 대상환자에서 간 기능을 측정하지는 않았으나, 임상적으로 황달이나 급성 간 부전증은 보고되지 않았는데, 이는 총 사용량으로 1일 8 gm의 프로파세타몰을 짧은 기간에만 사용하였기 때문으로 생각된다.

그 외, 프로파세타몰과 관련된 부작용으로서는, 약물 투여시 바이알의 내용물을 사용하기 직전에 앰플의 용제로 용해시킨 후, 2분 이내에 근주 혹은 정주하도록 하고 있으나, 본 연구에서 수명의 환자를 대상으로 실시한 pilot study에서 구토와 미각 장애를 호소하는 경우가 많았다. 5% 포도당 용액이나

생리적 식염수에 희석하여 30분 이내에 점적 주입하였을 때에는 전혀 문제가 되지 않았다. 또한 화학적으로 불안정하여 사용하기 바로 직전에 약을 용해시켜 투여해야 하는 것이 불편한 점으로 대두되었다.

이 약제의 사용과 관련하여, 국내에서 비공식적으로 발열과 정맥염등이 보고(개인 자료)된 바 있으나, 본 연구 중에는 전혀 발생하지 않았으며 문헌에도 보고된 바 없었다. 환자의 만족도는 오심이나 구토의 빈도가 프로파세타몰 군에서 낮았음에도 불구하고 양군에서 모두 높았다.

결론적으로, 프로파세타몰은 수술 후 통증 관리에 있어서 모르핀을 절감하는 효과가 있었으며, 흔히 비스테로이드성 소염 진통제의 사용과 연관된 부작용은 발생하지 않아서, 안전한 약제로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Ang ET, Goldfarb G, Boccard E: Analgesic efficacy of propacetamol hydrochloride 2 g versus pentazocine 30 mg after orthopedic surgery. *Eur J Pain* 1990; 11: 137-2.
- 2) Bannwarth B, Netter P, Lopicque F: Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of propacetamol after single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 79-81.
- 3) Kehlet: Surgical stress; the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-95.
- 4) Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H: Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 518-20.
- 5) Parsole M, Chater SN, Bembridge M, Simpson KH: Premedication with piroxicam in patient having dental surgery under general anaesthesia with halothane or isoflurane. *Br J Anaesth* 1985; 61: 702-6.
- 6) Pedronetto S, Gorini F, Mandelli V, Fucella LM: Double blind trial of the new analgesic and antiinflammatory drug indoprofen in post-episiotomic pain: *J International Medical Research* 1975; 3: 16-20.
- 7) Owen H, Galvin JW, Shaw NA: Ibuprofen in the management of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1371-5.
- 8) Delbos A, Boccard E: The morphine sparing effect of propacetamol in orthopedic postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 279-86.
- 9) Koffler H, Hildebrand III JR, Connell ML: Potential

for nonnarcotic analgesics to save personnel costs associated with controlling injectable morphine and meperidine. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990; 47: 1084-8.

- 10) Schulze S, Moller IW, Bang U, Rye B, Kehlet H: Effect of combined prednisolone, epidural analgesia and indomethacin on pain, systemic response and convalescence after cholecystectomy. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1990; 156: 203-9.
- 11) Sun HL, Cheng KW, Chien CC, Che CI, Chang CF: Diclofenac sodium and low dose epidural morphine for postcesarean analgesia. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1990; 28: 295-301
- 12) Gwirtz KH, Helvie JE, Young JV, Li W: Ketorolac enhances intrathecal analgesia after major abdominal and orthopedic surgery. *Regional Anesthesia* 1992; 17: 161-4.
- 13) Loper KA, Ready LB, Downey MEA: Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent following knee surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1990; 70: 72-5.
- 14) Joris J, Sferlazza A, Van Erk J, Lamy M: Patient-controlled analgesia with opiate is not significantly influenced by programation, choice of narcotics and combination with a minor analgesic. *Regional Anesthesia* 1992; 17: 153.
- 15) Keenan DJM, Cave K, Langdon L, Lea RE: Comparative trial of indomethacin and cryoanalgesia for the control of early post-thoracotomy pain. *Br Med J* 1983; 287: 1335-7.
- 16) Buchanan JM, Balbasera J, Halshaw J, Dallard JK, Poole PH: Postoperative pain relief; a new approach: narcotics compared with non-steroidal antiinflammatory drugs. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* 1988; 70: 332-5.
- 17) Thind P, Sigsgaard T: The analgesic effect of indomethacin the early postoperative period following abdominal surgery. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1988; 154: 9-12.
- 18) Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA: Comparison of intramuscular ketorolac tromethamol and morphine sulfate for pain relief after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1990; 65: 448-55.
- 19) Carlborg L, Lindoff C, Hellman A: Diclofenac versus pethidine in the treatment of pain after hysterectomy. *European Journal of Anaesthesiology* 1987; 4: 241-7.
- 20) Rubin P, Yee JP, Murthy VS, Seavy W: Ketorolac tromethamine(KT) analgesia: no post-operative depression and less constipation. *Clinical Pharmacology and*

- Therapeutics. 1987; 41: 182.
- 21) Fries J, Miller S, Spitz P: Toward an epidemiology of gastropathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 647-85.
 - 22) Nuki G: Pain control and the use of nonsteroidal analgesic antiinflammatory drugs. *Br Med Bull* 1990; 46: 262-78.
 - 23) Kehlet H, Dahl JB: Are perioperative nonsteroidal antiinflammatory drugs ulcerogenic in the short term? *Drugs* 1992; 44Suppl 5: 38-41.
 - 24) Faist E, Ertel W, Cohnert T, Huber P, Inthorn D, Geberer G: Immunoprotective effects of cyclooxygenase inhibition in patients with major surgical trauma. *J of Trauma* 1990; 30: 8-18.
 - 25) Hodsmann NBA, Burns J, Blyth A, Kenny GNC, McArdle CS, Rotman H. The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 1005-8.
 - 26) Revhaug A, Michie HR, Manson McKJ, Watters JM, Dinarello CA, Wolff SM, Wilmore DW: Inhibition of cyclooxygenase attenuates the metabolic response to endotoxin in humans. *Archives of Surgery* 1988; 123: 162-70.
 - 27) Koch-Weser J: Nonsteroidal antiinflammatory drugs. *New England Journal of medicine* 1980; 302: 1179-85.
 - 28) Palazzo MGA, Strunin L: Anaesthesia and emesis II: Prevention and management. *Canadian Anaesthesia Society Journal* 1984; 31: 407-15.
 - 29) Burns JW, Aitken RES, Bullingham CS, McArdle CS, Kenny GNC: Double blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent I.M. administration of ketorolac. *Br J Anaesth* 1991; 67: 235-8.
 - 30) Folsland B, Skulberg A, Halvorsen P, Helgesen KG: Placebo-controlled comparison of single intramuscular doses of ketorolac tromethamine and pethidine for postoperative analgesia. *J of International Medical Research* 1990; 18: 305-14.
 - 31) Laitinen J, Nuutinen L: Failure of transcutaneous electrical stimulation and indomethacin to reduce opiate requirement following cholecystectomy. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35: 700-5.
 - 32) Tigerstedt I, Tammisto T, Neuvonen PJ: The efficacy of intravenous indomethacin in prevention of postoperative pain. *Acta Anaesth Scand* 1991; 35: 535-40.
 - 33) Bellamy CD, Chovan J, Brose EL, Gunzenhauser L: Ketorolac superior to sufentanil, giving longer pain relief with less nausea and less recovery time after laparoscopy. *Anesthesiology* 1992; 75: A29.
 - 34) Rosenblum M, Weller RS, Conrad P, Falvey E, Gross JB: Ibuprofen provides better analgesia than fentanyl following laparoscopic surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: A777.
 - 35) Sevarino FB, Ning T, Sinatra RS, Silverman DG, Brull SJ: The efficacy of ketorolac 15 mg or 30 mg in combination with morphine PCA in postoperative gynecological surgery patients. *Anesthesiology* 1991; 75: A1089.
 - 36) Young ML, Kitz DS, Conahan TJ, Aukburg SJ, Lecky JH: Postoperative mood assessment in surgical outpatients: impact of vomiting and pain. *Anesthesiology* 1991; 75: A6.