

자궁적출술 후 통증관리를 위하여 투여된 Butorphanol과 Ketoprofen의 효과 및 안전성에 관한 비교연구

보라매병원 마취과, ¹서울대학교 의과대학 마취과학교실

임 영 진 · 이 상 철¹

= Abstract =

The Comparative Study of Butorphanol Versus Ketoprofen: Effect and Safety in Postoperative Pain Control after Hysterectomy

Young Jin Lim, M.D. and Sang Chul Lee, M.D.¹

Department of Anesthesiology, Seoul Municipal Boramae Hospital, Seoul, Korea

¹Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: In view of the safety and effectiveness of butorphanol as a postoperative analgesic, we designed to compare its activity and side effects with those of ketoprofen, when administered intramuscularly.

Methods: Ninety four patients, scheduled for elective total abdominal hysterectomy, received either ketoprofen 100 mg (ketoprofen group) or butorphanol 2 mg (butorphanol group) intramuscularly after surgery. For the first six hours after injection of butorphanol or ketoprofen, the patients were asked to reevaluate the intensity of pain, using numeric rating scale (NRS) and pain score. If the pain score was above 2, supplemental ketoprofen was administered IM. Incidence of side effects were also checked.

Results: Butorphanol group showed lower NRS and pain score for the first four hours compared to ketoprofen group, but the incidence of drowsiness was higher in butorphanol group. There were no significant difference in the incidence of other side effects such as nausea and dizziness. In both group, there were neither respiratory depression nor pruritus.

Conclusions: Butorphanol gave better relief of postoperative pain compared to ketoprofen. Butorphanol might be a useful drug for postoperative analgesia after hysterectomy with minor side effects.

Key Words: Analgesics: ketoprofen; butorphanol. Pain: postoperative.

서 론

수술 후 통증은 수술 부위에 따라 수술 후 호흡 기능의 저하나 교감신경의 자극에 의한 심혈관계의

변화, 내분비계의 변화를 발생시켜, 환자에게 고통과 합병증을 야기시킬 뿐만 아니라 환자의 회복을 지연시키므로 적절한 통증관리가 필요한 것으로 받아들여지고 있다.¹⁾

기존의 마약성 진통제들은 진통효과는 우수하나 그와 함께 호흡억제, 오심, 구토, 졸음, 소양증, 혈압 저하 등의 부작용이 동반됨으로써 수술 후 환자에게 투여하는데 세심한 관찰이 필요하였다. Butorpha-

1996년도 서울대학교병원 임상연구비 지원에 의한 것임 (위탁임상연구 06-96-018).

anol은 아편양 수용체중 κ -수용체와 σ -수용체에 작용하면서 μ -수용체에 대해서는 약한 길항작용을 보이는 agonist-antagonist로서, 일반 마약성 진통제와 효과는 비슷하면서 부작용 및 남용, 독성이 적어 수술 후 통증관리제로서 안전하게 사용될 수 있는 약제로 알려져 있다. Butorphanol은 1980년대 초에 개발된 이후 수술 후 통증관리를 위한 정주 및 근육, 경막외강 투여 약제로 안전하게 사용되어 왔으며, 수술 전처치제, 유도마취제, 혹은 타약제와 병용하여 마취유지제로도 쓸 수 있어 폭넓은 영역에 이용되어 왔다.^{1,2)}

하지만 국내에서는 이 약제의 효과와 안전성을 기존의 진통제와 비교 분석한 임상연구가 아직 상당히 미흡한 실정이다. 따라서 본 연구에서는 butorphanol과 비스테로이드성 항소염제인 ketoprofen을 각각 근육한 후 진통효과와 합병증의 발생빈도를 서로 비교하여 butorphanol의 진통효과와 안전성에 관한 지표를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

서울대학교병원과 보라매병원에 입원하여 전신마취 하에 복식자궁전적출술(total abdominal hysterectomy)을 받기로 예정되어 있는 미국마취과학회 신체등급 분류상 전신상태 1 및 2에 해당하는 여자환자 94명을 대상으로 하여 환자의 동의를 얻은 후 본 연구를 시행하였으며, 60세 이상의 고령 환자나 정신적 결함이 있는 경우, 아편양 제제에 대한 탐닉의 과거력이 있거나 약제에 대한 과민반응의 과거력이 있는 경우, 심장 및 폐, 신장 질환이 있는 경우는 대상에서 제외하였다.

마취 전처치 없이 수술장에서 thiopental sodium 4~5 mg/kg로 마취를 유도하고 vecuronium bromide 1.5~2 mg/kg를 투여한 후 기관내삽관을 시행하였으며 50% N₂O와 0.5~2% enflurane으로 마취를 유지하였다. 수술 중 마약성 진통제는 투여하지 않았다. 회복실에서 환자의 의식이 완전히 회복되었음을 확인하고 수치통증등급(numerical rating scale: NRS) 및 통증점수(pain score)를 사용하여 통증정도를 측정하였다. 수술시간, 마취 회복시간은 양 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

NRS는 통증이 전혀 없는 경우를 0으로, 상상할 수

Table 1. Patient Demographics and Anesthetic Procedures

	Ketoprofen	Butorphanol
Patients(n)	48	46
Age(yr)	42.9±8.2	44.1±7.7
Weight(kg)	59.1±9.2	58.6±9.1
Height(cm)	157.8±5.1	157.2±5.5
Duration of surgery(min)	143.7±11.9	147.2±10.6
Time from end of surgery to awakening(min)	23.7±9.7	26.1±10.0

Values are counts or mean±SD.

There were no significant difference between two groups.

있는 최대의 통증을 10으로 측정하였으며, 수술전 환자방문을 통하여 측정방법에 대한 자세한 설명을 하고 객관성을 기하기 위하여 약물주입에 참여하지 않은 마취과 의사가 동일한 내용의 질문을 환자에게 한 후 현재의 통증정도를 표시하도록 하였다. 통증점수는 전혀 아프지 않은 경우를 0점, 조금 아픈 경우를 1점, 상당히 아픈 경우를 2점, 죽을 지경으로 아픈 경우를 3점으로 하여, 2점 이상인 경우에 회복실 및 병실에서 진통제를 투여하였고 각성 후 회복실에서 1시간 이상 관찰하여도 1점 이하인 경우에는 연구대상에서 제외하였다.

무작위로 대상환자를 두 군으로 나누어 butorphanol tartrate(biforal[®], 경동제약) 2 mg(butorphanol 군)또는 ketoprofen(ketoprofen[®], 아주약품) 100 mg(ketoprofen 군)을 회복실에서 환자에게 일회 근육주였으며, 이 두 약제를 투여한 뒤에 환자가 진통제를 필요로 할 경우 ketoprofen 50 mg을 추가로 근육하였다. 통증정도를 ketoprofen 또는 butorphanol 투여 직전 및 투여 후 30분, 1, 2, 3, 4, 5, 6시간에 측정하였고 처음 1시간은 회복실에서, 그 후에는 병실을 방문하여 관찰하였다. 동시에 혈압과 맥박수를 측정하였고, 오심 및 구토, 소양증, 호흡저하(분당 8회 이하) 등의 부작용에 대하여 그 정도를 부작용이 없는 경우는 0점, 부작용에 대하여 치료가 필요없고 참을 수 있는 정도를 1점, 치료를 필요로 하고 치료가 효과적인 경우를 2점, 치료가 필요하나 치료에도 반응하지 않는 경우를 3점으로 구분하여 기록하였다. 그 외 부작용으로 졸음, 어지러움, 구갈 등의 발생 유무를 기록하였다.

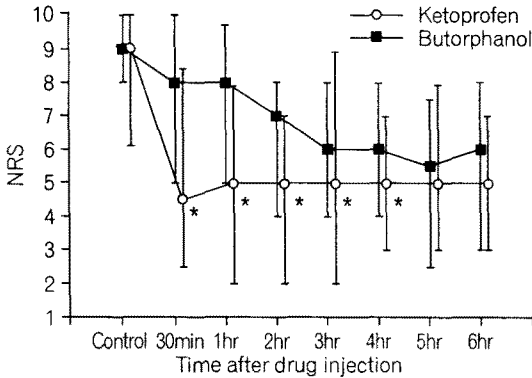


Fig. 1. Pain intensities during the first six hours after injection of ketoprofen or butorphanol. Patient's assessment of pain is described as numeric rating scale(NRS); 0=none to 10=severe pain. Values are presented as median, lower 10%, and upper 10%. control: immediately before injection of the analgesics. * $P < 0.05$ compared to ketoprofen group.

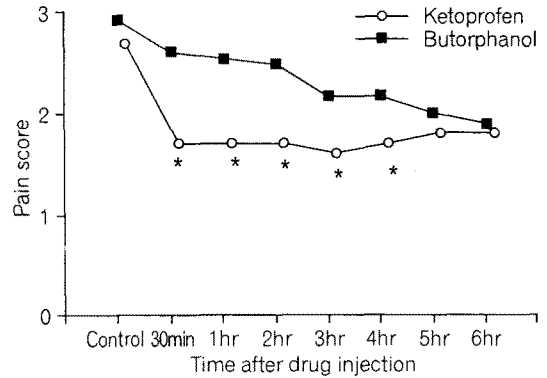


Fig. 2. Pain score during the first six hours after injection of ketoprofen or butorphanol; 0=no pain to 3=severe pain. Values are presented as median. control: immediately before injection of the analgesics. * $P < 0.05$ compared to ketoprofen group.

군 간 통계분석은 연속변수인 경우 Student's t-test 를 이용하였으며, NRS는 Mann-Whitney rank sum test, 부작용의 빈도는 ridit 분석법 및 chi-square test 를 이용하여 검정하였다. $P < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

NRS의 경우 ketoprofen 군에 비해 butorphanol 군 이 약제 투여 후 4시간까지 유의하게 낮았으나 5시간 이후에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며(Fig. 1), 통증점수도 NRS와 유사한 양상을 보였다(Fig. 2).

초기 진통제로 butorphanol 2 mg 또는 ketoprofen 100 mg을 투여한 후 추가로 환자가 진통제를 요구 할 때까지 소요된 시간은 ketoprofen 군이 154.4분± 67.7분(평균±표준편차), butorphanol 군이 166.4분± 93.4분으로 통계적으로 유의한 차이가 없었으며, 6 시간 내에 추가로 진통제를 1회 이상 요구한 환자 도 ketoprofen 군이 81.3%, butorphanol 군이 82.6%로 차이가 없었다.

약제 투여 후 6시간동안 측정된 혈압과 맥박수는 butorphanol 투여 군과 ketoprofen 투여 군간에 차이가 없었다. 양군 모두에서 호흡저하(분당 8회 이하)

Table 2. Incidence of Side Effects

	Ketoprofen (n=48)	Butorphanol (n=46)
Respiratory depression (RR < $\times 8$ /min)	0	0
Pruritus	0	0
Nausea/vomiting (3/2/1/0)	0/3/9/36	0/4/6/35
Drowsiness	10	34*
Dizziness	10	16
Dry mouth	28	22

Values are counts.

RR: respiratory rate. * $P < 0.05$ compared to ketoprofen group.

나 소양증이 관찰된 환자는 없었으며, 오심, 어지러움, 구갈 등의 발생빈도도 양군 간에 차이가 없었다 (Table 2). 졸음의 경우 ketoprofen 군(21.1%)에 비하여 butorphanol 군(73.9%)에서 발생빈도가 높게 관찰되었다.

고 찰

본 연구에서는 butorphanol이 ketoprofen에 비하여 수술 후 진통효과가 상대적으로 우수하였다. 즉 본

연구의 결과 butorphanol 군의 NRS가 약제 근주 후 4시간 측정치까지 ketoprofen 군에 비하여 유의하게 낮게 측정되었으며, 부작용 면에서 졸음의 경우 butorphanol 군에서 73.9% 관찰되었다는 점은 유의할 만 하지만, 기타 부작용은 ketoprofen 군과 차이가 없었으며, 특히 morphine과 같은 마약성 진통제를 사용할 때 문제가 되고 있는 호흡억제나 소양증과 같은 부작용이 전혀 관찰되지 않았기에 butorphanol은 수술 후 진통제로 안전하게 사용될 수 있음을 보여 주었다. 하지만 추가로 진통제를 요구할 때까지 소요된 시간 및 환자 수는 양 군 간에 차이가 없었다.

Butorphanol은 agonist-antagonist 효과를 지닌 합성 마약성 제제로 수술 후 환자에게 주사하였을 때 역가가 morphine에 비하여 약 7배, Pentazocine에 비해서는 약 20배, meperidine에 비해서는 30~40배 강하다고 한다. Butorphanol 2 mg을 근주하였을 경우 반감기는 2.5~3.5시간, 작용발현은 10~30분, 최고효과는 30~60분, 작용시간은 3~4시간이며, μ_1 과 μ_2 수용체에 대한 길항효과로 morphine에서 볼 수 있는 여러 부작용 즉 오심, 구토나 호흡저하, 소양증, 뇨저류 등의 부작용이 적다고 알려져 있다.¹⁻⁷⁾ 반면 ketoprofen은 propionic acid 군에 속하는 비스테로이드 이성 항소염 진통제로 반감기는 2.4시간, 최대 효과는 30분~2시간, 작용시간은 4~6시간이다.¹⁾

Butorphanol은 수술 후 진통제로 널리 이용되었는데, 위에서 언급된 바와 같이 butorphanol 2 mg은 morphine 10 mg, meperidine 80 mg과 비슷한 진통효과를 나타내며,⁶⁾ Steg등⁸⁾은 butorphanol 0.7 mg~3 mg을 척추골용합술 환자에게 수술 후 근주하였을 때 89%에서 통증경감 효과가 우수하였고 그 효과가 3~4시간 지속되었다고 보고하였다. 한편 다리에 정형외과적 시술을 시행한 동물연구에서는 ketoprofen이나 oxymorphone hydrochloride에 비하여 butorphanol이 효과적으로 통증을 경감시키지 못하였다는 보고도 있다.⁹⁾

졸음은 butorphanoid의 가장 흔한 부작용으로, 성인에서 butorphanol 2~4 mg 근주 시 38~39%, 0.5~1.0 mg 근주 시 12% 발생하였으며, 근주 후 1시간 내에 관찰되기 시작하여 대부분 1시간 이상 지속되지 않는다고 보고되고 있다.^{6,10)} 졸음 또는 진정작용은 σ -수용체에 대한 자극으로 발생하며 phenothia-

zine이나 다른 진정제를 함께 사용할 경우 진정효과가 항진될 수 있으며,²⁾ butorphanol은 진정작용에 대하여 ceiling effect가 있다고 알려져 있다. 하지만 졸음은 수술후 환자를 진정시킨다는 측면에서 오히려 유용하게 받아들일 수도 있을 것으로 생각된다.

마약성 제제에서 흔히 나타날 수 있는 부작용인 오심 및 구토는 butorphanol의 경우 성인에서 Gilbert 등⁶⁾은 10%, 황준주등¹¹⁾은 약 6% 발생하였다고 보고하였다. Spinter등¹²⁾은 butorphanol의 경우에는 14%, morphine의 경우에는 28%의 소아환자에서 구토가 발생하였다고 하였다. 본 연구에서는 butorphanol 군의 오심 및 구토 발생빈도가 21.7%로 높게 관찰되었지만 ketoprofen 군의 발생빈도(25%)와는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

본 연구에서 양군 모두 소양증이나 호흡억제는 관찰되지 않았다. Butorphanol의 경우 소양증은 거의 없는 것으로 알려져 있으며, 호흡억제의 경우 butorphanol 2 mg은 morphine 10 mg과 같은 정도의 호흡저하를 보이지만 butorphanol은 용량을 증가함에 따라 호흡저하가 진행되지 않는다고 한다.^{10,13)} 이와 같은 ceiling effect는 σ -수용체에 대한 촉진작용과 μ -수용체에 대한 길항작용으로 이산화탄소에 대한 호흡반응이 자극되기 때문인 것으로 알려져 있다.

결론적으로 복식자궁전적출술을 시행받은 환자들에게 근주하였을 때, butorphanol은 ketoprofen에 비하여 진통효과가 우수하였으며 부작용으로 졸음의 발생빈도가 높았으나 호흡저하는 없었기에 수술 후 통증관리제로서 유용하게 사용할 수 있는 약물이라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK: Clinical Anesthesia. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1997, pp1305-34.
- 2) Vogelsang J, Hayes SR: Butorphanol tartrate(Stadol): A review. J Post Anesth Nurs 1991; 6: 120-35.
- 3) Hdskin PJ, Hanks GW: Opioid agonist-antagonist drugs in acute and chronic pain states. Drugs 1991; 41: 326-44.
- 4) Tavakoli M, Corssen G, Caruso FS: Butorphanol and morphine: A double-blind comparison of their parenteral analgesic activity. Anesth Analg 1976; 55: 394-401.

- 5) Galloway FM, Hrdlicka J, Losada M, Noveck RJ, Caruso FS: Comparison of analgesia by intravenous butorphanol and meperidine in patients with postoperative pain. *Can Anaesth Soc J* 1977; 24: 90-120.
- 6) Gilbert MS, Hanover RM, Moylan DS, Caruso FS: Intramuscular butorphanol and meperidine in postoperative pain. *Clin Pharmacol and Ther* 1976; 20: 359-64.
- 7) Dobkin AB, Eamkaow S, Zak S, Caruso FS: Butorphanol: A double-blind evaluation in postoperative patients with moderate or severe pain. *Can Anaesth Soc J* 1974; 21: 600-10.
- 8) Steg NL: Use of intramuscular butorphanol for the treatment of postoperative orthopedic pain in adolescents: A pilot study. *Clin Ther* 1988; 10: 406-13.
- 9) Pibarot P, Dupuis J, Grisneaux E, Cuvellez S, Plante J, Beauregard G, et al: Comparison of ketoprofen, oxymorphone hydrochloride, and butorphanol in the treatment of postoperative pain in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 438-44.
- 10) Nagashima H, Karamanian A, Malovany R, Radnay P, Ang M, Koener S, et al: Respiratory and circulatory effects of intravenous butorphanol and morphine. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 738-45.
- 11) 황준구, 이승준, 길호영, 이성구, 윤영준, 박의순: 전자궁 적출술후 정맥로를 이용한 자가통증조절방법에서 morphine과 butorphanol의 비교. *대한마취과학회지* 1997; 33: 502-9.
- 12) Splinter WM, O'Brien HV, Komocar L: Butorphanol: An opioid for day-care paediatric surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42: 483-6.
- 13) Kallos T, Caruso FS: Respiratory effects of butorphanol and pethidine. *Anaesthesia* 1979; 34: 633-7.