

통증 조절에 있어서 Myprodol®의 효과

부산대학교 의과대학 마취과학교실

신상욱 · 이현섭 · 김인세 · 백승완

Abstract

Effectiveness of Myprodol® in Pain Management

Sang-Wook Shin, M.D., Hyun-Sub Lee, M.D.,
Inn-Se Kim, M.D. and Seong-Wan Baik, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine, Pusan National University, Pusan, Korea

Background: Many analgesics are used to relieve the pain of various causes. Among these, Myprodol®, a combination analgesic with codeine, ibuprofen and paracetamol, was recently used as a new analgesics. This study was performed to survey the kinds of diseases, side effects and pain relief effect of Myprodol® in clinical practice.

Methods: This retrograde study surveyed the medical records of 183 patients treated with Myprodol® at Pain Clinic, Pusan National University Hospital. From medical records, the disease entities, the pain characteristics, duration of Myprodol® medication, the analgesic effect and side effects were evaluated.

Results: Myprodol® is used in the treatment of cancer pain (64.3%) and non-cancer pain (35.7%). Among side effects of Myprodol® medication, nausea with vomiting, constipation and generalized edema were common in cancer pain, but epigastric pain was common in non cancer pain. Myprodol® was more effective in non cancer pain than cancer pain.

Conclusions: Myprodol® was used in cancer and non-cancer pain patients. In cancer pain patients, Myprodol® was effective in early cancer pain but, not effective in advanced cancer. Myprodol® was also used and effective in non-malignant benign chest pain, lumbago, post-operative pain.

Key Words: Analgesics, Myprodol®, Pain

서 론

각종 질환에 수반되는 통증을 조절하기 위한 많은 방법들이 시도되고 있다. 통증을 감소시키는 완화 요법으로는 질환이나 통증에 대한 자세한 설명을 주로

하는 심리요법, 진통제를 투여하는 약물 요법, 통증을 전달하는 신경을 차단하는 신경차단법 또는 질환의 종류에 따라 방사선 치료나 여러가지 물리치료요법으로 경피적 전기 자극법, 온열 치료 등이 있으며 근원적인 치료 방법으로는 통증을 야기하는 원인 병변의 제거나 축소 등을 통한 방법인 외과적 수술 요법, 화학요법, 내분비 호르몬 요법 등의 여러 방법이 있을 수 있다.

그 중 약물 요법은 많은 종류의 통증을 경감시킬 수 있는 기본적인고도 간편한 치료 방법이라 할 것이

책임저자: 신상욱, 부산광역시 서구 아미동 1-10
부산대학병원 마취과
Tel: 051)240-7391, 7399
Fax: 051)242-7466

다. 진통제로 사용되는 약물에는 마약성 진통제, 비마약성 진통제, 그리고 진통보조제를 들 수 있는데, 진통제 사용에서 있어서 최근에는 비스테로이드성 소염 진통제를 아편양 제제와 같이 투여하는 것이 진통 효과가 훨씬 더 좋게 나타나는 것으로 평가되고 있다[1]. 이렇게 진통제를 두 가지 이상 혼합하여 투여하였을 경우 진통제 각각의 작용 기전에 따는 진통 효과의 상승 작용, 부작용의 감소 및 아편양 제제와 같이 의존성 및 내성이 생기는 것을 방지할 수 있다는 장점이 있다[2, 3].

경구 투여로 사용되는 진통제 중에서 비교적 최근에 임상에서 사용되기 시작한 Myprodol®은 마약성 진통제인 codeine 10 mg 비스테로이드성 소염 진통제인 ibuprofen 200 mg, 비마약성 진통제인 paracetamol (acetaminophen) 250 mg이 복합 처방된 진통제로서 통증 유발 질환이나 발치후의 환자들에게 우수한 진통효과가 있다는 보고가 있다[4, 5]. 국내의 보고에서도 치과 수술을 받은 환자나 코 수술후 통증

관리에 마약성 진통제나 비스테로이드성 소염 진통제의 투여보다는 효과적이라는 보고가 있다[6~8].

본 연구는 위에서 알려진 보고들 이외에 실제로 임상에서 Myprodol®이 사용되고 있는 질환의 종류와 진통 효과, 부작용 등을 알아보기 위하여 시행하였다.

대상 및 방법

1997년 4월부터 2000년 3월까지 본 병원의 통증치료실을 비롯한 여러 임상과에서 Myprodol®을 사용한 적이 있는 183명의 환자의 병력기록지를 조사하여 시행하였다. 조사 항목에는 통증의 원인이 된 질환의 종류와 통증의 유형, 병원에 내원하여 최초로 Myprodol®이 투여되었을 때까지의 통증의 기간, Myprodol®을 투여한 기간, Myprodol®의 투여 이후에 나타난 부작용, 통증에 대한 Myprodol®의 통증 조절 정도를 통증시각등급(visual analogue scale for pain, VAS)의 변화 등을 이용하여 조사하였다. 대상이 된 환자들 중

Table 1. Diseases and Pain Prescribed by Myprodol®

Cancer	No.	%	Non-cancer	No.	%
Lung ca.	16	21.6	Mitral stenosis	8	19.5
Cervical ca.	8	10.8	Pulmonary tuberculosis	2	4.9
Colon ca.	6	8.1	Multiple rib fracture	2	4.9
Prostate ca.	5	6.8	Spontaneous pneumothorax	2	4.9
Hepatic ca.	4	5.4	Dissecting aortic aneurysm	2	4.9
Breast ca.	4	5.4	Unknown origin chest pain	2	4.9
Renal cell ca.	4	5.4	Congestive heart failure	1	2.4
Pancreatic ca.	4	5.4	Angina pectoris	1	2.4
Malignant melanoma	3	4.1	Bronchiectasis	1	2.4
Laryngeal ca.	3	4.1	Pyothorax	1	2.4
Ovarian ca.	3	4.1	Spinal stenosis	5	12.2
Thyroid ca.	3	4.1	Spondylosis	3	7.3
Common bile duct ca.	2	2.7	Lumbago	3	7.3
Spinal tumor	2	2.7	Benign prostatic hypertrophy	4	9.8
Myelodysplastic Syndrome	2	2.7	Renal tuberculosis	1	2.4
Breast ca.	2	2.7	Chronic prostatitis	1	2.4
Leukemia	2	2.7	Neuropathic pain	2	4.9
Maxillary ca.	1	1.4			
Total	74	100		41	100

의무기록의 내용이 잘 기재되지 않거나 통증의 평가가 곤란한 68명을 제외하여 총 115명을 최종 대상으로 하였다.

결 과

Myprodol[®]을 사용한 환자의 질환은 각종 암성 통증으로 인한 경우가 64.3%이었고, 비암성 통증으로 인한 경우가 35.7%이었다(Table 1).

비암성 통증에서 Myprodol[®]을 사용한 환자의 통증의 유형은 흉통 53.7%, 요통 26.8%, 비뇨기과계 통증 14.6%, 기타 4.9% 이었다. 암성 통증 환자에서 진통제를 투여하기의 시작해서부터 Myprodol[®]을 사용하기까지의 기간은 54.0±82.2주였으며, 비암성 통증의

경우 152.9±244.7주였다. 암성 통증에서 Myprodol[®]의 사용기간은 3.3±3.8주였고, 비암성 통증의 사용기간은 3.3±4.8주였다.

Myprodol[®]투여 중에 나타난 부작용으로는 암성 통증 환자에서는 메스꺼움, 변비, 전신부종, 소화불량, 위복부통, 현기증이 나타났으며, 비암성 통증 환자에서는 위복부통, 변비, 메스꺼움, 소화불량 등이 있었다(Table 2).

Myprodol[®]은 암성 통증의 초기에 약한 통증이 있는 경우에 주로 사용되고 있었으며 비암성통증인 경우 흉통, 요통에 주로 사용되고 있었으며 비뇨기계 통증과 수술후 진통제로 치과 영역에서도 사용되고 있었다.

Myprodol[®]은 비암성 통증 관리측면이 암성 통증 치료보다 더 진통효과가 있었다(Fig. 1).

Table 2. Incidence of Adverse Effects in Using Myprodol[®]

	Cancer pain	Non-cancer pain
Nausea/Vomiting	5	1
Constipation	3	2
Generalized edema	3	0
Dyspepsia	1	1
Epigastric pain	1	3
Dizziness	1	0

고 찰

각종 통증으로 Myprodol[®]을 투여받는 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토해 본 바, 악성 종양에 의한 통증 뿐만 아니라 통증을 동반화 여러 종류의 양성 질환에서도 Myprodol[®]이 진통제로 사용되고 있음을 알 수 있었다. 진통제의 경구투여법은 통증 치료에 있어서 언제, 어디서나 일차적으로 환자나 의사가 비교적 안전하게 사용할 수 있는 간편하고 비용도 절감할 수 있는 진통법이다. 임상에서 진통제로 사용되는 약물에는 스테로이드와 비스테로이드성 소염진통제, 마약성 진통제 그리고 보조 진통제로서 항우울제나 항경련제, 신경이완제, 항히스타민제 등을 들 수 있다. 그 중 통증의 발생 원인이나 기본적인 통증 전달 과정에 관여하여 진통 작용을 나타내는 진통제는 아편양 제제와 비아편양 제제로 나눌 수 있다. 주로 사용되는 비아편양 제제는 비스테로이드성 소염 진통제(NSAIDs)를 들 수 있으며, 아편양 제제는 약한 아편양 제제와 강한 아편양 제제로 구분되어 각종 통증에

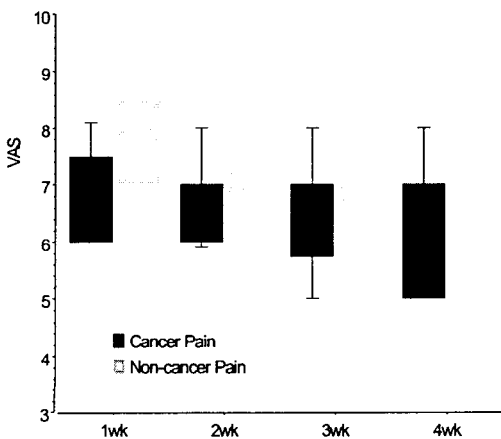


Fig. 1. Comparison of VAS score changes during Myprodol[®] follow up days.

서 사용되고 있다.

Myprodol®은 비교적 최근에 국내 임상에서 사용되기 시작한 진통제로 각각 다른 진통 기전을 가지는 진통제를 함께 한 복합성 제제이다. 즉 아편양 수용체에 작용하는 약한 아편양 제제인 codeine 10 mg과 프로스타글란딘 합성을 억제하여 진통작용을 나타내는 비스테로이드성 소염진통제인 ibuprofen 200 mg 및 paracetamol (acetaminophen) 250 mg이 복합되어 있다.

Codeine은 모르핀의 3번 탄소의 수산기가 methyl기로 치환된 구조로 경구투여 시에 우수한 효과를 나타내며 그 반감기는 3시간 내지 3시간 반 정도이다. Codeine은 아편양 수용체와의 결합력이 떨어지므로 투여된 양의 10% 정도는 간에서 demethylation되어 모르핀으로 전환되므로 효과를 나타낸다. 나머지는 norcodeine 또는 conjugation되거나 대사되지 않은 채 신장으로 배설된다. 최대 진통 효과는 codeine 60 mg을 투여하여 aspirin 650 mg을 투여한 것과 같은 효과를 나타내어서 주로 진해제나 경증 정도의 통증 조절에 많이 쓰이나 부작용으로는 진정 작용, 오심, 구토 그리고 변비 등이 나타날 수 있다. 마약성 제제에서 나타나기 쉬운 신체적 의존성은 모르핀보다 적게 발생하며 특히 경구 투여하여 진통을 목적으로 사용하였을 경우 의존성의 발생은 아주 드물대[9].

비스테로이드성 소염진통제인 ibuprofen은 naproxen 등과 함께 프로피온산(propionic acid) 유도체로서 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 아주 효과적인 진통, 해열, 소염 작용을 나타낸다. 프로피온산 유도체는 관절염이나 류마치스성 관절염 등의 여러 형태의 골관절염에 유용하다. Salicylate에 비하여 위장관 장애는 비교적 적으며 혈소판 기능저하는 비슷하다. Ibuprofen은 특이하게 혈장 단백질과의 결합이 적지만 장기간 사용시는 무과립구증이나 골수 과립구 무형성증(bone marrow granulocyte aplasia)을 야기할 수 있다[9].

Paracetamol(acetaminophen)은 para-aminophenol

유도체로서 salicylate의 금기증 환자나 출혈시간이 연장되어있는 환자에서 유용하게 사용될 수 있다. Para-aminophenol 유도체는 위장관 장애나 혈소판에 대한 영향이 없다. 경구 투여하여 대부분 신속히 흡수되며 말초의 소염 작용은 약하지만 중추신경계에 작용하여 우수한 해열 진통효과를 나타낸다. 부작용은 매우 경미한 정도이나 과량을 복용하였을 경우 치명적인 간 조직의 과사가 나타나기도 한다[9].

진통제의 투여에 있어서 서로 다른 작용기전을 갖는 진통제들을 함께 사용하면 그 진통 효과가 부가적이거나 상승적으로 작용을 하여 진통 효과를 항진시키고 부작용의 발생을 감소시킬 수 있을 것이다. de Craen 등은[2] 여러 문헌을 조사한 연구에서 다양한 종류의 통증에 codeine과 paracetamol을 혼합 투여하거나 paracetamol을 단독 투여하였을 때 혼합 투여한 것이 진통 효과가 좋다고 하였으며 Sunshine 등도[1] ibuprofen 단독 투여보다는 hydrocodone과 ibuprofen을 혼합하여 투여하는 것이 ibuprofen 단독 투여보다 진통 효과가 뛰어나다고 하였다. 또한 Moren은[3] 정상인에서 morphine을 투여하여 그 부작용으로 야기될 수 있는 호흡 억제의 발생이 NSAID인 ketoprofen을 병용 투여할 경우 감소한다고 하였다. Laitinen[10]은 고관절 치환술을 받고 fentanyl을 이용한 자가 통증 조절 장치(PCA)를 사용하고 있는 환자에게 diclofenac을 함께 사용하였을 때 diclofenac의 통증 효과는 부가적인 작용임을 암시한 바 있다. 골관절염에서 paracetamol 단독 투여보다는 codeine의 병용 투여가 진통 효과가 좋으며[11] codeine과 paracetamol 혹은 ibuprofen을 병용하였을 경우에는 ibuprofen을 병용하는 편이 paracetamol을 병용 투여하는 것보다 진통 효과가 좋대[12]. Myprodol®은 iliotibial band friction syndrome이나 발치 후, 또는 만성 골관절염에서 다른 NSAIDs에 비하여 그 진통 효과가 뛰어나다는 보고가 있다[4~8, 13]. Malemberg는[14] 척수강 내로 모르핀과 NSAIDs를 투여한 백서에서 포르말린

에 의한 통증 유발시 1, 2상의 통증 모두 다 상승적으로 진통작용을 나타낸다고 하였으며 Feltcher[15]역시 정맥내로 모르핀과 diclofenac이나 propacetamol을 병용 투여하면 carrageenin 주사에 의한 통증에 부가적인 진통작용을 나타낸다고 하였다. Paracetamol이나 ibuprofen은 aspirin 등의 다른 NSAIDs에 비하여 guinea pig에서 위궤양 형성이 적으며[16] codeine과 ibuprofen은 비슷한 반감기를 가지므로 복합하여 경구 투여해도 안전하다[17].

본 연구에서는 Myprodol[®]을 사용한 비암성 통증 환자의 경우에 수술환자를 제외한 만성 통증 환자에서는 사용 빈도가 낮으나 최근에는 비암성 통증에서도 아편양제제의 사용이 증가하고 있다. Portenoy 등은 [18] 연구에 의하면 심한 비암성 통증에서 장기적으로 아편양제제로 통증을 조절하는 방법은 수술에 버금갈 만한 안전하고 인간적인 통증치료법이라고 주장하였으며 codeine 서방정도 만성적인 비암성 통증치료에 효과가 있다[19]. 이러한 만성 비암성 통증에 아편양제제를 투여할 때에는 다른 종류의 아편양제제를 번갈아서 쓰는 것이 그 효과를 증가시키고 부작용의 빈도를 감소시킬 수 있다[20]. 의료진들이 통증 치료에 아편양제제를 사용하기를 꺼리는 것은 습관성 중독을 꺼려하기 때문인데[21] 골수 이식후 통증을 나타내는 환자에서는 아편양제제를 스스로 조절하여 투여하도록 하여도 아편양제제를 과량 투여하거나 탐닉하지는 않는다[22]. 본 연구의 대상이 된 67세 여자 환자에서도 약 6개월간 Myprodol[®] 을 투여하고 통증의 원인을 제거한 뒤 약제의 투여 중지에도 이상 반응을 나타내지 않고 적응을 한 경험이 있다. 따라서 환자의 통증이 만성 비암성 통증이더라도 환자의 통증의 성상이나 투여되는 아편양제제에 나타나는 진통 효과에 따라서는 이를 시도해 보는 것도 환자의 통증을 조절해 줄 수 있는 한 방법이 될 수 있을 것이다. 특히 여러 가지 약제가 혼합되어있는 복합제의 경우 그 부가작용 및 상승작용으로 약효를 증진시킬 수 있고 단일 제제를 복용하는 것보

다 복용이 편리하므로 여러 통증의 조절에 Myprodol[®]을 비롯한 여러 아편양제제를 시도해볼 필요가 있을 것이며 다양한 아편양제제의 도입이 필요할 것이다.

요 약

목 적 : 경구로 투여되는 진통제 중에서 Myprodol[®]은 codeine, ibuprofen과 paracetamol이 복합 처방된 진통제로서 최근에 임상에 사용되기 시작한 약제이다. 본 연구는 실제로 임상에서 Myprodol[®]이 사용되고 있는 질환의 종류, 부작용과 진통 효과 등을 알아보기 위하여 수행되었다.

방 법 : 부산대학교병원에서 Myprodol[®]을 사용한 적이 있는 183명의 환자의 병력기록지를 조사하여 통증의 원인이 된 질환의 종류와 통증의 유형, 병원에 내원하여 최초로 Myprodol[®]이 투여되었을 때까지의 통증의 기간, Myprodol[®]을 투여한 기간, Myprodol[®]의 투여 이후에 나타난 부작용, 통증에 대한 Myprodol[®]의 통증 조절 정도를 통증시각등급(VAS)의 변화 등을 분석하였다.

결 과 : Myprodol[®]을 사용한 환자의 질환은 각종 암성 통증으로 인한 경우가 64.3%이었고 비암성 통증으로 인한 경우가 35.7%이었다. 투여 중에 나타난 부작용에는 암성 통증 환자에서 메스꺼움, 변비, 전신부종이 있었고 비암성 통증 환자에서는 위복부통, 변비 등이 있었다. 비암성 통증 관리측면에서 Myprodol[®]은 암성 통증 치료에서보다 더 효과가 있었다.

결 론 : Myprodol[®]은 약한 초기 암성 통증에 비교적 적은 부작용으로 진통효과를 나타내었다. 비암성 통증 환자에서는 흉통, 요통, 치과 수술 후에 주로 사용되었고 적은 부작용으로 진통효과를 나타내었다.

참 고 문 헌

1. Sunshine A, Olson NZ, O'Neil E, Ramos I,

- Doyle R. Analgesic efficacy of a hydrocodone with ibuprofen combination compared with ibuprofen alone for the treatment of acute post-operative pain. *J Clin Pharmacol* 1997;37:908-915.
2. de Craen AJ, Di Giulio G, Lampe-Schoenmaeckers JE, Kessels AG, Kleijnen J. Analgesic efficacy and safety of paracetamol-codeine combinations versus paracetamol alone: a systemic review. *BMJ* 1996;313:321-325.
 3. Moren J, Francois T, Blanloeil Y, Pinaud M. The efficacy of a nonsteroidal antiinflammatory drug (Ketoprofen) on the morphine respiratory depression: a double-blind, randomized study in volunteers. *Anesth Analg* 1997;85:400-405.
 4. Schweltnus MP, Theunissen L, Noakes TD, Reinach SG. Anti-inflammatory and combined anti-inflammatory/analgesic medication in the early management of iliotibial band friction syndrome. A clinical trial. *S Afr Med J* 1991;79:602-606.
 5. Lownie JF, Lownie MA, Reinach SG. Comparison of the safety and efficacy of a combination analgesic Myprodol and Ponstan in the treatment of dental pain. *J Dent Assoc S Afr* 1992;47:403-406.
 6. 한태형, 신병섭, 김정혜. 치과 수술후의 통증 관리: Myprodol 대 Ibuprofen 대 Codeine. *대한통증학회지* 1998;11:74-80.
 7. 김현웅, 김태만, 문상우, 이승수, 이성민, 이용훈, 등: Myprodol의 코 수술 후 통증에 미치는 효과. *임상이비* 1999;10:211-216.
 8. 조규성, 이정훈, 김현영, 최성호, 채중규, 김종관. 치주 수술 및 인공 치아 매식술 후 Myprodol의 동통 억제 효과에 대한 연구. *대한치주과학회지* 2000;30:1-9.
 9. Stoelting RK. *Pharmacology and physiology in anesthesia practice*. 1st ed. Philadelphia, J. B. Lippincott company. 1987;69-101, 244-246.
 10. Laitinen J, Nuutinen L. Intravenous diclofenac coupled with PCA fentanyl for pain relief after total hip replacement. *Anesthesiology* 1992; 76:194-198.
 11. Kjaersgaard-Andersen P, Nafei A Skov O, Madsen F, Andersen HM, Kroner K, et al. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip. A randomized, double-blind, multi-center study. *Pain* 1990;43:309-318.
 12. McQuay HJ, Carroll D, Guest P, Juniper RP, Moore RA. A multiple dose comparison of combinations of ibuprofen and codeine and paracetamol, codeine and caffeine after third molar surgery. *Anaesthesia* 1992;47:672-7.
 13. Vlok GJ, van Vuren JP. Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. *S Afr Med M* 1987; Suppl1:4-6.
 14. Malmberg A, Yaksh TL. Pharmacology of the spinal action of ketorolac, morphine, ST-91, U50488H, and L-PIA on the formalin test and an isobolographic analysis of the NSAID interaction. *Ahnesthesiology* 1993;79:270-81.
 15. Fletcher D, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G: Isobolographic analysis of interactions between intravenous morphine, propacetamol, and diclofenac in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology* 1997;87:317-326.
 16. Manekar MS, Raul AR. Pharmacological study of ulcerogenic action of antipyretic analgesic agents and their interaction with sodium salicylate. *Indian J Physiol Pharmacol* 1983;27:151-6.
 17. Kaltenbach ML, Mohammed SS, Mullersman G, Perrin JH, Derendorf H. Pharmacokinetic evaluation of two ibuprofen-codeine combinations. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32:210-214.
 18. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: Report of 38 cases. *Pain* 1986;25:171-186.
 19. Arkinstall W, Sandler A, Goughnour B, Babul N, Harsanyi Z, Darke A. Efficacy of controlled-release codeine in chronic non-malignant pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 1995;62:169-178.
 20. Thomsen AB, Becker N, Eriksen J. Opioid rotation in chronic non-malignant pain. *Acta Aneaesthesiol Scand* 1999;43:918-23.
 21. Ferrell BR, McCaffery M, Rhiner M. Pain and addiction: an urgent need for change in nursing education. *J Pain Symptom Mnage* 1992;7:117-124.
 22. Chapman CR, Hill HF. Prolonged morphine self-administration and addiction liability. Evaluation of two theories in a bone marrow transplant unit. *Cancer* 1989;63:1636-1644.