

Ondansetron과 Droperidol의 혼합 투여가 술 후 오심과 구토 예방에 미치는 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실

김 동 희 · 조 덕 현

= Abstract =

The Effect of Combination of Ondansetron and Droperidol on Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting

Dong Hee Kim, M.D., and Duk Hyun Cho, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Dankook University, Cheonan, Korea

Background: Ondansetron is both a central and peripheral serotonin (5HT) receptor antagonist and droperidol is a dopaminergic blocking drug which acts centrally at the chemoreceptor trigger zone. We assessed the efficacy and adverse effects of ondansetron, droperidol or both, in the prevention of postoperative emesis during postoperative intravenous patient-controlled analgesia (PCA) using butorphanol and ketorolac medication.

Methods: We studied 60 women, aged 25–60 yrs, who underwent total abdominal hysterectomy (TAH), under general anesthesia using N₂O-O₂-enflurane. A bolus dose of 1 mg of butorphanol and 4 mg of ondansetron were given to patients and thereafter, PCA was started using 10 mg of butorphanol and 240 mg of ketorolac mixed into the 5% D/W solution (total volume; 100 ml, 1 ml of bolus dose, and 10 min of lockout interval). We also added ondansetron 4 mg (Group O, n = 20), ondansetron 4 mg and droperidol 2.5 mg (Group OD, n = 20), or droperidol 2.5 mg (Group D, n = 20) to the PCA drug. The severity of pain, nausea, vomiting, sedation and other side effects were assessed at 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36 and 48 hr after awakening.

Results: There was no difference in the incidence of nausea and vomiting between the three group [Group O: 4 (20%) and 3 (15%), respectively; Group OD: 1 (5%) and 1 (5%), respectively; Group D: 3 (15%) and 3 (15%), respectively]. Group O showed a lower sedation score than the other groups (P < 0.05). The pain score and other side effects did not show any difference between the groups.

Conclusions: The combination of ondansetron and droperidol showed no clinical benefit compared with ondansetron or droperidol alone for prevention of postoperative nausea and vomiting during postoperative PCA using butorphanol and ketorolac.

Key Words: Droperidol, Nausea, Ondansetron, Patient-controlled analgesia, Vomiting

서 론

술 후 오심과 구토는 수술 전후에 아편양 제제를 투여받거나, 예전에 술 후 오심, 구토 또는 멀미 증상을 경험했던 여자 환자에게 흔히 나타나며,¹⁾ 부인과 수술을 받은 환자에서는 그 발생률이 50-88%에 이른다.²⁻⁴⁾

Ondansetron은 말초 및 중추에 존재하는 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) 수용체를 선택적으로 길항하는 serotonin 길항제로서, droperidol은 화학수용체 유발영역(chemoreceptor trigger zone)의 도파민 신경원을 길항함으로써 항오심 및 항구토 효과를 나타낸다.⁵⁾ 이 두 약제는 술 후 및 항암 치료시 발생하는 오심과 구토 뿐 아니라,⁶⁻⁸⁾ 정맥내 통증자가조절(intravenous patient-controlled analgesia: IV-PCA)시 투여되는 아편양 제제로 인한 오심과 구토의 예방과 치료에도 효과적이다.⁹⁾ 그러나 droperidol은 소량 사용시를 제외하고는 진정 작용과 혈액학적 부작용이 있어 환자 각성이 원활하지 못하고,¹⁰⁾ ondansetron은 부작용은 거의 없으나 가격이 비싸다. 따라서 화학수용체 유발영역에서 서로 다른 수용체에 작용하는 상이한 두 약제를 소량씩 혼합하여 투여함으로써, 두 약제의 효능이 상승되고 부작용 발생은 최소화 할 수 있게 된다.^{7,11-13)}

그러나 상기 논문들이 서양인을 대상으로 이루어졌으므로, 본 연구는 한국인에서 술후 오심, 구토 발생률이 높은 부인과 수술 환자를 대상으로 하여 butorphanol과 ketorolac을 이용한 IV-PCA를 실시하면서 ondansetron과 droperidol 소량을 혼합 투여하여 두 약제의 단독 투여시보다 오심과 구토를 효과적으로 감소시킬 수 있는지 알아보고, 진통효과 및 부작용 발생 빈도의 변화를 관찰하기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

복식 전자궁적출술(total abdominal hysterectomy)이 예정되고, 술후 통증관리를 원하는 미국 마취과학회 전신상태 분류상 1, 2에 해당하는 25-60세 환자 중 본 연구의 내용에 대한 설명을 받고 동의한 60명을 대상으로 하였다. 과거 약물 남용이나 약물에 대한 과민 반응이 있는 환자, 그리고 통증 평가를 하거나

받을 수 없는 환자, 즉 정신 박약이 있거나 협조가 안되는 환자는 대상에서 제외하였다.

마취 전 투약 없이 thiopental과 succinylcholine을 이용한 마취 유도 후 N₂O-O₂-enflurane을 이용한 전신마취를 실시하였다. 회복실에서 환자가 마취로부터 각성한 후 VAS 통증 점수를 이용하여 환자의 통증 정도를 평가한 후 butorphanol 1 mg과 ondansetron 4 mg을 정주하였다. 각 군 20명씩 3군으로 나누어 butorphanol 10 mg과 ketorolac 240 mg이 혼합된 PCA 용액에 ondansetron 4 mg (O군), ondansetron 4 mg과 droperidol 2.5 mg (OD군), droperidol 2.5 mg (D군)을 첨가하여 총 100 ml 용액을 만들어 PCA기계에 연결하고 지속 주입량 없이 환자가 PCA기계의 단추를 누를 때마다 10분의 폐쇄 간격으로 1 ml씩 투여되도록 하였다.

각성 후 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48시간마다 VAS를 이용한 통증점수와 오심, 구토, 진정 및 기타 부작용 발생 여부를 환자가 숙한 군을 모르는 마취과 의사가 관찰하였다. VAS는 각성 직후 및 1시간 후에는 회복실에서 VAS질문에 환자가 대답하여 기록하였고, 그 후는 병실에서 환자가 일직선을 그려 놓은 종이에 기록하였다. 오심, 구토, 진정증상은 4 point scale (0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe)로 평가하여 각 시간대별 점수 중 가장 높은 점수를 채택하였다. 기타 발생된 부작용들을 기록하였고, 그 빈도수를 계산하였다. PCA 시작 후 24, 48시간 동안 투여된 총 PCA 약물 용량도 기록하여 비교하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준오차(mean ± SE)로 표시하였고, 각 데이터의 통계분석은 ANOVA, Chi-Square test, Fisher's exact test를 이용하고, P < 0.05 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

각 군에서 나이, 체중, 키, 수술시간, 마취시간 등은 차이가 없었다(Table 1).

각 군에서의 VAS 통증 점수는 차이가 없었으며, 각성 직후를 제외하고는 거의 4 이하로 유지되었다(Fig. 1).

술 후 48시간 동안의 오심 발생은 O군 4명(20%), OD군 1명(5%), D군 3명(15%)이었고(Table 2), 구토 발생은 O군 3명(15%), OD군 1명(5%), D군 3명(15%)

Table 1. Patients' Characteristics

Group	Group O (n = 20)	Group OD (n = 20)	Group D (n = 20)
Age (yr)	47.4 ± 1.8	48.1 ± 2.0	47.1 ± 1.7
Weight (kg)	56.4 ± 1.4	57.1 ± 2.0	54.2 ± 2.4
Height (cm)	159.2 ± 3.0	157.2 ± 2.1	156.4 ± 1.9
Duration of surgery (min)	125.4 ± 4.0	139.3 ± 4.0	137.2 ± 3.4
Duration of anesthesia (min)	141.4 ± 3.9	151.6 ± 3.8	154.2 ± 3.4

Data are mean ± SE. There was no significant differences among the groups.

Table 2. Severity of Nausea

Group	Group O (n = 20)	Group OD (n = 20)	Group D (n = 20)
Symptom free	16 (80)	19 (95)	17 (85)
Mild	2 (10)	0 (0)	1 (5)
Moderate	1 (5)	1 (5)	1 (5)
Severe	1 (5)	0 (0)	1 (5)

Data are number (%) of patients. The highest scores were selected in each patient. There was no significant differences among the groups.

Table 3. Severity of Vomiting

Group	Group O (n = 20)	Group OD (n = 20)	Group D (n = 20)
Symptom free	17 (85)	19 (95)	17 (85)
Mild	1 (5)	0 (0)	1 (5)
Moderate	1 (5)	1 (5)	1 (5)
Severe	1 (5)	0 (0)	1 (5)

Data are number (%) of patients. The highest scores were selected in each patient. There was no significant differences among the groups.

으로(Table 3) 세 군에서 오심 및 구토는 차이를 보이지 않았다. O군 1명, D군 1명에서 심한 오심 및 구토증상으로 ondansetron 4 mg이 추가로 정주되었다.

OD군과 D군에서 O군에 비해 진정 정도가 심했으며(P < 0.05)(Table 4), 기타 부작용 발생은 모든 군에서 차이가 없었다(Table 5).

PCA기계를 통하여 24, 48시간 동안 투여된 총 약물 용량은 각 군간 의미 있는 차이가 없었다(Table 6).

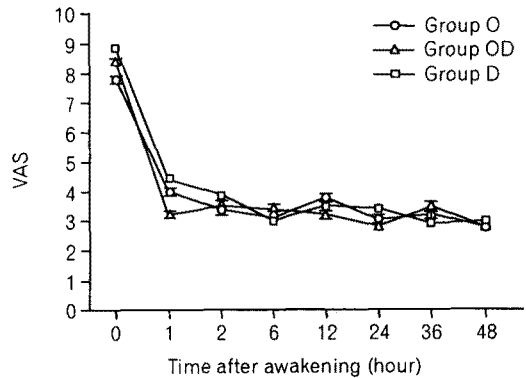


Fig. 1. Patient's assessment of pain was described as VAS pain score following time after awakening. Data are expressed as mean ± SE. There was no significant differences among the groups.

고 찰

술 후 오심과 구토의 발생은 전신마취하 회복술이나 부인과 수술을 받는 여자 환자에서 높게 나타나는 데,^{2,4)} 전신마취하 회복수술 후 morphine과 ketolorac을 이용한 IV-PCA를 실시한 환자에서 술 후 48시간 동안 72%의 발생률을 보였다.¹¹⁾ 또한 fentanyl을 이용하여 전신마취와 경막외 마취를 실시한 부인과 수술 환자에서는 술 후 24시간 동안 85%의 오심과 구토 발생률을 보였다.¹²⁾ 상기의 오심과 구토의 발생률은 droperidol이나 ondansetron의 단독 투여로 72%에서 40~44%로,¹¹⁾ 85%에서 33~40%로의¹²⁾ 감소를 보였으며, 이 두 약제의 병용 투여시에는 8%와¹¹⁾ 43%로¹²⁾ 감소되었다. 본 연구에서는 전신마취하 자궁적출술 후 ondansetron 4 mg을 투여하고, IV-PCA와 함께

Table 4. The Distribution of Sedation Scores

Group	Group O (n = 20)	Group OD (n = 20)	Group D (n = 20)
Symptom free	4 (20)*	1 (5)	0 (0)
Mild	13 (65)	9 (45)	8 (40)
Moderate	3 (15)	9 (45)	10 (50)
Severe	0 (0)	1 (5)	2 (10)

Data are number (%) of patients. The highest scores were selected in each patient. *P < 0.05 vs Group OD and Group D.

Table 5. The Incidence of Side Effects

Group	Group O (n = 20)	Group OD (n = 20)	Group D (n = 20)
Dizziness	2 (10)	3 (15)	3 (15)
Headache	1 (5)	2 (10)	2 (10)
Urinary retention	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Pruritis	1 (5)	0 (0)	0 (0)
Dyspnea	0 (0)	0 (0)	1 (5)

Data are number (%) of patients. There was no significant differences among the groups.

Table 6. Total Infusion Dose of Butorphanol (B) and Ketorolac (K)

Group		Group O (n = 20)	Group OD (n = 20)	Group D (n = 20)
<24 hrs	B (mg)	4.1 ± 0.2	4.8 ± 0.1	4.5 ± 0.1
	K (mg)	98.4 ± 3.5	115.2 ± 3.9	108.0 ± 3.1
24-48 hrs	B (mg)	3.2 ± 0.1	3.1 ± 0.1	3.8 ± 0.1
	K (mg)	76.8 ± 3.0	74.4 ± 2.8	91.2 ± 3.9
Total	B (mg)	7.3 ± 0.3	7.9 ± 0.2	8.3 ± 0.2
	K (mg)	175.2 ± 6.5	189.6 ± 6.7	199.2 ± 7.0

Data are mean ± SE. There was no significant differences among the groups.

ondansetron 4 mg 투여시는 20%, ondansetron 4 mg과 droperidol 2.5 mg 투여시는 5%, droperidol 4 mg 투여시는 15%의 오심 및 구토 발생률을 보여 상기의 예에 비하여 오심, 구토 발생률이 낮았는데, 이는 모든 환자에게 IV-PCA 시작 전 ondansetron 4 mg을 정주하였고, IV-PCA 약제로서 morphine보다 오심, 구토 발생률이 낮은 butorphanol을 사용하였기 때문으로 사료된다. 또한 droperidol과 ondansetron을 병용 투여하여도 단독투여시에 비하여 의미있는 오심 및 구토 감소가 나타나지 않았는데 이 역시 IV-PCA 시작전 ondansetron 투여와 butorphanol 사용으로 이미 오심, 구토 발생이 낮은 환자를 대상으로 하였기 때문인 것으로 생각된다. 또한 본 임상연구의 목적이 수술과 마취에 따른 오심과 구토의 예방에 있으나 수술 후 시작한 IV-PCA에서의 butorphanol도 오심 및 구토 발생률에 영향을 준 것으로 생각된다. 그리고 부하량으로 ondansetron 4 mg을 투여한 것도 결과적으로 다른 논문들과는 달리 각 군 진통효과의 차이가 나타나지 않은 원인 중의 하나일 것으로 사료된다.

Droperidol은 오심, 구토 발생시 치료목적이거나 예방적으로 1.25 mg 또는 2.5 mg이 정주되거나 IV-PCA morphine에 첨가되어 함께 투여되어, droperidol 1.25-2.5 mg 투여시 60-78.3%에서 오심 및 구토 발생이 예방되는데,¹¹⁻¹³ 그러나 본 연구에서는 부하량으로 ondansetron 4 mg이 투여된 후 droperidol 2.5 mg을 투여하여 85%에서 예방효과가 있었다. Ondansetron은 4-8 mg 정주가 술 후 오심, 구토 예방에 효과적인데^{2,7,11} 오심보다는 구토 예방에 더 효과적이라는 보고도 있다.¹⁴ Ondansetron 투여시 56-68%에서 술 후 오심 및 구토가 예방되었는데^{7,11} 본 연구에서는 80-85%의 예방효과를 보였다.

Droperidol 1.25 mg 또는 2.5 mg과 ondansetron 4 mg의 혼합투여는 두 약제의 각각 투여시보다 오심, 구토예방에 효과적인데 71%에서 91.6%까지 예방효과를 보였고,^{7,11,13} 본 연구에서는 대상환자의 95%에서 오심, 구토 증상이 발생되지 않았다.

Droperidol의 투여시에는 droperidol의 용량 증가에 따른 부작용 발생을 염두해 두어야 하는데, Grond

등은¹⁵⁾ droperidol 2.5 mg이 ondansetron 8 mg에 비하여 졸리움, 불안정, 불안감, 어지러움 등의 발생률이 높아 외래마취 환자의 퇴원이 연장되었다고 보고하였다. 따라서 일시 투여시에는 droperidol 1.25 mg이 권장되는데, 본 연구에서는 IV-PCA에 병용하여 지속 투여하였으므로, 2.5 mg을 혼합투여 용량으로 설정하였다. 그 결과 ondansetron 단독 투여군에 비하여(80%) droperidol이 투여된 나머지 두군에서 진정 효과가 높게 나타났다(95-100%). Bugedo 등의 연구에서도⁷⁾ ondansetron 4 mg 단독 투여군에 비하여 droperidol 2.5 mg 투여군의 진정효과가 술 후 3시간 동안 높게 나타났다. 이때 항오심효과는 droperidol과 ondansetron 혼합군이 droperidol 단독 투여시보다는 우수하였으나, ondansetron 단독 투여군보다는 우수하지 못하였다. 본 연구에서는 droperidol과 ondansetron 투여군이 ondansetron 단독 투여군과 동일한 항오심 효과를 보였으며, droperidol 단독 투여군과도 동일한 효과를 보였다. 이는 본 연구에서 부하량으로 ondansetron 4 mg을 모든 군에 투여하였기 때문으로 생각된다.

결론적으로 수술 직후 ondansetron 4 mg을 투여하고 ondansetron 4 mg과 droperidol 2.5 mg을 IV-PCA에 혼합하여 투여하는 것이 두 약제를 각각 혼합하는 경우에 비하여 두 약제의 부작용 발생이 증가되지는 않았으나 수술 후 오심, 구토 예방에 더 우수한 효과를 보여주지는 못하였으므로, IV-PCA시에는 ondansetron 또는 droperidol을 단독으로 사용하는 것이 효과면이나 부작용면, 경제적인 면에서 적절하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- Koivuranta M, Laara E, Snare L, Alahuhta S: A survey of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1997; 52: 443-9.
- McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in woman undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
- Mallins AF, Field JM, Nestling PM, Cooper GM: Nausea and vomiting after gynecological laparoscopy: Comparison of premedication with oral ondansetron, metoclopramide and placebo. *Br J Anaesth* 1994; 72: 231-33.
- Purhonen S, Kauko M, Koski EMJ, Nuutinen L: Comparison of tropisetron, droperidol, and saline in the prevention of postoperative nausea and vomiting after gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 662-7.
- Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
- 박상민, 김순임, 박 욱: Droperidol이 수술 후 오심과 구토의 예방에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1998; 34: 132-6.
- Bugedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, et al: Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999; 83: 813-4.
- Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet JC, Ford HT, Challoner T, et al: Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drug by GR 38032F, a selective 5-HT₃ receptor antagonists. *Lancet* 1987; 1: 1461-3.
- 김동희, 이상윤, 박충학: Ondansetron과 droperidol이 오심 억제에 미치는 효과의 비교. *대한마취과학회지* 1998; 33: 518-22.
- Ummenhofer W, Frei FJ, Urwyler A, Kern C, Drewe J: Effects of ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting in children. *Anesthesiology* 1994; 81: 804-10.
- Pueyo FJ, Carrascosa F, Lopez L, Iribarren MJ, Garcia-Pedrajas F, Saez A: Combination of ondansetron and droperidol in the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1996; 83: 117-22.
- Peixoto AJ, Peixoto Filho AJ, Leaes LF, Celich MF, Barros MA: Efficacy of prophylactic droperidol, ondansetron or both in the prevention of postoperative nausea and vomiting in major gynecological surgery. A prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17: 611-5.
- McKenzie R, Uy NT, Riley TJ, Hamilton DL: Droperidol/ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding. *Anesth Analg* 1996; 83: 1218-22.
- Dundee W, McMillan CM: Antiemetic or antinauseant effect of ondansetron? *Anesth Analg* 1992; 74: 467-77.
- Ground S, Lynch L, Diefenbach C, Altrock K, Lehmann KA: Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after inpatient minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 603-7.