

고령의 무릎 골관절염 환자에서 Tramadol/Acetaminophen 복합제와 비스테로이드성 소염제의 유효성 및 안전성 비교

김세영 · 류지원 · 허진욱

을지대학교 의과대학 내과학교실

Comparison of Effectiveness and Safety of Tramadol/Acetaminophen and Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (NSAIDs) for Treatment of Knee Osteoarthritis in Elderly Patients

Se Young Kim, Ji Won Ryou, Jin-Wuk Hur

Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea

Objective. To compare the analgesic effectiveness and safety of tramadol 37.5 mg/acetaminophen 325 mg combination tablets (tramadol/acetaminophen) with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for the treatment of osteoarthritis in elderly patients.

Methods. This randomized controlled study enrolled 48 patients with chronic knee osteoarthritis where the diagnostic period was over 3 months. Patients with at least moderate pain [visual analog scale (VAS) with scores $\geq 40/100$ mm] after the washout period were randomized to tramadol/acetaminophen or NSAID. All patients received tramadol/acetaminophen 1 tablet TID or NSAID (naproxen 500 mg) BID. The primary outcome measures were the final pain VAS scores. Secondary measures included pain relief (5 point Likert scale), adverse events, and overall medication assessments.

Results. In total, 43 intent-to-treat (ITT) patients received tramadol/acetaminophen (n=21) or NSAID (n=22). Mean baseline pain VAS scores showed no difference between two groups. ITT analysis showed significantly better mean final VAS scores (38.45 vs 31.24, $p=0.004$) and mean final pain relief scores (2.18 vs 2.95; $p=0.007$) for tramadol/acetaminophen rather than for NSAID. The most common treatment related adverse events with tramadol/acetaminophen were nausea/vomiting (47.6%) and constipation (33.3%). Epigastric soreness and heartburn was more frequent in NSAID treatment.

Conclusion. Tramadol/acetaminophen combination showed better effectiveness in pain reduction compared with NSAIDs when used for the treatment of osteoarthritis in elderly patients.

Key Words. Osteoarthritis, NSAID, Tramadol

서 론

골관절염은 관절의 연골에 영향을 미치는 질환으로 관절염의 원인 중 가장 흔한 것으로 알려져 있다. 60세 이상에

서는 약 17%, 65세 이상의 고령에서는 약 70% 이상에서 방사선학적으로 골관절염이 나타나는 것으로 보고 되어 있다 (1).

이러한 골관절염의 약물치료에는 acetaminophen과 비스테로이드성 항염제(nonsteroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs) 등이 일반적으로 사용되고 있는데 중등도 이상의 통증이 지속되는 경우 트라마돌(Tramadol)과 같은 마약성 진통제를 사용 할 수 있다 (2). 트라마돌은 μ -opioids 수용체에 결합하여 마약성 효과를 나타내거나 중추 신경계에서 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제하는 작용기

<접수일 : 2011년 9월 30일, 수정일: 2011년 10월 11일, 심사
통과일 : 2011년 10월 12일>
통신저자 : 허진욱

서울시 노원구 하계1동
을지병원 류마티스내과
E-mail : rheumatism@eulji.ac.kr

전으로 진통 효과를 나타내어 (3,4) 유해자극(nociceptive) 동통 및 신경병증(neuropathic) 동통의 치료에 효과가 있으며 임상적으로는 만성 골관절염 치료제로서 뿐만 아니라 당뇨병성 신경병증 및 만성 요통의 치료 등에도 사용되고 있다. 최근 Tramadol 37.5 mg/Acetaminophen 325 mg 복합제(Tramadol/Acetaminophen)는 트라마돌에 비해서 진통효과가 빠르게 나타나며 단일 acetaminophen제에 비해서 작용시간이 긴 것이 특징으로 알려져 있다 (5).

한편 모든 NSAIDs는 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 조직손상으로 야기된 통증을 줄이는 작용을 하게 되는데 cyclooxygenase-1, 2 효소의 기능을 차단하여 조직의 염증 반응을 억제하는 순기능으로서의 역할을 할 수 있지만, 각 장기에 축적될 경우 여러가지 부작용들을 나타낼 수 있다 (6). 특히 임상적으로 장기간 NSAIDs를 고용량으로 사용시 심각한 위장관 장애 및 신독성이 나타날 수 있고 특히 고령에서는 더욱 위험한 것으로 알려져 있다 (7,8).

이제 저자들은 만성통증이 있는 고령의 무릎 골관절염 환자에서 NSAIDs와 Tramadol/Acetaminophen 사용군 간에 통증 완화 효과 및 부작용의 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

대상

본 연구는 3개월 이상의 만성 통증을 가진 만 60세 이상의 무릎 골관절염 환자 48명을 대상으로 하였으며, 피험자 선정기준은 X-선상 Kellgren-Lawrence grading scale I~III에 해당하는 골관절염 환자로서 통증강도(pain visual analogue scale, VAS)가 40 mm 이상인 중등도 이상의 피험자를 대상으로 하였다. 대상 피험자 중 이전에 투약을 하였던 경우에는 이전 투약을 중지하고 2주간의 약물제거 기간(washout period)을 거쳐 통증이 지속되는 환자를 연구 대상으로 하였다. 피험자의 건강상태는 이학적 검사상 이상소견 없으며 일반 혈액검사, 일반 뇨검사, 간기능 검사 등에서 정상범위에 해당하는 경우에만 대상으로 하였다. 반면 과거력상 협심증 혹은 심근경색이 있거나 아스피린을 복용중인 경우, 조절되지 않는 고혈압 혹은 당뇨가 있는 경우, 위궤양 및 출혈, 기타 위장관 질환으로 인한 수술의 과거력이 있는 경우는 제외 하였고 NSAIDs 및 acetaminophen과 tramadol에 대한 과민반응이 있거나 4주 이내 tramadol 제제를 사용한 경우는 제외 하였다.

방법

본 연구는 1975년 헬싱키 선언의 윤리 기준에 의거 하여 본원 연구윤리심의위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통해 승인을 받았으며, 2010년 3월부터 6월까지 본원에서 무릎 골관절염으로 진단받고 최근 3개월 이상 만성 통증을 가진 환자에서 자발적으로 본 임상시험에 동의하여 참여한 환자 중 선정기준과 제외기준을 적용하여

본 연구에 적합한 환자를 대상으로 하였다. 이후 난수표를 근거로 한 무작위 배정으로 Tramadol/Acetaminophen 사용군 또는 NSAIDs 사용군으로 나누었다. 각각 Tramadol/Acetaminophen과 NSAIDs를 투여받은 피험자는 총 8주간 시험약을 복용하였으며 4주 간격으로 2회 외래방문 하였다. 투약 방법은 Tramadol/Acetaminophen 사용군은 첫 일주일 간은 1회 1정, 1일 1회 투약 후 제 2주부터 1일 3회 투약하였고, NSAIDs 사용군은 처음부터 naproxen 500 mg을 1회 1정, 1일 2회 투약하였다.

Tramadol/Acetaminophen 사용군과 NSAIDs 사용군의 만성 통증에 대한 유효성 평가 방법은 통증강도의 변화와 통증완화의 정도를 비교하여 분석하였다. 통증강도의 변화는 시험약 투여 전(0주) 및 투여 후 8주째 VAS를 측정하여 변화 수치를 비교하였고, 통증완화 정도의 평가는 5점 리커트 척도(5 point Likert scale)를 이용하여 평가하였다. (4=통증 완전소실, 3=상당히 완화, 2=중등도 완화, 1=약간 완화, 0=변화 없음) 한편 약물 치료 후 부작용은 주로 위장관계 부작용으로 구역(nausea) 및 구토(vomiting), 속쓰림(epigastric soreness)과 흉부작열감(heartburn), 변비(constipation) 및 기타 부작용으로 나누어 조사하였다.

통계분석

2개 집단의 독립 평균의 효과 평가를 위한 피험자 수는 표본수 추정 공식을 이용하였고 (9), 이전 선행 연구자료 (3,10)를 토대로 차이(effect size), α -error (level of statistical significance), β -error (power), 분산(variance) 등과 중도 탈락률 20%를 고려할 때 필요한 피험자 수는 각각 24명 이었다. Tramadol/Acetaminophen 사용군과 NSAIDs 사용군간의 유효성에 대한 검사는 무작위 배정으로 약제들을 최소한 1차례 투여 받은 피험자들로 구성된 Intention-to-treat (ITT) 대상군에서 실시하였다. 각 군의 연령, 키, 몸무게에 대한 비교는 Unpaired t-test를 이용하였고 성별과 Tramadol/Acetaminophen 사용군과 NSAIDs 사용군간의 유효성 및 부작용에 대해서는 카이제곱검정(Chi-square test)을 사용하였다.

결 과

본 연구에 적합한 환자를 대상으로 연구에 동의 후 참여한 48명의 환자 중 동의서를 철회한 환자 4명과 추적관찰이 불가능 하였던 환자 1명 등으로 중도 탈락한 5명을 제외한 총 43명이 참여하였으며, 이 중 Tramadol/Acetaminophen 사용군이 21명, NSAIDs 사용군이 22명 이었다.

연구 피험자의 평균 나이, 신장 및 체중은 두 군간에 차이가 없었으며 성별에 대한 검증에서도 두 군간의 차이는 보이지 않았다(표 1). 또한 약물 투여 전 Kellgren-Lawrence grading scale에서는 Tramadol/Acetaminophen 사용군과 NSAIDs 사용군에서 grade별 차이는 보이지 않았다($p=0.208$) (표 2). 통증 강도의 변화는 시험약 투여 전(0주) 및 투여

Table 1. Demographic and baseline characteristics

	NSAIDs (n=22)	Tramadol/ Acetaminophen (n=21)	p-value
Median age (yrs)	65.7	66.5	0.57
Sex (M : F)	7 : 15	5 : 16	0.56*
Height (cm)	160.71±4.71	163.18±6.33	0.21
Weight (kg)	62.59±5.94	63.57±6.11	0.60

*Chi-square test.

Table 2. Kellgren-Lawrence grade at baseline

Group	NSAIDs (n=22)	Tramadol/ Acetaminophen (n=21)	p-value
Grade I	4	3	0.208
Grade II	11	10	
Grade III	7	8	

후 8주째 VAS를 측정하여 변화 수치를 비교하였는데, 먼저 약물 투여 전 NSAIDs 사용군에서는 64.14±8.254 mm이었고, Tramadol/Acetaminophen 사용군에서는 65.05±7.046 mm으로 두 군간의 차이는 없었다(p=0.70). 시험약 투여 후 8주째 평균 VAS 측정값은 NSAIDs 사용군에서는 38.45±6.752 mm 이었고, Tramadol/Acetaminophen 사용군에서는 31.24±8.763 mm으로 두 군사이에 유의한 차이가 있었으며 (p=0.004), 또한 통증 완화의 정도를 평가하기 위한 5점 리커트 척도 (4=통증 완전소실, 3=상당히 완화, 2=중등도 완화, 1=약간 완화, 0=변화 없음)에서는 8주째 NSAIDs 사용군에서는 2.18±0.907 이었고, Tramadol/Acetaminophen 사용군에서는 2.95±0.865로 역시 두 군사이에 유의한 차이가 있는 것으로 나타났다(p=0.007) (표 3).

한편, 시험약 투여 후 나타난 약물 부작용을 분석한 결과, 먼저 구역(nausea) 및 구토(vomiting) 증상은 모두 12명에서 나타났으며 이중 Tramadol/Acetaminophen 사용군에서 10명, NSAIDs 사용군에서 2명으로 Tramadol/Acetaminophen 사용군에서 유의하게 높은 것으로 나타났고(p=0.07), 변비(constipation) 증상도 Tramadol/Acetaminophen 사용군에서는 7명, NSAIDs 사용군에서는 2명으로 역시 Tramadol/Acetaminophen 사용군이 높게 나타났다(p=0.05) (표 4). 그러나 속쓰림(epigastric soreness)과 흉부작열감(heartburn)은 Tramadol/Acetaminophen 사용군에서 4명, NSAIDs 사용군에서 10명으로 NSAIDs 사용군에서 더 높게 나타났으나 통계적 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.065). 기타 증상으로는 두통, 두드러기 등이 있었으나 두 군에서 모두 중대 유해반응은 나타나지 않았다.

고 찰

골관절염은 관절연골의 점진적인 퇴행성 변화로 인해 관

Table 3. Baseline and final mean VAS and Likert scale

	NSAIDs	Tramadol/ Acetaminophen	p-value
Baseline mean VAS (mm)	64.14±8.254 (41~80)	65.05±7.046 (44~76)	0.700
8 wks mean VAS (mm)	38.45±6.752 (25~49)	31.24±8.763 (16~55)	0.004
Final 5 point Likert	2.18±0.907 (1~4)	2.95±0.865 (1~4)	0.007

Table 4. Overall evaluation of adverse events

	NSAIDs (n)	Tramadol/ Acetaminophen (n)	p-value
Nausea/Vomiting	2 (9%)	10 (47.6%)	0.07
Constipation	2 (9%)	7 (33.3%)	0.05
Epigastric soreness/Heartburn	10 (45.5%)	4 (19%)	0.07

절의 기능장애와 통증을 유발한다고 알려져 있는데 (11), 미국에서는 약 이 천 만명 이상의 환자가 있으며 이로 인해 NSAIDs의 사용도 전세계적으로 가장 많이 처방되는 약 중의 한가지로 알려져 있다 (12,13). 하지만 흔히 잘 알려진 위장관계 부작용과 신독성 뿐만 아니라 최근에는 심혈관계 부작용도 대두되고 있으며 (14), NSAIDs사용시 혈압을 증가시키거나 심근경색의 위험도가 1.4배 이상 높고 더불어 이와 관련된 사망의 위험도가 1.5~2.4배 높다는 보고도 있다 (15-17). 특히 아스피린과 같은 약물이나 다른 약제를 많이 복용하고 있는 고령의 환자에서는 더욱 그러한 위험성이 높으므로 만성 질환인 골관절염이 있는 고령의 환자에서 NSAIDs를 장기간 사용하는 것은 상당한 주의가 필요하다. Tramadol/Acetaminophen 복합제는 기존의 트라마돌 제제에 비해서 약물의 발현시간이 빠르기 때문에 진통효과가 신속히 나타나며 적은 용량으로 마약성 진통제에서 나타날 수 있는 구역 및 구토와 같은 증상이 비교적 적고 단일 acetaminophen제에 비해서는 작용시간이 긴 장점이 있어 통증이 동반된 각종 질환의 치료제로서 새롭게 알려져 왔으며, 주로 만성 요통, 수술 후 급성통증, 섬유근통 등 다양한 질환에서 통증 완화효과가 있는 것으로 알려져 있다 (18,19). 이러한 배경하에 이번 연구는 만성 통증이 동반된 골관절염에서 일반적 치료제로 흔히 사용되고 있는 NSAIDs가 장기간 사용시 여러 부작용의 위험성이 알려져 있으므로 제한적으로 대안적인 치료제로서 Tramadol/Acetaminophen과 비교하여 특히 고령의 환자에서 통증 강도 및 통증 완화 효과와 부작용을 비교해 보고자 하였다.

본 연구결과 약물 투여 전 통증 강도는 두 군에서 차이가 없었으나 각 약물 투여 8주 후 평균 VAS로 측정한 통증

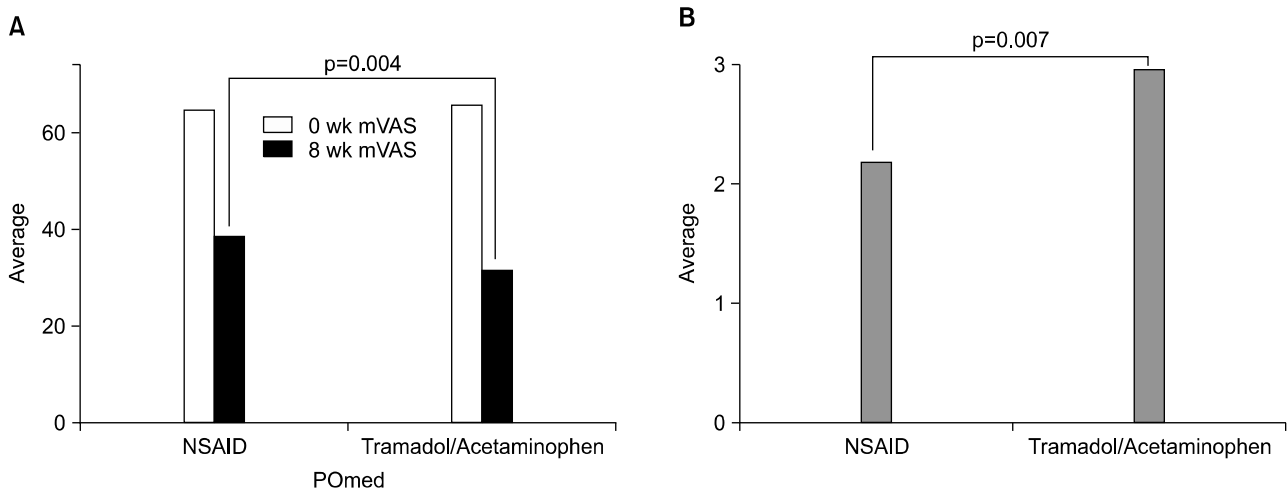


Figure 1. Change of mean VAS (A) and Likert scale (B) between NSAID and Tramadol/Acetaminophen.

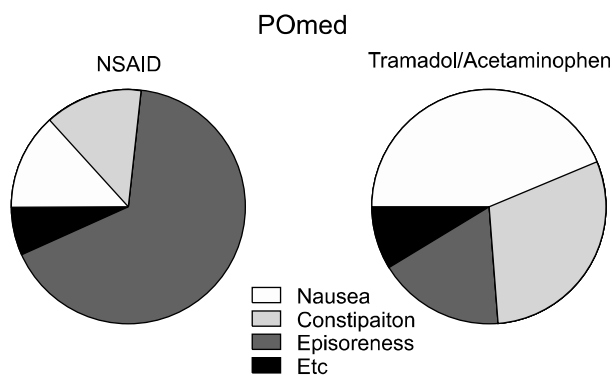


Figure 2. Distribution of overall adverse events.

강도에서 NSAIDs 사용군에서는 38.45 ± 6.752 mm 이었고, Tramadol/Acetaminophen 사용군에서는 31.24 ± 8.763 mm로 나타나 Tramadol/Acetaminophen 사용군에서 통증이 더 낮은 것으로 나타났다. 또한 Likert 척도로 평가한 통증 완화 정도에서도 NSAIDs 사용군에서는 2.18 ± 0.907 이었고, Tramadol/Acetaminophen 사용군에서는 2.95 ± 0.865 로 나타나 Tramadol/Acetaminophen 사용군의 통증이 의미있게 더 많이 호전된 것으로 나타났다(그림 1). 따라서 이 결과에서 볼 때 Tramadol/Acetaminophen 약물이 골관절염과 같은 만성 통증 질환 치료에서 고령의 환자에게 위장관계 및 심혈관계 등의 위험성이 높은 NSAIDs를 대체하여 효과적으로 통증 조절을 할 수 있을 것으로 판단된다. 한편, 두 군에서 약물 투여 8주 후 부작용에 있어서는 NSAIDs 사용군에서는 속쓰림과 흉부작열감(45.5%)이 흔한 것으로 나타났고 Tramadol/Acetaminophen 사용군에서 구역 및 구토증상(47.6%)과 변비(33.3%) 증상이 가장 흔하게 나타났다(그림 2). 이러한 부작용은 Tramadol/Acetaminophen 복합제에 포함된 트라마돌 성분으로 인해 이러한 부작용이 나타날 것으로 생각되는데 보행장애가 있거나 고령의 환자에서는

낙상을 유발할 수 있으며 또한 opioids 제제는 섬망을 유발하는 대표적인 약제이므로 주의해야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 이전 다른 연구에서 알려진 부작용 비율이 약 20~30% 이었던 점과 비교했을 때 보다는 더 많은 비율에서 나타났는데, 이는 60세 이상의 고령의 환자를 대상으로 하였고 또한 인종간의 다른 유전적 배경도 영향이 있었을 것으로 사료된다 (18-20). 한편 이러한 부작용은 비록 본 연구에서는 짧은 적정(titration)기간을 거쳐 약물 복용하였으나 다른 연구에서와 같이 좀 더 기간을 늘려 서서히 약물 투여량을 조절할 경우 환자가 부작용을 감수할 만한 정도로 줄일 수 있을 것으로 사료된다 (21,22). 따라서 고령에서는 Tramadol/Acetaminophen과 같은 약제를 사용할 경우에는 좀 더 적정기간을 늘리고 저용량에서 시작하여 단계적으로 증량하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 본 연구의 제한점으로는 환자 수가 많지 않고 환자의 관찰 기간이 8주로 짧으며 환자 삶의 질 척도 등을 이용한 약물 효능에 대한 다양한 평가가 이루어 지지 못하여 향후 좀 더 장기 관찰 연구가 필요 할 것으로 사료된다. 또한 이전 약을 복용하던 환자에서는 약물제거 기간을 거치도록 하였는데 외래환자를 대상으로 하였기에 이 기간 중 보고되지 않은 기타 약제복용 가능성이 있을 수 있으며, 이번 연구에서는 부작용중 약제에 의한 간독성 및 신독성 등에 대해서는 충분한 검사가 이루어 지지 못하였다.

결론

본 연구에서는 만성 무릎 골관절염 환자에서 Tramadol/Acetaminophen 사용군이 NSAID 사용군에 비해서도 의미 있는 통증 호전을 보임으로써 Tramadol/Acetaminophen 제제는 위장관계 및 심혈관계 등의 위험성이 높은 경우 NSAID를 대체하여 효과적으로 통증을 조절 할 수 있을 것으로 사료되며 또한 약제의 적정기간을 늘리고 저용량으로 시작함으로써 부작용을 줄일 수 있을 것으로 사료된다.

감사의 글

이 논문은 2007년도 범석학술장학재단 연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

참고문헌

- Kelley WN. Textbook of rheumatology. 5th ed. p. 1547-8, Philadelphia, W.B. Saunders, 1997.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin Pharm Ther* 2001;26:257-64.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL, et al. Complementary and synergistic antinociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993;267:331-40.
- Mullican WS, Lacy JR; TRAMAP-ANAG-006 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. *Clin Ther* 2001;23:1429-45.
- Vane J, Botting R. Inflammation and the mechanism of action of anti-inflammatory drugs. *FASEB J* 1987;1:89-96.
- Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
- Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, Snowden M, Ray WA. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991;114:257-63.
- Fayers P. Approaches to sample size estimation in the design of clinical trials--a review. By A. Donner, *Statistics in Medicine*, 3, 199-214 (1984). *Stat Med* 1993;12:1643.
- Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N; CAPSS-115 Study Group. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004;187:521-7.
- Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect* 2005;54:465-80.
- Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
- Singh G. Treatment options for osteoarthritis. *Surg Technol Int* 2003;11:287-92.
- McKellar G, Madhok R, Singh G. The problem with NSAIDs: what data to believe? *Curr Pain Headache Rep* 2007;11:423-7.
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.
- Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-13.
- Aisen PS, Schafer K, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. NSAIDs and hypertension. *Arch Intern Med* 2003;163:1115.
- Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537-45.
- Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N; Protocol TRP-CAN-1 Study Group. Analgesic efficacy and safety of tramadol/acetaminophen combination tablets (Ultracet) in treatment of chronic low back pain: a multicenter, outpatient, randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2454-63.
- Wang G, Zhang H, He F, Fang X. Effect of the CYP2D6*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:927-31.
- Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G. Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiology* 1999;91:231-9.
- Choi CB, Song JS, Kang YM, Suh CH, Lee J, Choe JY, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, add-on study of the effects of titration on tolerability of tramadol/acetaminophen combination tablet in Korean adults with knee osteoarthritis pain. *Clin Ther* 2007;29:1381-9.