

복식 전자궁 절제술 후 통증자가조절을 통하여 Ketorolac과 함께 투여한 Butorphanol과 Nalbuphine의 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실 및 ¹산부인과학교실

김 동 희 · 박 충 학¹

= Abstract =

A Effectiveness of Butorphanol and Nalbuphine as Utilized with Ketorolac in Patient Controlled Analgesia after Total Abdominal Hysterectomy

Dong Hee Kim, M.D. and Choong Hak Park, M.D.¹

Department of Anesthesiology and ¹Obstetrics and Gynecology
College of Medicine, Dankook University, Cheon An, Korea

Background: This study was designed to know the dose requirement, analgesic efficacy and side effects of butorphanol and nalbuphine when administered with ketorolac by patient controlled analgesia (PCA) after total abdominal hysterectomy.

Methods: Forty women who underwent total abdominal hysterectomy received ketorolac (bolus dose 2.4 mg, lockout interval 10 min) with either butorphanol (bolus dose 0.1 mg) or nalbuphine (bolus dose 1 mg) using PCA pump postoperatively.

Results: Total amounts of 48 hr consumption were 8.7 mg (butorphanol) and 61.5 mg (nalbuphine). There were no significant differences between two groups in total ketorolac infusion doses, VAS score and side effects.

Conclusions: Both butorphanol and nalbuphine were useful for PCA for postoperative pain control. We may suggest that ketorolac 180 mg with butorphanol 9 mg or nalbuphine 70 mg would be useful for 48 hr postoperative pain control.

Key Words: Analgesia: patient-controlled; postoperative. Analgesics: butorphanol; nalbuphine; ketorolac.

서 론

Butorphanol과 nalbuphine은 모르핀 수용체에 대한 촉진-길항 혼합제제로 이중 butorphanol은 mu 수용체에 약한 길항작용과 kappa 수용체에 대한 부분적인 촉진작용 및 sigma 수용체 촉진작용을 가지고,¹⁾ nalbuphine 또한 강한 kappa 및 sigma 수용체 촉진 및

약한 mu 수용체 길항작용을 가져,²⁾ 두 약제 모두 심한 호흡저하나 도취감 등의 부작용 발생 없이 진통, 진정작용을 나타낸다.³⁾ 본 연구는 술후 통증치료시 아편양 제제의 투여량을 감소시킬 수 있는 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal antiinflammatory drug: NSAID) ketorolac을 butorphanol 또는 nalbuphine과 함께 통증 자가 조절 장치(patient controlled analgesia pump: PCA pump)를 통하여 투여하여, 술후 통증치료에 적절한 butorphanol과 nalbuphine의 투여 용량을 알아보고, 진통효과 및 부작용 등을 비교

*본 연구는 단국대학교 대학 연구비에 의해 수행되었음.

관찰하여 보기 위하여 실시하였다.

대상 및 방법

동일한 산부인과 의사에 의하여 복식 전자궁 적출술을 받는 ASA 1, 2, 체중 50 kg 이상, 25~60세 여자환자 40명을 대상으로, 수술전 본 연구의 방법과 취지를 설명하고 동의의 받은 후, 전처치 없이 수술장에 오도록 하였다.

N₂O-O₂-enflurane을 이용한 전신마취 종료 후 회복실에서 환자의 의식이 회복된 후 환자의 통증 정도를 평가하고 fentanyl 100 µg을 정주한 후, butorphanol(B군)은 butorphanol(Busphen[®], 1A)=1 mg, 1 ml) 10 mg과 ketorolac(Tarasyn[®], 1A)=30 mg, 1 ml) 240 mg, nalbuphine(N군)은 nalbuphine(Nubain[®], 1A)=10 mg, 1 ml) 100 mg과 ketorolac 240 mg을 5% 포도당 용액과 혼합하여 총 100 ml용액을 만들어 PCA pump에 연결하였다. 그 결과 PCA 용액 1 ml당 B군은 butorphanol 0.1 mg, ketorolac 2.4 mg이 포함되었고, N군은 nalbuphine 1 mg, ketorolac 2.4 mg이 포함되었다. 환자의 정맥로를 통하여 먼저 임의로 이중 2 ml를 부하량으로 투여한 후 환자가 버튼을 누를 때마다 10분의 폐쇄 간격으로 1 ml의 추가 용량이 주입되도록 하였으며, 술후 24, 48시간 투여된 총량을 기록하였다.

통증은 VAS 점수로 통증 치료 시작부터 0, 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48시간대에 기록하였고, 기타 발생된 부작용들도 모두 기록하였다.

오심, 구토가 심한 경우에는 droperidol 1.25 mg을 투여하였으며, 호흡수가 분당 8회 이하 시에는 naloxone 0.1 mg을 투여하고 본 통증 치료를 멈추도록 하였다.

본 연구의 모든 측정치는 평균±표준오차(mean±SEM)로 표기하였고, 각 데이터의 통계분석에서 나이, 체중, VAS점수 등의 비교는 unpaired t-test, 약물소모량의 비교는 Chi-Square test, 부작용 발생 빈도는 Mann-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum W test를 이용하였다. 또한 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 의의가 있다고 판정하였다.

결 과

각군 대상환자의 나이, 체중, 키, 수술시간, 마취회복 시간 등은 두 군간 유의한 차이가 없었다(Table 1).

PCA pump를 통하여 48시간 투여된 B군과 N군의 butorphanol과 nalbuphine 총량은 각각 8.7 mg, 61.5 mg이었는데(Table 2), 이들 결과를 투여용량 비교를 위하여 morphine/butorphanol/nalbuphine의 추정약효 비율을 1 : 0.2 : 1로 하여⁴⁾ morphine 동량으로 환산하면 B군 43.5 mg, N군 61.5 mg으로 환산되어 양군간 의미 있는 차이가 없었다(Table 3).

PCA pump를 통하여 butorphanol이나 nalbuphine과 함께 투여된 ketorolac의 48시간 투여량도 양군간 의미 있는 차이가 없었다(Table 4).

VAS로 나타난 통증 점수는 각성 직후 4~5정도였으나, 통증 치료 시작 후부터 3 이하로 우수한 진통 효과를 보였고, 양군간 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 1).

부작용으로는 양군 모두 졸리움 증상이 가장 많았고, 다음으로 오심, 구토, 현기증, 두통, 소양감이

Table 1. Demographic Characteristics

	Butorphanol (n=20)	Nalbuphine (n=20)
Age(year)	46.5±1.8	45.2±1.3
Weight(kg)	54.3±1.1	59.2±1.6
Height(cm)	158.2±1.4	157.0±1.3
Duration of surgery(min)	158.0±4.5	152.0±3.5
Time from end of surgery to awakening(min)	14.7±1.3	15.3±1.4

Values are mean±SEM.

No significant difference between the groups.

Table 2. Total Infusion Dose of PCA Butorphanol(mg) and Nalbuphine(mg) with Ketorolac

Time after awakening	Butorphanol(n=20)	Nalbuphine(n=20)
24h	4.6±0.1	34.3±1.6
24~48h	4.1±0.1	27.2±1.6
Total	8.7±0.2	61.5±2.7

Values are mean±SEM.

Table 3. Total Infusion Dose of PCA Butorphanol and Nalbuphine Expressed as Morphine(mg) Equivalents using the Putative Potency Ratio of 1 : 0.2 : 1(morphine : butorphanol : nalbuphine)

Time after awakening	Butorphanol(n=20)	Nalbuphine(n=20)
24h	23.3 ± 1.6	34.3 ± 1.6
24~48h	20.4 ± 1.3	27.2 ± 1.6
Total	43.5 ± 2.5	61.5 ± 2.7

Values are mean ± SEM.

There is no significant difference between the groups.

Table 4. Total Infusion Dose of PCA Ketorolac(mg)

Time after operation	Butorphanol(n=20)	Nalbuphine(n=20)
24h	99.3 ± 6.6	82.6 ± 3.9
24~48h	86.0 ± 5.3	64.9 ± 3.9
Total	185.1 ± 10.1	147.7 ± 6.5

Values are mean ± SEM.

There is no significant difference between the groups.

Table 5. Incidence of Adverse Events

	Butorphanol(%)	Nalbuphine(%)
Nausea, Vomiting	8(40)	10(50)
Drowsiness	15(75)	15(75)
Pruritus	0(0)	1(5)
Dizziness	6(30)	4(20)
Headache	4(20)	4(20)
Dyspnea	2(10)	2(10)

There is no significant difference between the groups. (n=20)

발생되었으며, 호흡곤란 증세가 양군 2명씩 있었으나 환자의 느낌뿐이었고 실제 호흡수 저하나 말초동맥산소포화도의 감소는 발생되지 않았고, PCA를 통한 약물 투여를 1시간 정도 정지시킨 후 별 다른 치료 없이 호전되었다. 이들은 그 후 계속 PCA pump를 유지하기 위하여, 다시 투여를 시작하였는데 그 후로는 모두 호흡곤란 증세가 발생되지 않았다. 통증 치료 48시간 동안 B군 2명, N군 2명이 심

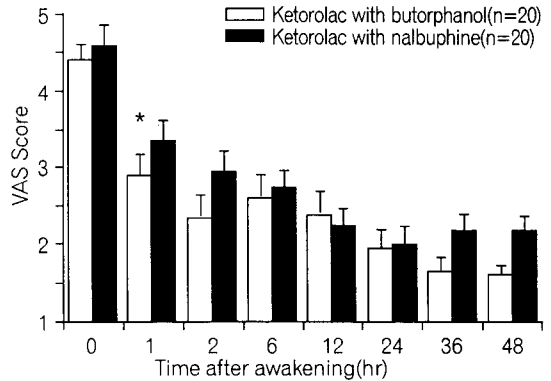


Fig. 1. Patient's assessment of pain is described as VAS pain score following time after awakening. Data are expressed as mean ± SEM. There is no significant difference between the groups.

한 오심, 구토로 droperidol 1.25 mg을 투여 받았는데, 이들은 모두 50세 이상의 환자였다. 모든 부작용 발생비율은 양군간 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 5).

고찰

Nalbuphine은 kappa 수용체와 sigma수용체에 대한 강한 촉진 작용과 mu수용체에 대한 약한 길항작용을 갖는 아편양 제제⁵⁾로, 투여량을 증가 시켜도 호흡저하 효과가 증가되지 않는 장점을 지닌다.⁶⁾ 그러나 이 약제는 진통효과에 대하여 천정효과(ceiling effect)를 갖는 단점이 있으며,⁷⁾ 졸리움과 어지러움 등의 부작용을 갖는다.⁸⁾ 그러나 pentazocine 등에 비하여는 거의 항정신학적 효과를 갖지 않는다.⁹⁾ 또한 nalbuphine은 진통작용이 morphine과 거의 비슷하며 pentazocine의 3~4배 정도이고, μ수용체 길항 작용은 pentazocine의 10배 정도로 되어 있다.¹⁰⁾ 작용발현 시간은 정맥투여후 2~3분, 근육이나 피하투여후 15분이며, 작용시간은 3~6시간이다.³⁾ 가장 흔한 부작용인 진정작용은 1/3정도에서 발생되며, 발한, 오심, 구토, 어지러움, 구강건조, 두통 등의 발생이 드물게 있다. 또한 1% 미만에서 신경질적 반응, 우울증, 울음, 혼란, 환각, 불쾌감 등의 발생이 있다.³⁾ 본 연구에서는 졸리움 증상이 75%에서 발생되었고, 오심, 구토(50%), 어지러움(20%), 두통(20%), 소양증(5%) 등의 발생이 있었다. Nalbuphine 40 mg은 술후 48시간

동안의 통증치료를 위한 지속적 정주 요법에 ketorolac 120 mg과 함께 사용할 때 fentanyl 400 μ g과 비교하여 제통효과나 부작용 면에서 의미있는 차이를 보이지 않았다.¹¹⁾ 본 연구는 PCA를 이용하였으므로 이보다 많은 용량으로 술후 48시간 동안 nalbuphine 61.5 mg, ketorolac 147.7 mg이 투여된 것으로 사료된다.

Butorphanol은 kappa수용체에 대한 촉진과 mu수용체에 대한 길항작용으로 심한 호흡저하나 도취감의 발생없이 진통 및 진정작용을 나타낸다. 또한 이 약제는 morphine에 비하여 구토증상의 발생빈도가 50% 이상 감소되기는 하나, morphine사용에 비하여 다른 커다란 잇점은 없는 것으로 되어 있다.¹²⁾ 즉, butorphanol 2 mg은 morphine 10 mg과 동일하게 수술후 환자의 호흡저하를 유발한다.¹³⁾ 또한 이러한 효과는 naloxone에 의하여 길항된다.³⁾ Butorphanol은 morphine의 3.5~7배, meperidine의 30~40배, pentazocine의 20배 정도로 강력하며, 투여 30분 후 최고 진통효과를 나타내고, 근육주사시 3~4시간 동안 작용시간을 갖는다.³⁾ 가장 흔한 부작용은 진정, 구토, 발한 등이며 1% 미만에서 두통, 어지럼증, 피로감, 정신혼란 등이 나타나고, 향정신학적 현상인 환각, 악몽, 이인증(depersonalization) 등의 보고가 있다. 아주 드물게 심혈관계나 피부과적 합병증이 생길 수도 있다.³⁾ 본 연구에서는 졸리움 증상이 75%에서 발생되어 가장 많았고, 구토(40%), 어지러움증(30%), 두통(20%) 등의 발생이 있었다. 본 연구에서는 대체로 부작용 발생빈도가 높았는데, 이는 정도가 심한 환자만을 계산하지 않고 부작용이 발생한 모든 환자를 포함시켰기 때문이다. 진통효과는 두 군 다 우수하여 양군간에 차이를 보이지 않았으나, 가끔 PCA 작동법이 제대로 숙지되지 않아 약물이 제대로 투여되지 못하여, 진통효과가 만족스럽지 못한 경우가 가끔 발생되었고, 이때는 반복적인 설명과 교육, PCA 기계 점검 등으로 문제를 해결하였다. Butorphanol은 경막외강 투여시 fentanyl에 비해서 진통효과나 부작용, 환자의 만족도에서 뒤지지 않았으며, fentanyl 100 μ g에 대한 butorphanol의 등전위용량이 1.25 mg로 나타났다.¹⁴⁾ 또한 butorphanol은 정맥투여와 경막외투여시 진통효과나 부작용 면에 커다란 차이가 나지 않는 것으로 되어있다.¹⁵⁾

Ketorolac tromethamine은 비스테로이드성 항염증

제제로 아편양 제제와 병용투여시 아편양 제제의 단독투여시보다 아편양 제제의 투여량을 감소시킬 수 있어 아편양 제제의 부작용 감소효과를 가져온다.¹⁶⁾

본 연구에서도 ketorolac을 butorphanol 또는 nalbuphine과 병용 투여하여 아편양 제제의 투여량 감소로 부작용 발생 감소를 가져올 수 있었던 것으로 사료되나, ketorolac이 투여 안된 경우를 본 연구에 포함시키지 못하여 실제적인 비교는 하지 못하였다. 또한 ketorolac이 일정량 투여되지 않고, 양군간 다르게 투여된 점은 통계학상 잘못된 점으로 인정되나, 양군간 투여량에 통계학적인 차이는 없었으므로 큰 의미는 없다고 사료된다. 실례로 본 결과는 ketorolac 동량 투여한 뒤 비교한 경우와는 그 결과에 차이가 있을 것으로 사료되고 이를 위해서는 일정량을 투여하여 PCA로 추가되는 양을 비교함이 옳았다고 본다. 그러므로 본 논문의 결과는 논문 디자인상 이러한 점을 극복하지 못하였다.

복식 전자궁 절제술 환자를 대상으로 한 ketorolac과 butorphanol 또는 nalbuphine의 PCA pump를 통한 정맥투여는 술후 통증 제거에 우수한 효과를 보였다. 술후 48시간 동안 투여된 총 약물용량은 1군 butorphanol 8.7 mg, ketorolac 185 mg, 2군 nalbuphine 61.5 mg, ketorolac 147 mg이었다.

본 연구결과 술후 48시간 동안의 통증치료를 위하여 butorphanol 사용할 때는 9 mg, nalbuphine사용 시는 70 mg을 ketorolac 180 mg과 혼합하여 PCA pump를 통하여 투여하는 것이 바람직하다고 사료된다. 다만 진통제 소모량은 환자마다 차이가 많고 이러한 차이가 PCA를 사용하게 되는 주된 이유이나 PCA pump에 어느 정도의 약의 용량을 섞어야 하는가에 대한 임상적 기준이 필요하고, PCA시 가장 먼저 생각하게 되는 것이 약용량이므로, 보편적인 용량지침을 정해보기 위하여 본 연구가 실시되었다. 또한 부작용으로 졸리움, 오심, 구토 등의 발생비율이 높으므로, 꾸준한 환자 관찰과 부작용 발생시의 신속한 처치가 필수적으로 뒤따라야 하겠다.

참 고 문 헌

- 1) Philip BK, Scott DA, Freiberg D, Gibbs RR, Hunt C, Murray E: Butorphanol compared with fentanyl in general anaesthesia for ambulatory laparoscopy. Can

- J Anaesth 1991; 38: 183-6.
- 2) Pattee CL, Penning DH: Obstetrical analgesia in a parturient with antithrombin III deficiency. *Can J Anaesth* 1993; 40: 507-9.
 - 3) Lewis JR: Evaluation of new analgesics. *JAMA* 1980; 243: 1465-7.
 - 4) Cherny NI: Opioid analgesics. Comparative features and prescribing guidelines. *Drug* 1996; 51: 713-37.
 - 5) Shnider SM, Levinson G: Anesthesia for obstetrics. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins. 1993, pp 115-33.
 - 6) Podlas J, Breland BD: Patient-controlled analgesia with nalbuphine during labor. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 202-4.
 - 7) Romagnoli A, Keats AS: Ceiling effect for respiratory depression by nalbuphine. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 478-85.
 - 8) Wilson SJ, Errick JK, Balkon J: Pharmacokinetics of nalbuphine during parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 340-4.
 - 9) Spielman FJ: Systemic analgesics during labor. *Clin Obstet Gynecol* 1987; 30: 495-503.
 - 10) Jasinski DR: Human pharmacology of narcotic antagonist. *Br J Clin Pharmacol* 197; 7(suppl 3): 287-90.
 - 11) 이재상, 정영표, 이강창, 김태요: 제왕절제술 환자에서 fentanyl-ketorolac-droperidol과 nalbuphine-ketorolac-droperidol의 술후 진통효과 비교. *대한통증학회지* 1995; 8: 251-6.
 - 12) Splinter WM, O'Brien HV, Komocar L: Butorphanol: an opioid for day-care paediatric surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42: 483-5.
 - 13) Mitchell RWD, Smith G: The control of acute post-operative pain. *Br J Anaesth* 1989; 63: 147-58.
 - 14) 김동희, 김태진, 박남훈: 제왕절개술후 경막외 통증자가 조절을 통하여 bupivacaine과 함께 투여한 butorphanol과 fentanyl의 비교. *대한마취과학회지* 1998; 34: 126-31.
 - 15) Camann WR, Loferski BL, Fanciulle GJ, Stone ML, Datta S: Does epidural administration of butorphanol offer any clinical advantage over the intravenous route? *Anesthesiology* 1992; 76: 216-20.
 - 16) 이광수, 이강창, 송윤강, 김태요, 윤재승: Morphine과 morphine-ketorolac tromethamine의 지속적 정주에 의한 술후 통증 치료 효과 비교. *대한통증학회지* 1995; 8: 37-42.