

## 술후 제통에 사용된 Piroxicam 첨포의 선행진통효과

광주기독병원 마취과

국은영 · 안용미 · 이 철 · 박천희 · 이철승 · 김 원 태

= Abstract =

### Efficacy of Transdermal Piroxicam as Preemptive Analgesia

Eun Young Kook, M.D., Yong Mi An, M.D., Cheol Lee, M.D., Cheon Hee Park, M.D.  
Cheol Seung Lee, M.D. and Won Tae Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Kwangju Christian Hospital, Kwangju, Korea

**Background:** Preemptive analgesia has been suggested recently as an another technique of post-operative pain control. Combination of low dose opioid and NSAIDs was used to lessen systemic opioid side effect, however, the use of NSAIDs may hinder their side effects in perioperative period. The local application of small dose at the target site can be effective without systemic effect. The aim of this study is evaluating the additive effect and side effect of transdermal piroxicam as preemptive adjuvant to intravenous nalbuphine on pain relief after major abdominal surgery.

**Methods:** We reviewed the records of patients received piroxicam patch for preemptive analgesia before operation and compared it with control group. Two sheets of piroxicam patch to the skin incision site for 12 hours before operation were attached (Group 1, n=20) and no patch were applied (Group 2, n=20). Both groups were received nalbuphine continuously after operation using two days infuser (2 ml/hr) containing 80 mg (96 ml). Pain is evaluated by VAS score at each time; 30 min, 1, 6, 12, 24, 36, 48 hours after operation and side effects of NSAIDs were observed for 3days postoperatively.

**Results:** There was no significant VAS score difference between two groups following time in progress. And no significant side effect was noted in both groups, either.

**Conclusion:** There is no preemptive or synergistic analgesic effect of piroxicam patch attached at planned operation site before operation.

---

**Key Words:** Analgesics: nalbuphine, piroxicam. Anesthetic technique: transdermal, intravenous. Pain: preemptive, postoperative.

### 서 론

수술후 제통을 위하여 여러 가지 방법들이 시도되

---

책임저자 : 이 철, 광주광역시 남구 양립동 264번지  
광주기독병원 마취과, 우편번호: 503-715  
Tel: 062-650-5150, Fax: 062-671-7447  
E-mail: kched@nownuri.net

고 있으나 한가지 약물이나 한가지 방법으로 부작용 없이 통증을 완전히 제거할 수는 없다.<sup>1)</sup> 최근에 술 후 통증치료의 다른 하나의 방법으로 제시되는 선행 진통법은 Dahl과 Kehlet에<sup>2)</sup> 의해 그 기본 신경생리와 중요성이 강조되나 술 후 진통효과에는 여러 가지 논란이 많이 있다. 선행진통 약물의 하나로 사용되는 비스테로이드성 소염제(nonsteroidal anti-inflammatory drug: NSAID)는 수술부위로부터 prostaglandin

의 유리와 합성을 억제하여 조직손상후 기계적 혹은 화학적 자극에 의한 유해수용체의 prostaglandin매개 성 감작을 감소시킨다. 강력한 소염작용으로 골관절염, 류마티스성 관절염, 건초염 등에 쓰이는 piroxicam 경구투여시 진통효과와 항염증효과를 보이는 혈장농도와 실제 관절염 치료시 혈장농도와의 치료 효과 관계는 명확하지 않은 것으로 보고되고 있고<sup>3)</sup> 특히, 적은 용량을 비침습적으로 국소에 적용함으로써 전신적인 효과없이 표적기관(target organ)에 유효한 농도를 유지시켜 진통효과를 거둘 수 있다고 한다.<sup>4)</sup>

따라서 본 연구는 경구투여시 초래되는 위장관의 부작용을 극소화하고, 비교적 일정하게 혈중농도를 유지할 수 있을 뿐 아니라 지속적인 효과, 투여 및 사용의 편리성, 높은 환자의 선호도 및 순응도의 장점을 지닌 piroxicam 경피투과성소염제를 선행진통제로 이용하여 술후 그 효과에 대하여 고찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

1997년부터 1998년까지 부인과영역의 하복부수술(복식전자궁절제술, 질식전자궁절제술)을 시행받고 술후 통증치료를 원하는 환자들 중 단순방사선검사, 심전도, 생화학적혈청검사, 혈액검사, 뇨검사 등에서 정상소견을 보이고 이학적소견상 심폐질환, 근골격계질환이 없고 정신과적 이상이 없으며 미국마취과학회 신체상태분류 1, 2등급에 속하는 환자 40명을 대상으로 하였으며 혈액응고장애, 위궤양의 전력, NSAIDs에 대한 과민성, lithium과 steroid를 투여받고 있는 환자는 제외시키고 본 연구의 목적과 방법에 대하여 설명한 후 동의서를 받아서 시행하였다. 정례수술을 받는 환자를 무작위로 2군으로 나누어 두 군에서 각각 전처치제로 midazolam 0.04 mg/kg을 근주하였고 제1군에서는 마취전 방문하여 수술 12시간 전에 piroxicam 첨포(TRAST®, SK제약, 대한민국) 2매(1매당 piroxicam 48 mg)를 수술절개 부위가 되는 위치에 부착하고 수술실에서 수술부위 소독 전에 탈착하였고 제2군에서는 첨포를 부착하지 않았다.

마취유도는 두군 모두에 thiopental 5 mg/kg, succinylcholine 1 mg/kg을 정주한 후 기관내 삽관을 하였고 마취유지는 O<sub>2</sub> (2 L/min), N<sub>2</sub>O (2 L/min)와 1~2 vol% enflurane으로 하였고 복막봉합시 nalbuphine

0.15 mg/kg를 초회량으로 정맥내로 투여한 후 nalbuphine 80 mg과 생리적식염수를 섞은 총용량 96 ml를 지속적주입기(2 ml/hour, Two day infusor®, Baxter healthcare cooperation, USA)를 이용하여 정주하였다. 술후 30 min, 1, 6, 12, 24, 36, 48 hr에 투여약물을 모르는 전공의가 10 cm의 visual analogue scale (VAS) 점수로 통증정도를 조사하였다.

Nalbuphine 부작용에 관한 조사로 술후 2시간동안은 활력정후를 15분 간격으로 측정하였고 그 후 2시간은 30분 간격으로 측정하였으며 그 이후는 6시간 간격으로 측정하였다. 호흡억제(산소포화도<90%, 호흡수<10회/분)를 측정하기 위해 산소포화도를 2시간동안 감시하였으며 오심 및 구역, 소양증, 뇨저류가 있는가를 12시간마다 확인을 하였다. 그리고 술후 2일째 출혈시간, 응고시간을 측정하였고 BUN, creatinine을 통하여 신장기능을, 문진을 통하여 소화기판의 이상을 확인하였다. 또한 첨포의 피부자극으로 인한 홍반과 부종의 평가는 피부자극성 Draize-FMSA (Federal Hazardous Substance Act) Scoring 산출방법을 사용하였다. 각군과의 비교는 unpaired t-test로, 시간대별 VAS점수는 Mann-Whitney U-test로 하였으며 각 군간의 부작용의 비교는  $\chi^2$ -test로 하였고 p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 받아들였다. 통계값은 평균±표준편차로 표시하였다.

## 결 과

대상환자의 연령, 체중, 수술시간 등은 두군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(Table 1), 수술후

Table 1. Dermographic Data

	Group 1	Group 2
Age (year)	45.4±6.6	45.1±5.1
Body weight (kg)	63.2±5.1	62.1±4.7
Operation time (min)	171±32.0	173±47.1
Type of operation (number of patients)		
Total abdominal hysterectomy	18	17
Vaginal hysterectomy	2	3

All values are mean±SD except type of operation.

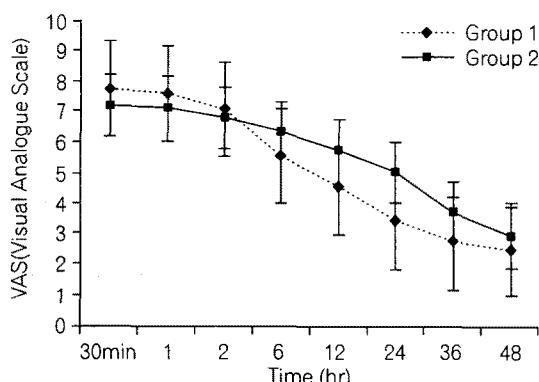


Fig. 1. The change of visual analogue scale (VAS) between group 1 and 2 according time after operation. Values are mean  $\pm$  SD. There is no significant difference between two groups.

30 min, 1, 6, 12, 24, 36, 48 hr에 통증정도를 평가한 VAS점수도 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다(Fig. 1). 수술 후 통증 치료기간 중 나타난 부작용 중 호흡억제, 저혈압을 보인 경우는 두군 모두에서 없었으나 오심 및 소양증의 경우 두군에서 1명씩 있었으며 진정정도는 1군에서 2명, 2군에서 1명이 경도의 진정소견을 나타내었고, 1군에서 1명이 경미한 국소소양증을 동반한 홍반을 호소하였으며 그외는 전신적인 부작용이나 소화기계통의 부작용을 호소한 환자는 없었다(Table 2).

## 고 찰

오늘날의 마취에는 수술의 적절한 환경조건 제공과 회복 촉진을 위해 약물을 균형 있게 배합하여 사용하고 있으며 술후 통증조절을 위해 마약의 비경구적인 투여방법이 주로 이용되나,<sup>5)</sup> 호흡억제와 위배출(gastric emptying)의 지연 및 부적절한 용량으로 인한 부작용이 나타날 수 있다. 따라서 마약은 더 이상 진통을 위한 유일한 약물이 아니며 수술 전후에 국소마취제나 비스테로이드성 소염제를 병용하여 사용함으로써 부가적이고 상승적인 진통작용을 얻을 수 있다.<sup>2)</sup> 특히 진통제의 예방적 투여는 유해한 자극이 들어오는 것을 감소시키어 중추신경계의 과흥분 상태 "Wind-Up"을 최소화시킬 수 있다. 여러 연구<sup>6,7)</sup>에서 비스테로이드성 소염제는 복부나 정형외과 수

Table 2. Incidence of Side Effects

Variables	Group 1	Group 2
Respiratory depression	0 (0%)	0 (0%)
Sedation	2 (10%)	1 (5%)
Ptuitus	1 (5%)	1 (5%)
Nausea/vomiting	1 (5%)	1 (5%)
Erythema	1 (5%)	0 (0%)
Gastrointestinal symptom by NSAIDs	0 (0%)	0 (0%)

All values are expressed as numbers of patients.

술후의 통증 조절에 좋은 효과를 나타내고 있어 진통제로써 유용한 약물이 된다. 마약은 중추신경에 있는 마약수용체에 작용하여 통증전달 경로를 차단 하며 비스테로이드성 소염제는 주로 말초에 작용하여 조직손상에 따른 prostaglandin의 합성을 억제함으로써 통증이 시작되는 것을 막는다. 약물을 혼합 투여하는 목적은 마약 사용량을 감소시킨다기보다는 술후 진통을 억제하는데 부가적이며 상승적인 작용을 얻는데 목적을 두어야 하며 이상적으로 조합된 약물들은 서로의 용량을 감소시키며 그에 따른 부작용 또한 감소시켜야 한다.

비교적 최근에 소개되어 끌관절염, 류마티스성 관절염, 건초염 등 급만성 통통성 질환의 치료제로서 주로 사용되는 비스테로이드성 소염제중의 하나인 piroxicam은 oxicam 군에 속하는 enolic acid로 경구로 투여시 급속하게 흡수되어 2시간 이내에 진통작용을 나타내며 반감기가 38~45시간으로 긴 효과를 나타낸다.<sup>8)</sup> 따라서 1일 1회 투여로 효과를 나타내지만 경구투여시 위장장애, 소화성 궤양 등의 부작용을 초래할 수 있고 그 부작용 때문에 약물투여를 중단해야 하는 경우도 있다.

Piroxicam의 진통효과는 indomethacin보다 약간 적으나 naproxen, fenoprofen, tolmetin phenylbutazone 또는 aspirin보다 훨씬 강하며 항염작용은 aspirin의 200 배, indomethacin의 30배에 이른다.<sup>9)</sup> 약물의 긴 반감기를 이용하여 Hutchison 등은 치과수술 후 통증에,<sup>10)</sup> Serpell과 Tomson은 전고관절치환술 후의 통증을 술전에 piroxicam을 경구 투여하여 술 후에 투여하는 진통제 용량을 줄일 수 있었다고 보고하였다.<sup>6)</sup> 또한 술 후 통증치료를 위해 술 전 경구 투여한 piroxicam

20 mg과 40 mg은 codeine 60 mg과 aspirin 648 mg을 각각 경구 투여한 경우보다 진통효과가 우수하며 그 효과도 오래간다고 하였다.<sup>7)</sup>

Piroxicam 20 mg 경구투여시 진통효과와 항염증효과를 보이는 혈장농도는 2 ug/ml과 5 ug/ml 이상으로 보고되었으나 실제 관절염 치료시 혈장농도와 치료효과의 관계는 명확하지 않은 것으로 보고되고 있다.<sup>3)</sup> 특히 관절염환자의 활액조직내 농도는 매우 낮으며 치료효과와 상관이 없다는 보고<sup>11)</sup>가 있으며 일반적으로는 20 mg 이상 경구 반복투여시 활액내 농도가 3~5 ug/ml로 보고되고 있다.<sup>12)</sup> 박찬웅 등<sup>13)</sup>은 piroxicam 첨포 2매를 72시간 부착한 후 전신순환으로 인한 약물연구에서 폐취 1매당  $5.14 \pm 2.83$  mg으로 약 10.16%의 흡수율을 보였으며 평균혈장농도가 약 100 ng/ml (1매당 50 ng/ml) 정도로 유지되고 평균 최고 혈장농도는  $208 \pm 107$  ng/ml로 24시간에서 72시간사이에서 도달한다고 하였다. 혈장농도와 진통효과 및 항염증효과 사이의 관계는 명확하지 않다고 하나<sup>11)</sup> 본 연구에서 투여한 piroxicam첨포의 흡수율은 진통효과 및 항염증효과를 보이는 혈장농도의 1/300 혹은 1/500로 상당한 차이를 보이고 있다.

본 연구에서 저자들은 첨포부착부위의 정확한 조직내의 piroxicam 약물농도를 측정할 수는 없었지만 첨포의 국소조직내 농도가 전신 순환 도달 전에 염증이나 통증 치료에 이용되고 혈중농도보다 비교적 더 높은 농도로 부착부위 주변 국소조직에 존재하여 진통효과를 나타내리라고 기대하였으나 두군간에 진통효과에는 유의한 차이가 없었다. 이는 Ben-David 등<sup>14)</sup>이 ketorolac을 단독으로 혹은 국소마취제와 병용하여 국소침윤시킴으로 ketorolac 근주보다 월등한 진통효과를 얻었다는 보고와 Morisaki 등<sup>15)</sup>의 수술부위에 lidocaine을 국소침윤시켜 수술 후 진통시간이 연장되었다는 연구와 차이가 있다. 그러나 국소마취제나 마약을 이용한 수술전후의 침윤진통방법이 통증점수나 술후 마약요구량에 아무런 영향을 미치지 못한다는 보고도 있다.<sup>16,17)</sup>

본 연구도 편도선 절제술 후에 소량의 비스테로이드성 소염제인 tenoxicam의 편도주위 국소침윤이 진통작용이 없다는 보고<sup>18)</sup>와 일치하는데 이렇게 진통작용이 나타나지 못한 이유는 첫째, 전신적으로 흡수되어 진통작용을 나타내는 용량(경구투여시 20~40 mg)보다 매우 적은 용량이 사용되어 유효한 혈

중농도 및 조직농도에 이르지 못하였을 가능성, 둘째, bupivacaine<sup>19)</sup> 혹은 lidocaine<sup>20)</sup>을 편도에 술전에 침윤시켜 진통효과나 마약요구량을 줄일 수 없었던 보고와 마찬가지로 본 연구에서도 첨포를 수술시 탈착시키고 부착부위 잔류약물을 수술 소독약으로 세척시킴(washout)으로써 효과적인 진통작용을 얻을 수 없었을 가능성,셋째, 비스테로이드성 소염제의 중추진통작용이<sup>21)</sup> 주작용이어서 경피흡수제의 부착이 효과적인 진통작용을 얻지 못할 가능성 등으로 설명될 수 있다.

Piroxicam 첨포부착부위의 밀봉으로 인한 피부자극으로 부작용이 생길 수 있으나 본 연구에서는 patch를 부착한 20명의 환자중 2명에서 경미한 국소소양증을 동반한 홍반현상이 수술부위에 발생하였으나 수술에 장애를 초래하는 상태는 아니었으며 이러한 홍반 및 소양증은 nalbuphine에 의한 전신적인 효과라기보다는 첨포의 국소적인 피부자극현상이라고 생각하였고 그 외에 NSAIDs로 인한 위장장애나 전신적인 부작용을 호소하는 환자는 없었다.

결론적으로 위장관장애가 있는 약물, 위장관에서 흡수되기 어려운 약물, 그리고 위장관에서 분해되는 약물 및 간대사를 받는 약물 등을 기존제형보다 효과적으로 생체이용률을 높일 수 있도록 피부를 통하여 체내에 전달하는 첨포제제로 만들어진 piroxicam 첨포제는 전신적으로 흡수될 뿐만 아니라 부착한 국소부위에 고농도로 존재하여 골관절염 및 급만성동통성질환에 효과적으로 이용되기도 하지만 본 연구에서 수술 전에 부착하여 선행진통제로서는 진통효과를 기대할 수는 없었다.

## 참 고 문 헌

- 1) Kehlet H: Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189-95.
- 2) Dahl JB, Kehlet H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. Br J Anaesth 1993; 70: 434-9.
- 3) Pitts NE: Efficacy and safety of piroxicam. Am J Med 1982; 72: 77-87.
- 4) White S: Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the treatment of inflammatory musculoskeletal disorders. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1991; 43: 209-22.

- 5) Peakhouse J, Lambrechts W, Simpson BRJ: The incidence of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1961; 56: 345-53.
- 6) Serpell MG, Thomson MF: Comparison of piroxicam with placebo in the management of pain after total hip replacement. *Br J Anaesth* 1989; 63: 354-6.
- 7) Sunshine A, Roure C, Colon A, Olson NZ, Gonzelez L, Siegel C, et al: Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment of postoperative pain. *Am J Med* 1988; 84 (Suppl 5A): 16-22.
- 8) Hobbs DC, Twomey TM: Piroxicam pharmacokinetics in man: aspirin and antacid interaction studies. *J Clin Pharmacol* 1979; 19: 270-81.
- 9) McEvoy GK: AHFS 98 DRUG information. 40th ed. Bethesda, American Society of Health-system Pharmacists. 1998, pp1660-3.
- 10) Hutchison GL, Crofts SL, Gray IG: Preoperative piroxicam for postoperative analgesia in dental surgery. *Br J Anaesth* 1990; 65: 500-3.
- 11) Julkunen H, Michelsson JE, Mattila MJ: Pain relief in relation to tissue piroxicam concentrations in hip osteoarthritis. *Ann Clin Res* 1983; 15: 99-103.
- 12) Kurowski M, Dunky A: Transsynovial kinetics of piroxicam in patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 401-6.
- 13) 박찬웅, 은희철, 장인진: Piroxicam 패취(TRAST<sup>®</sup>)의 약물 흡수, 동태 및 피부 자극성에 대한 검토 시험. *임상약리학회지* 1995; 3: 214-21.
- 14) Ben-David B, Katz E, Gaitini L, Goldik Z: Comparison of i.m. and local infiltration of ketorolac with and without local anaesthetic. *Br J Anaesth* 1995; 75: 409-12.
- 15) Morisaki H, Masuda J, Fukushima K, Iwao Y, Suzuki K, Matsushima M: Wound infiltration with lidocaine prolongs postoperative analgesia after haemorrhoidectomy with spinal anaesthesia. *Can J Anaesth* 1996; 43: 914-8.
- 16) Dierking GW, Dahl JB, Kanstrup J, Dahl A, Kehlet H: Effect of pre-vs postoperative inguinal field block on postoperative pain after herniorrhaphy. *Br J Anaesth* 1992; 68: 344-8.
- 17) Dahl JB, Hansen BL, Hjortsø NC, Erichsen CJ, Møiniche S, Kehlet H: Influence of timing on the effect of continuous extradural analgesia with bupivacaine and morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1992; 69: 4-8.
- 18) Knudsen KE, Brofeldt S, Mikkelsen S, Bille M, Brennum J, Dahl JB: Peritonsillar infiltration with low-dose tenoxicam after tonsillectomy. *Br J Anaesth* 1995; 75: 286-8.
- 19) Broadman LM, Patel RI, Feldman BA, Sellman GL, Milmoe GH, Camilon F: The effects of peritonsillar infiltration on the reduction of intraoperative blood loss and post-tonsillectomy pain in children. *Laryngoscope* 1989; 99: 578-81.
- 20) Agren K, Engquist S, Danneman A, Feychtung B: Local versus general anaesthesia in tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1989; 14: 97-100.
- 21) Malmberg AB, Yaksh TL: Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibitor. *Science* 1992; 257: 1276-9.