한국임상약학회지 제28권 제1호
Korean J Clin Pharm, Vol. 28, No. 1, 2018

Original Article

Korean Journal of Clinical Pharmacy
Official Journal of
Korean College of Clinical Pharmacy
pISSN 1226-6051 eISSN 2508-786X
https://doi.org/10.24304/kjcp.2018.28.1.17
Korean journal of clinical pharmacy (Online)
URL: http://www.ekjcp.org

수술 후 자가통증조절장치 사용 환자에서 propacetamol과 fentanyl 복합제 및 fentanyl 단일제제의 효과 비교

김민형[1,2] · 정효근[2] · 박소현[3] · 이정연[1,3,4]*

[1]이화여자대학교 임상보건융합대학원, [2]중앙보훈병원 약제실, [3]이화여자대학교 대학원 생명약학부, [4]이화여자대학교 대학원 약학대학
(2018년 1월 18일 접수 · 2018년 3월 15일 수정 · 2018년 3월 19일 승인)

Comparison of Propacetamol plus Fentanyl and Fentanyl alone with Patient Controlled Analgesia after Total Knee Arthroplasty

Minhyung Kim[1,2], Hyokeun Jeong[2], Sohyun Park[3], and Sandy Jeong Rhie[1,3,4]*

[1]Graduate School of Converging Clinical & Public Health, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea
[2]Veterans Health Service Medical Center, Seoul 05368, Republic of Korea
[3]Division of Life and Pharmaceutical Sciences Graduate School, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea
[4]College of Pharmacy, Ewha Womans University, Seoul 03760, Republic of Korea
(Received January 18, 2018 · Revised March 15, 2018 · Accepted March 19, 2018)

ABSTRACT

Objective: Opioid analgesics, for postoperative pain management, are an indispensable group of medication; however, they also have a variety of adverse drug reactions (ADR). Multimodal methods, combining non-opioid analgesics with opioid analgesics, have been investigated to increase the effects of analgesics and reduce ADR with opioid-sparing effects. The purpose of this study was to compare the effects of patient-controlled analgesia (PCA) with fentanyl alone, and PCA with fentanyl and intravenous (i.v.) propacetamol to determine the effects of pain control, cumulative opioid usage, and opioid ADR. **Methods:** The subjects were patients who underwent total knee arthroplasty at the Seoul Veterans hospital from January 1, 2015 to December 31, 2016. The study period was from postoperative day 0 (POD0) to day 3 (POD3), and the retrospective study was conducted using electronic medical records. **Results:** Pain severity was significantly low at POD1 ($p = 0.017$), POD2 ($p = 0.003$), and POD3 ($p = 0.002$) in the multimodal group. The fentanyl only group frequently reported both moderate and severe pain at a statistically significant level. This was consistent with the analysis of the *pro re nata* (PRN) intramuscular analgesia usage at the time of numerical rating scale (NRS) 4 and above. The opioid-sparing effect confirmed that the average opioid dose equivalent to i.v. morphine dose was 9.4 mg more than that used for the multimodal group in the fentanyl only group. The ADRs and length of stay between the two groups were not statistically different. **Conclusion:** The results of this study suggest that the combination therapy of fentanyl and i.v. propacetamol is superior to fentanyl monotherapy.

KEY WORDS: Intravenous propacetamol, fentanyl, opioid-sparing effect, numerical rating scale, patient controlled analgesia

수술 후 통증 관리는 환자의 만족도를 높이는 것 뿐만 아니라 수술로 인한 스트레스를 경감시켜 각 장기의 기능을 정상화 하고 환자의 가동성을 증가시켜 회복을 빠르게 하고 재원기간을 단축시킬 수 있다.[1-3] 수술 후 통증 관리에 주로 사용되는 마약성 진통제는 통증 관리에 필수 불가결한 약품으로 비마약성 진통제를 병용하여 진통 효과를 높이고 opioid-sparing effect로 부작용과 의존성을 줄일 수 있는 'multimodal analgesia' 방식이 연구되어 오고 있다.[4] 한편 수술 후 급성 통증관리에 대한 중요성이 대두되고 이에 대한 접근이 다각화 되면서 자가 통증 조절 장치(patient controlled analgesia: PCA)가 보편화 되

*Correspondence to: Sandy Jeong Rhie, [1]Graduate School of Converging Clinical & Public Health, [3]Division of Life and Pharmaceutical Sciences Graduate School and [4]College of Pharmacy, Ewha Womans University, 52 Ewhayeodae-gil, Seodaemun-gu, Seoul 03760, Republic of Korea
Tel: +82-2-3277-3023, Fax: +82-2-3277-2851
E-mail: sandy.rhie@ewha.ac.kr

기 시작하였으며,[5] PCA에도 이러한 multimodal analgesia를 접목시켜 마약성 진통제를 주축으로 비마약성 진통제를 혼합하여 투여하기 시작하였다. PCA에 마약성 제제와 함께 혼합투여 하는 약제로 NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs)가 있으며, 이는 마약성 제제와 병용투여 시 마약성 진통제로 인한 부작용을 줄일 수 있다는 메타 분석이 있지만[6] 많은 금기사항과 다양한 부작용의 발생 가능성 때문에 사용에 제한이 많다. 2010년 11월 미국 FDA 승인을 받은 propacetamol 주사제가[7] 그 대안으로 제시되고 있으며 이 약물은 혈소판 기능 변화에 따른 출혈, 신기능 저하, 혈전성 질환의 발병의 우려가 적은 진통제로 알려져 있다.[8] 국내에서는 propacetamol 정맥주사가 1995년 식품의약품안전처(MFDS, Ministry of Food and Drug Safety) 승인을 받아 대형병원 중심으로만 사용되다가[9] 미국 FDA 에서 승인 된 이후 활발한 연구가 시작되었고,[10] 점차 중소병원, 2차 병원 등에 도입 되었다. 연구 병원에 2014년 4월 propacetamol 정맥주사(Denogan®)가 첫 도입되어 응급실에서 해열 진통의 목적으로만 처방 되다가 2015년 5월 기존의 fentanyl only PCA에 propacetamol 주사를 믹스하는 처방이 나오기 시작하여 같은 해 12월부터는 multimodal PCA가 중점적으로 처방되기 시작하였다.

Fentanyl 주사제와 propacetamol 주사제 조합의 PCA에 대한 국내 연구는 아직 미비한 실정이다. 이에 본 연구에서는 수술 인원의 대다수가 마약성 진통제의 부작용에 취약한 65세 이상의 고령 환자이며 통증 강도가 강한 정형외과 주요수술인 슬관절 치환술[11] 환자를 대상으로 fentanyl과 propacetamol을 혼합한 PCA를 사용하는 multimodal group과 fentanyl만 포함하는 PCA를 사용하는 fentanyl only group을 비교함으로써 진통 효과와 opioid sparing effect, 마약성 진통제 부작용 감소 여부를 파악해 보고자 한다. 더불어 마약성 진통제 부작용과 재원기간에 영향을 주는 요인을 파악해 보고자 하며, 이를 통해 향후 수술의 급성 통증 관리 지침을 개선하는데 기초자료로 사용하고자 한다.

연구 방법

연구대상

중앙보훈병원에서 2015년 1월 1일부터 2016년 12월 31일 까지 인공관절 치환술을 받은 환자 중 electronic data interchange (EDI)코드 N2072 (인공관절치환술-전치환[슬관절])와 N2077 (인공관절치환술-전치환[슬관절]-복잡)에 해당하는 환자를 대상으로 하였으며 양측 슬관절 수술을 동시에 진행한 환자, 같은 입원 기간에 연차적으로 수술 받은 환자, 자가 통증 치료법에 동의하지 않는 환자, 입원 중 전과되거나 다른 수술을 받은 환자, PCA가 잔량 반납된 환자를 제외하였다. 이 기준에 따라 최종적으로 자가 통증 치료법 서면 동의서를 제출하고 PCA교육을 받은 총 128명의 환자를 대상으로 하였다. propacetamol 정맥주사 도입 후 처방 추세 변경으로 fentanyl only group의 대상군 조사기간이 multimodal group보다 평균 9개월 가량 앞선다.

자료수집 및 연구방법

대상환자의 의무기록을 수술 당일(postoperative day 0, POD0)부터 수술 셋째날(POD3)까지 후향적으로 검토하였다. 대상환자의 기저 정보로 성별, 나이, 키, 체중, 의료비 본인부담금 경감 혜택 종류를 조사하였고, 기저질환, 간수치, 입원기간, 재입원 여부의 정보를 수집하였다. 수술 정보로 수술 코드, 수술 시간, 마취 종류를 조사하였다. 약물사용 정보로 수술 시 사용된 진통제와 POD0부터 POD3까지 투약된 약물을 분석하였고 간호 일지를 통하여 NRS (numerical rating scale), 마약성 진통제 부작용, PCA 반납날짜와 시간, PCA 잔량 반납 여부 등을 조사하였다. 기저 질환은 combined age-Charlson comorbidity index (CA-CCI)[12,13]를 이용하여 두 그룹을 비교하였다. 수술 직후 NRS와 POD0부터 POD3까지의 하루 동안의 최고 NRS (worst pain), 평균 NRS (mean pain), 최저 NRS (least pain)의 총 13가지의 NRS자료를 정리하여 두 그룹간 통증 변화 양상을 분석하였다. 또한 NRS 4이상과 6이하는 중등증의 통증, NRS 7이상은 중증 통증으로 분류되는데[14,15] 이에 따라 기록된 모든 통증 점수를 범주화 하여 두 군의 통증 양상도 알아보았다.

본 병원의 지침은 NRS 4 이상의 돌발 통증 발생시 진통제 투약 대상이 되고 진통제로 tramadol, ketorolac, meperidine 제제의 근육주사가 투약되는데, 이들 약물의 수술 당일부터 수술 셋째 날까지의 투약 횟수 합산을 돌발 통증 횟수로 간주하였다.

서로 다른 마약성 진통제의 사용량 비교는 주사용 morphine의 동등 용량으로 환산한 뒤 비교하였으며[16] PCA이외의 보조적인 마약성/비마약성 진통제가 투여된 경우는 그 진통제 종류와 투약된 환자수를 조사하였다.

마약성 진통제 부작용으로는 구역/구토, 변비, 소변저류, 어지러움/두통, 섬망, 저혈압, 호흡억제, 두드러기, 진정까지 총 9가지 항목이 고려되었고,[17,18] 연구기간 동안 각 환자의 의무기록에서 해당 증상들의 기록을 살펴보았다.

통계학적 처리

연속형 변수는 independent t-test, 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 사용하였다. 일반화추정방정식(generalized estimating equation, GEE)으로 두 그룹의 시기에 따른 NRS 변화 양상을 분석하였으며 모형선택은 Quasi-Akaike Information Criterion (QIC)을 이용하여 진행하였다. 모형을 기반으로 각 시기에 따른 그룹간 차이는 대비(contrast)를

이용하여 검정하였고, 대비 검정에서 다중검정문제를 보정하기 위해 본페로니로 보정하였다. 변수들간의 관계를 파악하고 종속 변수를 예측하기 위해 회귀분석을 실시 하였다. 관련 인자를 찾기 위해서 단변량 분석 결과 p값이 0.2이하인 변수를 다변량 분석에 대입하여 분석하였다. 값 0.05 미만에서 통계적으로 유의한 것으로 간주하였으며 통계프로그램은 SPSS version 23과 R 3.4를 활용하였다.

윤리심의위원회 및 이해 충돌

중앙보훈병원 기관 윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)로부터 피험자의 안전을 보호하기 위한 대책 등이 포함된 연구 계획을 승인 받았다(IRB File number: VHS Medical Center 2017-09-010).

연구 결과

연구대상의 특성

본 연구는 총 128명을 대상으로 하였으며 multimodal group이 60명, fentanyl only group이 68명이었다. Multimodal group과 fentanyl only group 두 군의 평균 연령은 각각 75.3±6.6(세), 74.7±8.3(세)였으며, body mass index (BMI, 체질량 지수)는 각각 26.0±2.8과 26.2±2.9로 각 군의 유의한 차이는 없었다. Multimodal group에서는 여성 환자가 30명(50.0%)으로 fentanyl only group (20명, 29.4%)보다 여성 환자 비율이 더 많았다(p=0.017). 본 병원은 유공자와 그 가족의 의료비를 지원하고 있는데 본인부담 의료비의 100%를 지원 받는 국비환자, 본인 부담 의료비의 일부를 감면 받는 환자와 일반환자를 포함하는 사비환자로 나뉜다. 두 그룹의 의료비 지원 혜택을 보면 multimodal group에서 사비환자가 47명(78.3%), fentanyl

Table 1. Baseline characteristics of the study patients (n=128)

Characteristics	Multimodal group(n=60)	Fentanyl only group(n=68)	p value
Age, yrs	75.3 ± 6.6	74.7 ± 8.3	0.657
BMI, kg/m^2	26.0 ± 2.8	26.2 ± 2.9	0.690
Female	30 (50.0)	20 (29.4)	0.017
Exemption range of medical charge			0.004
All	13 (21.7)	31 (45.6)	
Portion or none	47 (78.3)	37 (54.4)	
Surgery type(EDI code)			0.820
TKR(N2072)	54 (90.0)	62 (91.2)	
Complicated TKR(N2077)	6 (10.0)	6 (8.8)	
Surgery time, min	93.9 ± 15.7	98.9 ± 24.1	0.164
Anesthesia type			0.100
Spinal	57 (95.0)	68 (100.0)	
General	3 (5.0)	0	
Laboratory values			
ALT, U/L	19.7 ± 9.4	19.6 ± 8.0	0.976
AST, U/L	23.3 ± 6.7	23.2 ± 7.7	0.914
Combined age-CCI	4.8 ± 1.2	4.6 ± 1.2	0.354
Pain Medications during surgery			
Morphine, mg	7.83 ± 4.16	7.35 ±4.45	0.530
Intravenous ketorolac, n	9 (15.0)	36 (52.9)	<0.001

BMI = body mass index; EDI= electronic data interchange
TKR = total knee replacement
ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase
CCI=Charlson Comorbidity Index
Data is mean±SD values. SD = standard deviation.
Data is number of patients (percentage of patients).

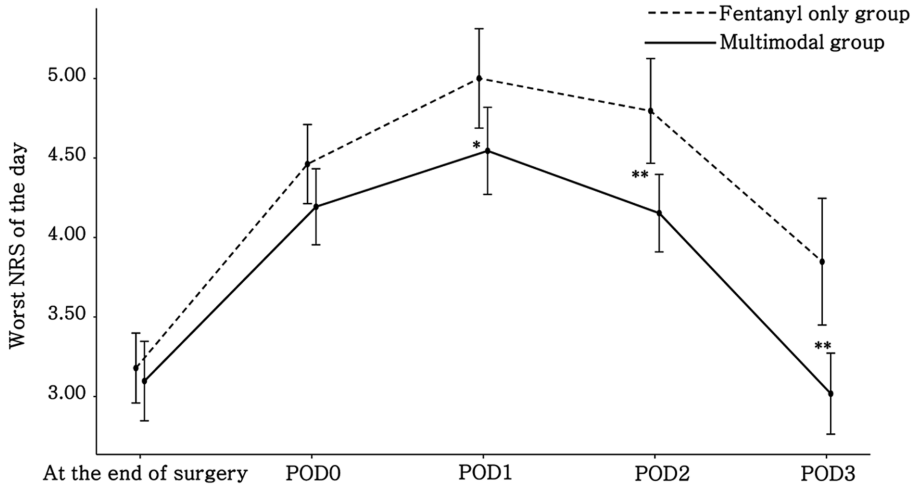

Fig. 1. Generalized estimating equation final model of worst NRS of the day.
*p<0.05, **p<0.01
The p-value was adjusted by Bonferroni correction

only group에서 37명(54.4%)으로 두 그룹간 의료비 지원 혜택 종류에서 차이가 있었다(p=0.004) . 그 외의 환자의 자세한 특성은 Table 1에 나와있다.

Numerical rating scale (NRS) 변화

최고 NRS(worst pain) 모형은 정상 1차 자기상관행렬이 선택되었으며 모형에 고려했던 '그룹, 시간, 시간의 제곱, 그룹과 시간의 상호작용' 네 가지 모두 유의한 변수로 선택되었다. POD1 (p=0.017), POD2 (p=0.003), POD3 (p=0.002)에서 각각 두 그룹간 유의한 차이를 보였으며 multimodal group에서 worst pain 정도가 더 낮았다(Fig. 1). 또한 연구 기간 동안의 한 환자당 기록된 평균 중등증 통증(p=0.005)과 중증 통증(p=0.005)은 fentanyl only group에서 모두 유의한 수준으로 높게 나왔다.

돌발 통증

POD0부터 POD3까지 NRS 4이상의 돌발 통증을 치료하기 위해 투여된 근육 주사 횟수는 fentanyl only group에서 4.06±3.69(건), multimodal group에서 2.18±2.57(건)으로 fentanyl only group에서 유의적으로 치료약물이 더 빈번하게 투여되었다(p=0.010)

Table 2. Opioid conversions to intravenous morphine equivalents

Opioid	Opioid quantity(mg)	Equivalent intravenous morphine dose(mg)
i.v. fentanyl	10	1000
i.v. meperidine	75	10
p.o. oxycodone controlled release	10	5

2012 by Therapeutic Research Center
i.v=intravenous; p.o=per oral

진통제 사용 양상

PCA

Fentanyl only group의 PCA는 평균 fentanyl 1088 μg (900 μg-2000 μg)과 식염수 혼합액으로 총 100 ml로 구성되었고, multimodal group의 PCA는 평균 fentanyl 968 μg (900 μg-1400 μg), propacetamol 주사제, 식염수 혼합액으로 총 100 ml로 구성되었다. 1.0 ml/h(fentanyl only group의 경우 평균 10.88 μg/h, multimodal group의 경우 평균 9.68 μg/h)의 용량으로 지속적으로 정맥내 투여되며 잠금 시간은 15분, 추가 투여시 1회 투여량은 1 ml/회로 총 투여량이 5 ml/h를 초과하지 않도록 하였다. 두 그룹의 PCA에 들어간 평균 fentanyl 용량은 주사용 morphine의 동등 용량(Table 2)으로 multimodal group 96.8±15.0 mg, fentanyl only group 108.8±21.3 mg으로 유의한 차이가 있었으며(p<0.001), multimodal group의 모든 PCA에는 propacetamol 6 g이 모두 동일하게 들어갔다. PCA 약물을 소진하는데 걸린 평균 시간은 multimodal group이 87.9±26.5(시간), fentanyl only group이 82.2±27.0(시간)으로 유의한 차이가 없었다(p=0.232)

마약성 보조진통제

마약성 보조진통제로 oxycodone 서방정이 정규 처방으로, meperidine 주사제가 PRN (필요시, as needed)으로 처방되었으며 두 군의 처방 환자수의 통계적 유의성은 없었다. 주사용 morphine의 동등용량으로 환산한 경우 수술 당일부터 수술 셋째 날까지 보조마약성 진통제의 투여 용량은 oxycodone 서방정의 용량은 multimodal group에서 31.2±10.9 mg, fentanyl only group에서 23.2±12.1 mg으로 multimodal group에서 용량이 높았다(p<0.001). PRN meperidine 의 용량은 multimodal group에

Table 3. Total average opioid dose of each group as intravenous morphine milligram equivalents and the number of patients using opioid medications after surgery during study period (POD0 to POD3)

	Multimodal group(n=60)		Fentanyl only group(n=68)		p value	
	Equivalent i.v. morphine dose (mg)	n(%)	Equivalent i.v. morphine dose (mg)	n(%)	Equivalent i.v. morphine dose (mg)	n (%)
PCA						
fentanyl	96.8 ± 15.0	60(100)	108.8 ± 21.3	68(100)	<0.001	1.000
Additional						
oxycodone CR po	31.2 ± 10.9	58(96.7)	23.2 ± 12.1	68(100)	<0.001	0.218
meperidine im PRN	4.83 ± 8.38	19(31.7)	10.2 ± 15.4	33(48.5)	0.015	0.053
morphine milligram iv equivalents	132.8 ± 18.1		142.2 ± 29.7		0.030	

PCA=patient controlled analgesia
i.v=intravenous; p.o=per oral
Reg=regular; CR=Controlled Release; PRN=pro re nata, as needed
Data is mean±SD values. SD = standard deviation.
Data is number of patients (percentage of patients).

Table 4. Usage of non-opioid pain medication after surgery during study period (POD 0 to POD 3)

	Multimodal group(n=60)	Fentanyl only group(n=68)	p value
Regular			
additional i.v. propacetamol	58(96.7)	0	<0.001
i.v. tramadol	57(95.0)	67(98.5)	0.340
p.o. tramadol	2(3.3)	10(14.7)	0.034
p.o. NSAIDs	57(95.0)	65(95.6)	1.000
p.o. adjuvant pain medications	56(93.3)	66(97.1)	0.418
PRN			
i.m. tramadol	34(56.7)	48(70.6)	0.101
p.o. acetaminophen	1(1.7)	10(14.7)	0.010
i.m. ketorolac	0	6(8.8)	0.029

Propacetamol is a prodrug form of acetaminophen
i.v=intravenous; p.o=per oral; i.m=intramuscular; PRN=pro re nata, as needed
NSAIDs=non-steroidal anti inflammatory drugs
NSAIDs includes celecoxib, naproxen and pelubiprofen.
Adjuvant pain medication includes duloxetine, amitriptyline and pregabalin

서 4.83±8.38 mg, fentanyl only group에서 10.2±15.4 mg으로 fentanyl only group에서 유의하게 높았다(p=0.015). PCA에 충진된 약물을 끝까지 소모할 때까지 걸린 시간이 두 그룹에서 유의한 차이가 없었으므로 연구 기간 동안 누적된 opioid의 용량을 PCA의 fentanyl, 정규 처방의 oxycodone 서방정, PRN meperidine 합산으로 주사용 morphine의 동등 용량으로 산출할 때 multimodal group은 132.8±18.1 mg, fentanyl only group은 142.2±29.7 mg으로 두 그룹간 누적 opioid 진통제 사용량에 차이가 있었다(p=0.030) (Table 3).

비마약성 보조진통제

Multimodal group에서 PCA 경로 이외의 추가적인 propacetamol주사제가 더 많은 환자에게 투약되었고(p<0.001), fentanyl only group에서는 tramadol 경구제(p=0.034), acetaminophen PRN 경구제(p=0.010), ketorolac PRN 주사제(p=0.029)가 더 투여되었다. 그 외의 celecoxib, naproxen, pelubiprofen, 정규 tramadol 주사제, PRN tramadol 근육주사, duloxetine, amitriptyline, pregabalin은 처방환자수에 있어서 유의한 차이가 없었다(Table 4).

부작용

모든 환자들은 구역, 구토 예방을 위해 수술 전 palonosetron 주사제를 투여 받았다. 그럼에도 불구하고 multimodal group에서 28명(46.7%), fentanyl only group에서 33명(48.5%)의 환자들이 구역/구토의 부작용을 보였다. 두번째로 빈번한 부작용은 변비로 각각 14명(23.3%), 15명(22.1%)이 있었고, 소변저류 부작용을 겪는 환자는 각각 9명(15.0%), 12명(17.6%) 이었다. 그 외에도 각 그룹의 10명 미만의 환자에게서 현기증/두통, 섬망, 혈압 저하, 호흡곤란, 두드러기, 진정을 호소하였다. 두 군간 각각의 부작용들은 유의한 차이가 없었다.

구역, 구토 부작용과 위험인자

구역, 구토 부작용 설명변수로는 성별(p=0.012), BMI(p=0.002), 연령(p=0.008)이 있었고 odds ratio (OR)는 각각 성별 2.788, BMI 1.266, 연령 1.076이었다.

재원 기간

재원기간에 영향을 주는 변수로는 단변량 선형 회귀 분석 결과 p값 0.2 미만인 변수를 설명변수 후보로 정하였다. 그 항목으로는 의료비 지원 혜택 종류, 변비 부작용, 수술 시간, 뇨체류 부작용, 수술 코드가 해당되었다. 다변량 선형 회귀 분석에서 위 다섯 가지를 변수로 한 모델에서 국비환자의 경우 재원일수를 늘리는 요인(p=0.005)으로 분석되었으며, 변비 부작용이 있는 경우 재원일수가 감소하는 요인으로 분석 되었다(p=0.031).

고찰 및 결론

반복 측정한 자료를 24시간 간격으로 worst pain, mean pain, least pain으로 분리하여 모델을 구축했을 때 mean pain과 least pain은 두 그룹간 유의한 차이가 없었으나, worst pain에서는 POD1, POD2, POD3 에서 multimodal group의 진통효과가 유의적으로 우수하였다. 최고 NRS로 분석된 worst pain은 mean pain 또는 least pain 보다는 실제 통증과 일치할 가능성이 높으므로 worst pain에서 보여지는 통계적 유의성은 임상적으로도 의미 있다고 사료된다.

이와는 별도로 환자 의무기록에 기록된 모든 NRS를 중등증 통증 (NRS 4-6)과 중증 통증 (NRS 7 이상)으로 범주화 했을때 fentanyl only group에서 한 환자당 기록된 평균 빈도가 유의한 수준으로 더 많았고, 이는 돌발성 통증을 빈번하게 호소하였다고 추측할 수 있다. 이러한 결과는 PRN 진통제 사용량 분석 결과와도 일치하였는데, 연구병원에서는 NRS 4 이상 시 진통제 투약 대상이 되며, tramadol, ketorolac, meperidine 근육주사가 투여되는데 세 종류의 약물의 처방횟수가 fentanyl only group에서 많았다. 단 ketorolac 주사제의 경우 연구병원의 처방량 감소 추세로 대상군 조사기간이 평균 9개월 앞선 fentanyl only group에서 더 편중되었다고 추측된다. 이를 감안하고서라도 중증 통증에 투여되는 meperidine 50 mg 주사제와 중등증 통증에 투여되는 tramadol 주사 모두 fentanyl only group에서 더 처방량이 유의하게 많았다.

Propacetamol 주사제의 opioid sparing effect를 확인하기 위하여 수술 중 사용된 morphine만 제외하고 반납량이 고려된 모든 마약성 진통제 처방 용량을 합산하였다. 환자가 추가적으로 진통제를 더 원할 때 투여 받을 수 있는 bolus는 PCA 특성이자 장점인데, 이 bolus 횟수에 대한 정보를 얻을 수 없었기 때문에 연구기간까지 PCA로 투여된 fentanyl의 정확한 용량을 산출 할 수 없었다. 대신에 두 그룹의 PCA 끝난 시점을 조사하여 PCA 평균 유지시간이 통계적 유의한 차이가 없음을 확인하여 두 그룹 모두 PCA의 fentanyl 용량을 투여 용량으로 동일하게 처리하였다. PCA에 들어간 fentanyl과 돌발성 통증 치료 목적으로 투여되는 meperidine 주사 용량은 fentanyl only group에서 유의하게 많았지만 정규로 처방되는 oxycodone 서방정의 용량은 multimodal group이 유의하게 많았다. 이를 총 합산한 결과 주사용 morphine 밀리그램 환산 용량으로 fentanyl only group에서 연구기간 동안 평균 9.4 mg이 유의한 수준으로 더 많이 투여되어 opioid sparing effect를 확인할 수 있었다. Propacetamol 주사제 이외의 다른 진통제에 의한 opioid sparing effect를 보정하기 위해 연구기간 동안 투여된 모든 진통제를 분석하였다. 유의적 차이를 보이는 정규 진통제는 fentanyl only group에서 tramadol 경구제제가 더 많이 투여 되었고, multimodal group에서는 추가적인 propacetamol 정맥주사로 밝혀졌다. 이를 최종적으로 고려해 보면 multimodal group에서 보인 opioid sparing effect는 propacetamol 주사제로 인한 것으로 추정할 수 있는데 이 연구에서 propacetamol 주사제는 마약성 진통제와 혼합투여되어 PCA 경로로 투여됨과 동시에 수액과 함께 정맥주사로도 투여되었다. 단 PCA의 fentanyl 용량 그대로를 연구기간 동안 환자에게 투여된 용량으로 간주하였고 이에 따라 POP3 이후에 PCA 사용을 끝낸 환자들이 존재하여 용량을 과하게 산출할 오류가 존재하였는데 이는 후향적 연구의 한계점으로 생각된다. 또한 PCA내 약품 설정은 의사의 처방에 따라 이루어진 것으로 용량 설정에 대한 기준은 알 수 없었다. 추후 약제실 내 가이드를 만들어 처방을 감사하고 중재하는 부분으로 고려될 수 있을 것이다.

연구기간 동안 두 그룹간 마약성 부작용 발생 비율은 유의한 차이점은 없었다. Multimodal group에서 propacetamol 주사제의 opioid sparing effect로 morphine 정맥주사 환산 용량으로 평균 9.4 mg이 덜 투여됐지만 이로 인한 마약성 진통제 부작용 감소는 나타나지 않았다. Herring *et al*의 연구에서 propacetamol 정맥주사의 마약성 진통제의 사용량을 줄이는데 효과적이었다고 보고한 바 있으며,[19] Remy의 메타분석에서도 propacetamol 정맥주사가 마약성 부작용 발생 감소와는 연관이 없지만 마약성 진통제의 필요량을 줄일 수 있었다고 하였는데[20] 본 연구도 이와 일치한 결과가 나왔다. 단, 본 연구기간이 수술당일부터 수술 셋째날 까지 임을 고려해봤을 때 마약성 부작용이라고 추정되는 부작용들은 수술로 인한 부작용 일수도 있다는 한계를 가지고 있다.

로지스틱 회귀분석으로 구역, 구토의 부작용 발생률은 여성이 남성보다 2.788배 높고 BMI (kg/m^2)는 수치가 1 증가 시 1.266배, 연령은 1세 증가 시 1.076배로 늘어난다고 분석되었다. Watcha et al.은 남성이 여성보다 구역, 구토 발생률이 더 낮고, 비만은 구토와 양의 상관관계가 있으며, 성인 환자에게 있어 나이가 들수록 구역, 구토의 발생 비율이 감소한다고 보고한 바 있다.[21] 한편 fentanyl은 지방 친화성의 약력학적 특징으로 BMI가 클수록 분포 용적이 커져 부작용은 낮게 나타나는 것이 일반적이다. 이러한 점들을 고려하여 본 연구의 분석 결과를 해석했을 때 먼저 여성의 구역, 구토 취약점은 앞선 연구와 일치하였고, BMI는 fentanyl의 약물학적 특징보다는 Watcha et al과 맥락을 같이 하였으므로 본 연구에서 발생된 구역, 구토는 postoperative nausea and vomiting (PONV) 임을 추정 할 수 있게 하였다. 마지막으로 본 연구의 93.8%가 65세 이상 노인이었고 다양한 나이 분포를 볼 수 없었기에 Watcha의 연구와 비교하는 것은 무리가 있으리라 판단된다.

의료비 면제 혜택 종류가 재원 기간에 가장 큰 영향을 주는 인자로 분석 되었는데, 국비 환자가 사비 환자보다 다른 변수들을 통제했을 때 입원기간이 3.022일 길었다. 또한 변비의 유무도 유의한 인자로 분석되었는데 역설적이게도 변비 부작용이 있는 경우 다른 변수를 통제한다면 부작용이 없는 경우보다 2.544일 입원기간이 짧은 것으로 분석되었다. 정희숙은 의료급여 수진자가 재원 일수가 의미 있게 증가한다고 보고한 바 있다.[22] 의료급여 수진자와 본 연구 병원에서의 국비 환자의 의미는 다르지만 본인부담금 감면 혜택의 관점에서는 비슷한 개념이라 볼 수 있다. 의료비용의 도덕적 해이를 방지하기 위한 정책과 관리가 필요하다고 생각되는 부분이다. 또한 주요 외국의 슬관절 치환술 에서의 평균 재원일수는 미국 4~5일, 영국 6.9일, 독일 13.6일이며[22] 우리나라는 2011년 국민건강보험공단 발표 기준 21.35일이다. 두 그룹의 평균 재원 일수는 19.18일로 본 연구에서는 한쪽 무릎 관절 치환술만 대상으로 하였기 때문에 양쪽 무릎관절도 포함하여 재원 기간을 산출한 21.35일 보다는 짧지만, 주요 외국의 재원 일수에 비하면 2~3배 긴 편이다. 수술 후 재원일수가 경과 할 수록 통증약물 요구도의 감소가 예상되므로, 타국가에 비해 두드러지는 장기간의 재원일수와 마약성 진통제로 인한 변비 부작용 간의 음적 연관성을 보인다고 섣불리 해석하기 어려울 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 변비 부작용을 겪은 환자수는 두 그룹에서 총 29명으로 추후 대규모 집단에서 변비가 조기퇴원에 영향을 주는지 확인이 필요할 것이며, 추가적으로 두 그룹 모두에서 변비를 예방하기 위한 약물 투여가 적절하지 않았는데 향후 연구 병원내의 약물 사용의 중재가 필요한 부분이라 사료된다.

본 연구에서는 무릎관절 치환술 후 통증관리에 사용되는 PCA의 propacetamol 주사제와 fentanyl을 혼합하여 사용하는

multimodal analgesia가 fentanyl만 단독으로 들어있는 PCA보다 통증 조절 효과 면에서 더 우수하였다. 두 그룹간의 부작용 차이는 없었지만, opioid sparing effect를 확인하였다. 이번 연구를 통하여 fentanyl 단독 요법 보다 propacetamol 주사제가 혼합된 요법이 새로운 대안으로 활용 될 수 있음을 시사하였다.

참고문헌

1. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesthe 1989;63:189-95.
2. Song SO. The approaches to postoperative pain management. The Korean J Pain 1995;8:1-7.
3. Kim DY, Kim JH, Lee CH. Clinical experience of postoperative pain control. Korean J Anesthesiol 1997;281-8.
4. Kehlet H, Dahl JB. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment. Anesthesia & Analgesia 1993;77: 1048-56.
5. Ballantyne JC, Carr DB, Chalmers TC, *et al*. Postoperative patient-controlled analgesia: meta-analyses of initial randomized control trials. J Clin Anesth 1993;5:182-93.
6. Marret E, Kurdi O, Zufferey P, *et al*. Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs on Patient-controlled Analgesia Morphine Side EffectsMeta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Soc Anesth 2005;102:1249-60.
7. Cadence pharmaceuticals announces FDA approval of Ofirmev(acetaminophen) injection for the management of pain and fever. Cadence pharmaceuticals; 2010 Nov 2. Available from https://www.drugs.com/newdrugs/cadence-pharmaceuticals-announces-fda-approval-ofirmev-acetaminophen-management-pain-fever-2397.html. Accessed August 21, 2017.
8. Song K, Melroy MJ, Whipple OC. Optimizing multimodal analgesia with intravenous acetaminophen and opioids in postoperative bariatric patients. Pharmacotherapy: J Human Pharmacol Drug Ther 2014;34.
9. Kim HJ. Risk factor analysis of hypotension incidence after administration of acetaminophen IV product. M.S. Thesis for Converging Clinical & Public Health Ewha Womans University. 2015.
10. Jahr JS, Filocamo P, Singh S. Intravenous acetaminophen: a review of pharmacoeconomic science for perioperative use. Am J Therapeut 2013;20:189-99.
11. Pang WW, Hsu TC, Tung CC, *et al*. Is total knee replacement more painful than total hip replacement? Acta Anaesth Sinica 2000; 38:143-8.
12. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, *et al*. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
13. Roffman CE, Buchanan J, Allison GT. Charlson comorbidities index. J Physioth 2016;62:171.
14. Hartrick CT, Kovan JP, Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? Pain Practice 2003;3:310-16.
15. Aubrun F, Valade N, Coriat P, *et al*. Predictive factors of severe postoperative pain in the postanesthesia care unit. Anesth Analg 2008;106:1535-41.
16. PL Detail-Document, Equianalgesic Dosing of Opioids for Pain Management. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter. August 2012. Available from https://www.nhms.org/sites/default/files/Pdfs/Opioid-Comparison-Chart-Prescriber-Letter-2012.pdf. Accessed September 19, 2017.
17. Walder B, Schafer M, Henzi I, *et al*. Efficacy and safety of patient?controlled opioid analgesia for acute postoperative pain. Acta Anaesth Sini 2001;45:795-804.
18. Elia N, Lysakowski C, Tramer MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. J Am Soc Anesth 2005;103:1296-304.
19. Herring BO, Ader S, Maldonado A, *et al*. Impact of intravenous acetaminophen on reducing opioid use after hysterectomy. Pharmacotherapy: J Human Pharmacol Drug Ther 2014;34.
20. Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. Brit J Anaesth 2005;94:505-513.
21. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment, and prevention. Anesth 1992;77:162-84.
22. Jung HS. Identification of factors related to hospital lengths of stay after total knee replacement. M.S. Thesis for Public Health Yonsei University. 2013.