

## Ketorolac의 지속적 정주가 Morphine 정맥 PCA에 미치는 효과

성균관대학교 의과대학 마취과학교실, 삼성서울병원

최 덕 환 · 정 의 수 · 김 승 오

= Abstract =

### The Effect of Continuous Infusion of Ketorolac on Morphine IV PCA

Duck Hwan Choi, M.D., Ik Soo Chung, M.D. and Seung Oh Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Sung Kyun Kwan University, College of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

**Background:** Ketorolac(Tarasyn<sup>®</sup>) is a non-steroidal anti-inflammatory drug(NSAID) which has shown to be an effective postoperative analgesic available parenterally, and when combined with morphine can reduce its requirement. The analgesic efficacy and adverse effects of continuous infusion of ketorolac added to morphine IV PCA was evaluated in 60 women after abdominal hysterectomy.

**Methods:** Patients were assigned to receive either morphine intravenous(IV) bolus followed by morphine IV patient controlled analgesia(PCA), or ketorolac 30mg IV and continuous IV infusion at 4.0mg/hr in combination with the above regimen. The authors evaluated PCA morphine used, pain assessment(verbal pain intensity score and visual analogue scale) and side effects at 2, 4, 6 and 24hrs during pain control.

**Results:** Continuous infusion of ketorolac decreased the PCA morphine usage significantly(30.4 ---> 19.6 mg : p=0.007) at 24hrs postoperatively. Significant differences were seen favoring ketorolac infusion in pain intensity and visual analogue scale both at rest and during movement. There were no differences in incidences of deep sedation, nausea & vomiting. But the ketorolac group they complained of dizziness more than morphine only group. Little pruritus was recorded in either groups.

**Conclusions:** The authors conclude continuous IV infusion of ketorolac in conjunction with morphine PCA provide effective analgesia after low abdominal surgery.

**Key Words:** Analgesia: patient-controlled; postoperative. Analgesics: ketorolac; morphine; intravenous. Pain: postoperative.

### 서 론

수술후 통증관리의 목적으로 아편양 제제가 주로 사용되어 왔지만 우수한 제통효과에도 불구하고 호흡억제, 오심, 구토, 소양증 등 상당한 부작용을 초래할 수 있고 이런 부작용에 대한 과도한 오해와

의료인력의 부족 등으로 적절한 수술 후 통증관리가 이루어지지 못하고 있다<sup>1-4)</sup>. 통증자가조절법(patient controlled analgesia, PCA)을 이용하면 각 환자에게 적당한 양의 opioids를 투여할 수 있어 과량투여로 인한 부작용을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 자가투여이므로 간호인력을 그만큼 절약할 수 있어서 최근 많이 이용되고 있다. 또한 PCA는 환자의 opioids요

구량을 측정할 수 있는 방법으로도 활용도가 높아 이를 이용해서 환자의 통증을 객관화 시킬 수 있다<sup>5)</sup>. 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID)는 opioids와 병행투여시 opioid의 제통효과를 더욱 강화시키고 그 사용량을 줄여서 부작용을 줄일 수 있는 효과적인 방법으로 연구되어왔다<sup>6-12)</sup>. 특히 ketorolac tromethamine(Tarasyn<sup>®</sup>)은 제통효과가 수술에 따라 morphine<sup>13,14)</sup>, pethidine<sup>15)</sup>에 필적하며 근주 및 정주가 가능한 NSAID로서 경구투여가 어려운 술후 통증환자에 opioids와의 병행투여로 opioids의 양을 줄이며 통증점수를 낮추는 것으로 알려져 있다<sup>8,9,16-20)</sup>. 그러나 ketorolac의 opioid 절약효과는 수술부위에 따라 다르고 또한 그 감소된 만큼 부작용이 줄어들느냐에 대하여는 이론이 많다<sup>6,8,17,18,20,21)</sup>. 이에 저자들은 복식 전자궁 절제술 환자를 대상으로 morphine 정맥 PCA에 ketorolac의 첨가가 통증점수, morphine 소모량 및 부작용에 어떤 영향을 끼치는지를 알아보기 위해 본 연구에 임하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 삼성서울병원 임상시험 심사위원회의 승인을 받았으며, 본 병원 부인과 병동에 입원하여 자궁근종으로 복식 전자궁 절제술을 받은 ASA class 1,2에 해당하는 환자 60명을 대상으로 하였다. 제외 기준은 morphine과 NSAID에 대한 allergy, 천식, 위궤양, 출혈성향, 진정제등 약물상습복용, 정신질환등이며 수술전날 마취전 방문시 통증관리에 대해 설명하여 환자가 원할 경우에 한해 PCA pump의 효율적인 사용에 대해 교육하였다.

환자는 fentanyl 50~100 µg, thiopental 4~5 mg/kg으로 마취유도하고 vecuronium 6~8mg 혹은 pancuronium 4~6 mg으로 기관삽관 및 근육이완하였고 50% N<sub>2</sub>O와 enflurane으로 마취유지 하였으며 수술종료 후 glycopyrolate와 pyridostigmine으로 근육이완제를 길항하였다.

회복실에서 의식을 회복한 환자를 morphine만으로 통증치료할 군(M군) 30명과 ketorolac과 morphine을 같이 투여할 군(KM군) 30명으로 나누어 0~4 scale의 통증점수로 ++(moderate pain) 이상의 통증 호소시, M군은 morphine 4~5 mg iv 한 후 10분 간격

으로 통증이+ 이하가 될 때까지 2 mg씩 투여한 후 morphine 정맥 PCA(Walkmed, Medex사, USA)를 연결하였으며, KM군은 ketorolac 30 mg을 5 ml 생리식염수에 희석하여 천천히 정주한 후 morphine을 M군과 동일한 방법으로 투여한 다음 morphine 정맥 PCA와 함께 ketorolac을 Paragon pump(I-Flow Corporation, USA)를 이용하여 시간당 4.0 mg의 속도로 지속적으로 정주하였다. PCA pump는 basal infusion없이 bolus 간격(lockout time)은 6분, bolus dose는 체중이 60 kg 이하에는 0.8 mg, 그 이상에는 1.0 mg으로 하였다.

환자가 병실로 옮겨지기 전에 PCA pump의 사용에 대하여 다시한번 설명을 하고 morphine 정맥 bolus 후 2, 4, 6, 24시간에 환자를 방문하여 통증정도, morphine 사용량 및 부작용의 정도를 조사하였다.

먼저 통증정도로는 시각통증등급(visual analogue scale, VAS)을 가만히 누워있을 때(at rest)와 움직일 때(on movement) 측정하였는데 통증이 전혀 없을 때에 0, 세상에서 제일 아픈 통증을 100 mm로 표시하도록 하였다.

morphine 사용량은 각 시간에 소모된 총량을 PCA pump에서 읽었으며, 부작용으로는 졸린 정도(level of sedation), 오심(nausea) 및 구토(vomiting), 어지러움(dizziness) 그리고 소양증(pruritus)의 정도를 조사하였는데, 졸린정도는 0~4 scale로 나타냈는데 0는 완전히 깨어 있는 상태, +은 깨어 있지만 졸린 상태, ++는 자고 있으나 말하면 금방 깨는 상태, +++는 자고 있으나 흔들면 깨어나는 상태, ++++는 흔들어도 깨지 않는 상태를 의미한다. 오심 및 구토, 어지러움 그리고 소양증은 유(+), 무(-)로 표시하여 조사하였다.

통계학적 점검에 있어서 양군의 졸림정도에 대해서는 Fisher Exact Test를 이용하였으며, 오심과 구토 등 부작용과 VAS의 검증은 Student t-test로 하였으며 각 시간에 따른 morphine사용량에 대해서는 먼저 Normality Test를 실시하여 통과하면 Student t-test를, 통과하지 못하면 Mann-Whitney Rank Sum Test를 이용하였으며 p<0.05인 것을 의미있는 것으로 간주하였다.

## 결 과

1) 각군 대상환자의 나이, 체중, 신장, 수술시간등

Table 1. Demographic Data

|           | M group      | KM group     |
|-----------|--------------|--------------|
| 나이        | 42.6 ± 5.57  | 42.4 ± 6.03  |
| 체중(kg)    | 60.7 ± 10.39 | 60.1 ± 5.91  |
| 신장(cm)    | 156.8 ± 4.86 | 157.6 ± 6.05 |
| 수술시간(min) | 88.3 ± 24.32 | 85.2 ± 20.33 |

Values are mean ± SD. No difference between the groups. M: morphine only, KM: ketorolac with morphine.

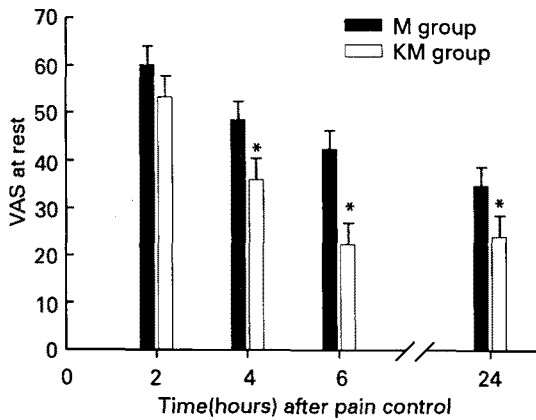


Fig. 1. The change of visual analogue scale(VAS) at rest between M and KM group according time after pain control. Values are mean ± SEM. \*:p < 0.05 compared with M group.

에서 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2) 통증점수: VAS at rest 와 VAS on movement 등 측정된 통증점수가 KM군에서 통증조절 후 4, 6, 24 시간에 모두 M군보다 유의한 감소를 나타냈다(Fig. 1, 2).

3) Morphine 총사용량: 통증조절 후 2, 4, 6시간에는 KM군이 약간 줄어든 양상이나 통계적인 차이는 없었고 통증조절 후 24시간에 KM군이 평균 19.6 mg으로 M군의 30.4 mg보다 35.9%의 감소를 보였다

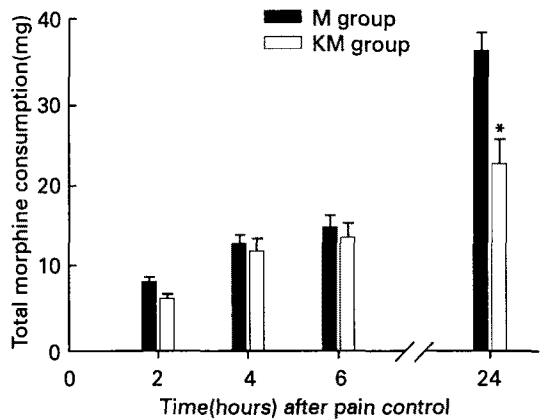


Fig. 3. The change of total morphine consumption between M and KM group according time after pain control. Values are mean ± SEM. \*:P < 0.05 compared with M group.

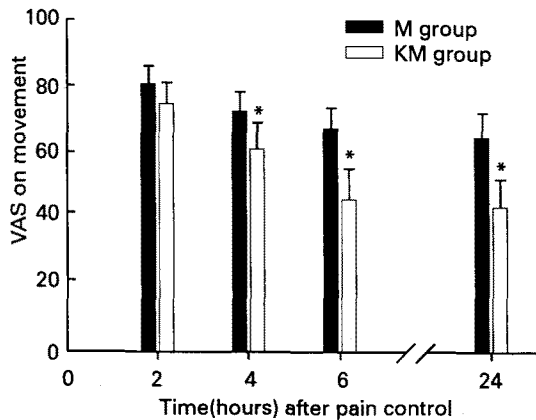


Fig. 2. The change of visual analogue scale(VAS) on movement between M and KM group according time after pain control. Values are mean ± SEM. \*:p < 0.05 compared with M group.

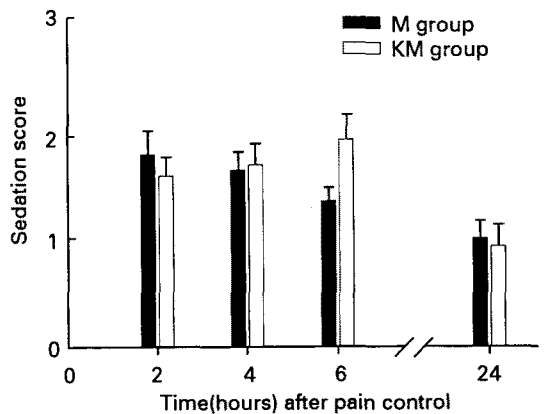


Fig. 4. The change of sedation score between M and KM group according time after pain control. Values are mean ± SEM. No difference between two groups.

**Table 2.** Incidence of Nause, Vomiting & Dizziness(%)

| Hours | Nausea |    | Vomiting |    | Dizziness |      |
|-------|--------|----|----------|----|-----------|------|
|       | M      | KM | M        | KM | M         | KM   |
| 2     | 17     | 23 | 23       | 27 | 7         | 33*  |
| 4     | 20     | 20 | 23       | 20 | 13        | 23   |
| 6     | 30     | 27 | 30       | 27 | 7         | 23** |
| 24    | 27     | 17 | 33       | 27 | 10        | 20   |

No difference between the groups in incidence of nausea and vomiting. Significant differences between groups (\*:p=0.033, \*\*:P=0.029) in incidence of dizziness. M: morphine only, KM: ketorolac with morphine.

(p=0.007)(Fig. 3).

4) 부작용: 졸린 정도는 양군에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 4). 오심(Table 2) 및 구토증세(Table 2)는 각각 양군 모두 17~30%, 20~33%의 빈도로 유의한 차이가 없었다. 어지러움증세는 KM군에서 통증조절 후 2, 6시간에 유의하게 빈도가 높았으며 나머지 시간에도 높은 양상이나 통계적인 차이는 없었다(Table 2). 소양증은 양군에서 각각 2, 3명이 호소하는 등 빈도가 미미하였다.

**고 찰**

최상의 마취와 회복을 위해 용도가 각기 다른 약제를 써서 균형마취(balanced anesthesia)를 시행하는 것과 마찬가지로 수술후 통증관리에서도 전통적인 opioids만을 사용하는 것보다 작용기전이 서로 다른 약제를 혼합하여 사용하는 균형진통(balanced analgesia)방법이 opioids의 사용량을 줄이면서 진통효과는 더욱 증가시키는 장점을 나타낼 수 있으므로 근래 사용빈도가 늘고있다<sup>22~25</sup>. 이번 실험과 같이 CNS의 수용체에 작용하는 opioids와 주로 말초에서 prostaglandins의 생성을 방해하는 NSAIDS를 함께 투여하는 것도 균형진통의 한 종류이며 이를 통해 부가적 혹은 상승적인 진통효과가 기대되며 각 약제의 투여량을 줄여서 심각한 부작용을 예방할 수 있으리라 예상된다.

이번 실험에서는 ketorolac을 시간당 4 mg로 주입하였는데 Varrassi등이 시간당 2 mg로 주입하여 각각 통증점수가 의미있게 낮아지는 것을 보지 못하였

고<sup>7)</sup> Parker등은 최대 주입속도인 시간당 5 mg로 주는 것이 별 이점이 없다고 하여<sup>20)</sup> 시간당 4 mg로 정하였다.

Ketorolac의 주입은 최근 미국 식품의약품국(FDA)에서 정맥내로 주입하는 것이 승인되었고 근주에서 올 수 있는 조직혈종, 감염, 신경손상을 방지하여 환자의 만족도를 높일 수 있을 뿐 아니라 혈중농도를 일정하게 유지하여 진통효과를 더욱 효과적으로 유발하고자<sup>9)</sup> 정맥을 통한 지속적인 주입방식을 택하였다.

VPIS, VAS at rest, 그리고 VAS on movement 등 모든 통증점수가 2시간에는 차이가 없으나 4시간후부터는 계속 유의한 차이를 보였는데 ketorolac이 prostaglandin의 생성의 중간단계에 작용을 하여 그것의 생성을 방해하는데 시간이 필요하므로 주입직후에서 2~3시간까지는 통증감소효과가 거의 없다는 다른 저자들과 비슷한 결과를 나타내었다<sup>26~29)</sup>.

NSAIDS의 opioid sparing effect가 수술부위에 따라 차이가 있다는 사실은 널리 알려져 있어서 흉부나 하지수술시 50~75%의 감소를 보이고<sup>17,30)</sup> 상복부 및 대장수술에서는 40~49%<sup>18,31)</sup>의 감소를 보이거나 하복부수술에서는 그 감소효과가 적어 20~25%<sup>20,32)</sup> 감소되는 것으로 보고되었고 본 실험에서는 35.9%의 감소를 보였다.

Ketorolac의 투여로 Morphine의 소모량이 감소하는 것이 morphine으로 인한 부작용 특히 오심, 구토 및 진정효과 등의 감소로 나타날 것으로 예상되지만 본 실험결과는 차이가 없는 것으로 나타나서 일부 다른 저자들<sup>18,20,32)</sup>의 결과와 같은데 이는 논란이 많은 부분으로 또 다른 저자들은<sup>7,9,33)</sup> 부작용의 감소를 보고하고 있다. 이는 이들 부작용들이 다른 원인들 예를 들면 마취제의 투여, 저혈압, 수술부위동통, 수술행위 등으로부터도 올 수 있으며 또한 ketorolac 자체가 진정효과 등 부작용을 가지고 있어서 morphine으로 인한 부작용의 감소효과를 상쇄할 수 있으며<sup>34,35)</sup> Power등<sup>27)</sup>은 ketorolac의 투여로 오히려 오심과 구토가 증가한다고 보고하고 있다. 본 실험에서는 KM군에서 어지러움이 2, 6시간후에 증가하였는데 이는 ketorolac자체의 부작용일 가능성이 높은 것으로 보인다.

정리하자면 하복부수술환자에서 ketorolac의 투여가 morphine PCA시 흔히 나타나는 부작용인 오심,

구토 및 진정작용의 발생빈도에는 큰 차이가 없었지만 통증조절후 4시간부터 모든 통증점수를 감소시켰고 morphine 소모량을 35.9%나 감소시키므로 유용한 치료방법이라고 사료된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Weiss OF, Sriwatanakul K, Alloza JL, Kelvie W, Weintraub M, Lasagna L: Attitudes of patients, housestaff, and nurses toward postoperative analgesic care. *Anesth Analg* 1983; 62: 70-4.
- 2) Sriwatanakul K, Weiss OF, Alloza JL, Kelvie W, Weintraub M, Lasagna L: Analysis of narcotic analgesic usage in the treatment of postoperative pain. *JAMA* 1983; 250: 926-9.
- 3) Melzack R, Abbott FV, Zackson W, Mulder DS, Davis MW: Pain on a surgical ward: A survey of the duration and intensity of pain and the effectiveness of medication. *Pain* 1987; 29: 67-72.
- 4) Abbott FV, Gray-Donald K, Sewitch MJ, Johnston CC, Edgar L, Jeans M-E: The prevalence of pain in hospitalized patients and resolution over six months. *Pain* 1992; 50: 15-28.
- 5) White PF: Use of patient-controlled analgesia for management of acute pain. *JAMA* 1988; 259: 243-7.
- 6) Hodsman NBA, Burns J, Blyth A, Kenny GN, McArdle CS, Rotsman H: The morphine sparing effects of diclofenac following abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 1005-8.
- 7) Varrassi G, Panella L, Piroli A, Marinangeli F, Varrassi S, Wolman I, et al: The effects of perioperative ketorolac infusion on postoperative pain and endocrine-metabolic response. *Anesth Analg* 1994; 78: 514-9.
- 8) Gillies GW, Kenny GN, Bullingham RE, McArdle CS: The morphine sparing effect of ketorolac tromethamine. A study of a new, parenteral non-inflammatory agent after abdominal surgery. *Anaesthesia* 1987; 42: 727-31.
- 9) Ready LB, Brown CR, Stahlgren LH, Egan KJ, Wild L, Moodie JE, et al: Evaluation of intravenous ketorolac administered by bolus or infusion for treatment of postoperative pain. *Anesthesiology* 1994; 80: 1277-86.
- 10) Beaver WT: Aspirin and acetaminophen as constituents of analgesic combinations. *Arch Intern Med* 1981; 141: 293-300.
- 11) Asoh T, Shirasaka C, Uchida I, Tsuji H: Effects of indomethacin on endocrine responses and nitrogen loss after surgery. *Ann Surg* 1987; 206: 770-6.
- 12) Morrow BC, Bunting H, Milligan KR: Comparison of ketorolac and diclofenac for analgesia following day-case arthroscopy [abstract]. *Anesth Analg* 1993; 76(2S Suppl): S278.
- 13) Brown CR, Mazzulla JP, Mok MS, Nussdorf RT, Rubin PD, Schwesinger WH: Comparison of repeat doses of intramuscular ketorolac and morphine sulfate for analgesia after major surgery. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 45-50S.
- 14) Stouten EM, Armbruster S, Houmes RJ, Prakash O, Erdmann W, Lachmann B: Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 716-21.
- 15) 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: 40-4S.
- 16) Sevrino FB, Sinatra RS, Paige D, Silverman DG: Intravenous ketorolac as an adjunct to patient-controlled analgesia(PCA) for management of postgynecologic surgical pain. *J Clin Anesth* 1992; 4: 285-8.
- 17) Kinsella J, Moffat AC, Patrick JA, Prentice JW, McArdle CS, Kenny GN: Ketorolac Tromethamine for postoperative analgesia after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 19-22.
- 18) Burns JW, Aitken HA, Bullingham RE, McArdle CS, Kenny GN: Double-blind comparison of the morphine sparing effect of continuous and intermittent i.m. administration of ketorolac. *Br J Anaesth* 1991; 67: 235-8.
- 19) Prados W, Blaylock S: The effect of ketorolac on the postoperative narcotic requirements of gynecological surgery outpatients [abstract]. *Anesthesiology* 1991; 75: A6.
- 20) Parker RK, Holtmann B, Smith I, White PF: Use of ketorolac after lower abdominal surgery. *Anesthesiology* 1994; 80: 6-12.
- 21) Liu J, Ding Y, White PF, Feinstein R, Shear JM: Effects of ketorolac on postoperative analgesia and ventilatory function after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76: 1061-6.
- 22) Dahl JB, Kehlet H: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-712.
- 23) Kehlet H, Dahl JB: The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain management. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.

- 24) Code W: NSAIDS and balanced analgesia [Editorial]. *Can J Anaesth* 1993; 40: 401-5.
- 25) 백선기, 한영진, 최 훈: 수술 통증에 대한 Morphine, Ketorolac, Droperidol의 혼합정주에 의한 균형진통의 효과. *대한마취과학회지* 1994; 64: 518-20.
- 26) Moote C: Efficacy of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44(Suppl. 5): 14-30.
- 27) Power I, Noble DW, Douglas E, Spence AA: Comparison of IM ketorolac tromethamine and morphine sulphate for pain relief after cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1990; 65: 448-55.
- 28) Tigerstedt I, Tammisto T, Neuvonen PJ: The efficacy of intravenous indomethacin in prevention of postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 535-40.
- 29) Twersky RS, Lebovits A, Williams C, Sexton TR: Ketorolac versus fentanyl for postoperative pain management in outpatients. *Clin J Pain* 1995; 11: 127-33.
- 30) Perttunen K, Kalso E, Heinonen J, Salo J: IV dicyclufenac in post-thoracotomy pain. *Br J Anaesth* 1992; 68: 474-80.
- 31) Kenny GN, McArdle CS, Aitken HH: Parenteral ketorolac: opiate-sparing effect and lack of cardiorespiratory depression in the perioperative patient. *Pharmacotherapy* 1990; 10: 127-31S.
- 32) Blackburn A, Stevens JD, Wheatley RG, Madej TH, Hunter D: Balanced analgesia with intravenous ketorolac and patient-controlled morphine following lower abdominal surgery. *Clin J Anesth* 1995; 7: 103-108.
- 33) Etches RC, Warriner B, Badner N, Buckley DN, Beattie WS, Chan VWS, et al: Continuous intravenous administration of ketorolac reduces pain and morphine consumption after total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1995; 81: 1175-80
- 34) Palazzo MG, Strunin L: Anesthesia and emesis: I. Etiology. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 178-87.
- 35) Buckley MM, Brogden RN: Ketorolac: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86-109.