

## 척추 수술 후 발생한 급성 통증에 대한 트라마돌/아세트아미노펜 복합 제제의 효과

정재윤 · 이재준 · 서형연 · 손석준<sup>#</sup> · 정은경<sup>\$</sup>

전남대학교 의과대학 정형외과학교실, 예방의학교실<sup>#</sup>, 의학교육학교실<sup>\$</sup>

### Effect of Tramadol/Acetaminophen Combination Drug in Acute Pain After Spinal Surgery

Jae-Yoon Chung, M.D., Jae-Joon Lee, M.D., Hyoung-Yeon Seo, M.D.,  
Suk-June Shon, M.D.<sup>#</sup>, Eun-Kyung Chung, M.D.<sup>\$</sup>

*Department of Orthopedics, Chonnam National University Hospital,  
Department of Preventive Medicine, Chonnam National University Medical School<sup>#</sup>,  
Department of Medical Education, Chonnam National University Medical School<sup>\$</sup>, Gwangju, Korea*

#### – Abstract –

**Study Design:** A single center, double-blind, randomized, placebo-controlled trial

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of Ultracet<sup>TM</sup> compared with a placebo in the treatment of acute pain after spinal surgery.

**Summary of Literature Review:** Ultracet<sup>TM</sup> is a combination drug of Tramadol and Acetaminophen, and the synergistic effect in pain control was demonstrated by animal experiments.

**Materials and Methods:** Seventy-six patients who satisfied the selection and exclusion criteria after spinal surgery were enrolled in this study. The patients measured perceptible pain relief time and meaningful pain relief time using a two stop-watch technique. The pain intensity (PI) and pain relief (PAR) were recorded at 30 minutes and then hourly over a 4 hour period, and the pain intensity difference (PID), the sum of the pain intensity difference (SPID), and the total pain relief (TOPAR) were also checked.

**Results:** The study and control group comprised of 56 and 20 patients, respectively. The baseline pain intensity was an average of  $5.9 \pm 1.2$  in the study group and  $6.1 \pm 1.4$  in the control group ( $p=0.683$ ). The final pain intensity was  $2.5 \pm 2.4$  and  $4.1 \pm 2.2$  in the study and control group, respectively. The study group was superior to placebo ( $p=0.008$ ). In addition, the study group was statistically superior in terms of the PID ( $p=0.025$ ), SPID ( $p=0.028$ ), and TOPAR ( $p=0.048$ ), particularly over 2 hours, as well as the overall assessment ( $p=0.005$ ). The median time of the meaningful pain relief time was 90 and 193 minutes in the study and control group, respectively.

**Conclusions:** The analgesic efficacy of Ultracet<sup>TM</sup> was superior to the placebo on the SPID, TOPAR, and the subjects' overall assessments over the 4 hour observation period. These results suggest that Ultracet<sup>TM</sup> is an effective therapeutic option for the management of acute pain after spinal surgery without serious complications.

**Key Words:** Spinal disease, Surgical treatment, Acute pain, Randomized double-blind test, Ultracet<sup>TM</sup>

Address reprint requests to

**Jae-Joon Lee, M.D.**

Department of Orthopedics, Chonnam National University Hospital

8 Hak-dong, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: 82-62-227-1640, Fax: 82-62-225-7794, E-mail: sanggunlee@lycos.co.kr

\* 본 논문은 (주)한국 안센의 지원으로 수행되었음

## 서 론

통증은 그 정도의 차이는 있지만 일상생활에서 누구나 겪는 어려움 중의 하나이다. 통증의 정의는 1986년 ‘International Association for the Study of Pain (IASP)’에서 Merskey가 “실제적인 또는 잠재적인 조직 손상 또는 그러한 손상으로 기술되는 즐겁지 않은 느낌과 감정적인 경험(an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage or described in terms of such damage)” 라고 하였다<sup>1)</sup>. 이처럼 통증은 아직까지 그 원인을 완전히 이해할 수 없으며 어느 하나로 정의할 수 없으며 통증을 줄이거나 없애기 위한 연구가 지금도 계속되고 있고 또한 많은 약물이 개발되고 있다.

통증 조절을 위해 대표적으로 쓰이고 있는 약물로는 아세트아미노펜(acetaminophen), 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal antiinflammatory drug), 마약성 진통제(opioid), 트라마돌(tramadol) 등이 있으며 근래에는 서로 다른 약리작용을 가진 두 제제를 복합함으로써 진통효과를 향상시키는 이른바 “crossfiring” 효과를 얻기 위한 약제가 개발되고 있다. 이는 각각의 용량을 줄임으로써, 발생할 수 있는 이상반응을 감소시킬 수 있다는 장점도 있다<sup>2,3,4,5,6,7,8)</sup>. 울트라셋(Ultracet™)은 이와 같은 접근으로 개발된 제제로 동통 효과가 빠른 아세트아미노펜과 보다 지속적인 통증 완화 효과가 있는 트라마돌의 복합체이다. 아세트아미노펜은 진통작용과 더불어 해열효과를 보여 1950년대부터 사용되어 왔으며 그 작용 기전은 완전히 밝혀지지는 않았지만 질산 합성 효소의 억제, NMDA (N-methyl-D-aspartate)나 substance P에 의한 동통의 억제와 같은 말초에서의 작용과, 척수 및 그 상부에서 prostaglandin E<sub>2</sub>나 5-hydroxytryptamine(5-HT;serotonin)의 유리를 억제하는 중추신경계에서의 작용 두 가지로 이해하고 있다<sup>6,9,10,11,12,13,14)</sup>. 트라마돌은 미수용체( $\mu$ -receptor)에 대한 결합력으로 마약성 효과를, 중추 신경계에서 serotonin과 norepinephrine의 재흡수를 억제하는 두 가지 작용기전으로 진통 효과를 나타낸다고 알려져 있다<sup>6,15,16,17)</sup>. 이 두 제제의 복합으로 동통 완화에 상승 효과를 얻을 수 있음이 동물실험에서 증명되었으며 적당한 복합 비율도 트라마돌 대 아세트아미노펜이 약 1:8 로 보고 되었다<sup>8)</sup>. 이 후 급성 통증과 만성 통증 등의 여러 가지 임상 모델 연구를 통해 그 효과와 안전성이 보고되고 있다<sup>7,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30)</sup>.

저자들은 정형외과, 특히 척추 분야의 수술 후 발생하는 급성 통증에 대해 울트라셋이 얼마나 효과적인지 알아보기 위해 위약과 비교해 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

먼저 피험자 수의 결정은 3대 1로 이형 할당된 2개 집단의 독립 평균의 효과 평가를 위한 표본수 추정 공식을 이용하였다<sup>31)</sup>(Formula 1). 표본수를 추정하기 위해 울트라셋을 이용한 선행 임상연구 논문<sup>6,28)</sup>을 근거로 예상되는 차이(effect size),  $\alpha$ -error(level of statistical significance),  $\beta$ -error(power), 분산(variance) 등과 중도 탈락률 20%를 고려할 때, 피험자 수는 대조군은 19명, 시험군은 57명이었다.

위의 피험자 수를 바탕으로 2003년 7월부터 2004년 1월까지 본원 정형외과에서 척추 질환으로 수술적 치료를 받고 다음과 같은 선정 기준과 제외 기준을 만족하는 환자 80명을 선정하여 난수표를 근거로 한 무작위 코드에 따라 포장된 시험약과 위약간의 이중 맹검 시험을 시행하였다.

### ▶ 선정 기준

- 만 16세 이상의 남녀로 여성의 경우 요 임신반응 검사가 음성인 경우
- 수술 후 통증 강도가 10단계의 numeric rating scale (NRS)로 5 이상이면서 경구 투여가 가능한 경우
- 건강 상태가 양호하며 의사소통에 문제가 없는 경우

### ▶ 제외 기준

- 수술 후 다른 진통제를 복용한 경우
- 신장 또는 간 질환과 같은 중대한 질환이 있는 경우
- 수술 중 이외에 안정제의 병용 투여가 필요한 경우
- 시험약 투여 전 4주 이내에 monoamine oxidase 억제제, 삼환계 항우울제, 항정신병약 등 발작 역치를 낮추는 다른 약물을 복용한 경우
- 시험약 투여 전 3시간 이내에 경구용, 국소용, 주사용 진통제를 투여 받은 경우

Normal approximation for 2 independent means  
Nonuniform allocation,  $N_t = 3 N_c$

$$N_c = \frac{(Z_a + Z_b)^2 V (R + 1)/R}{(M_c - M_t)^2}$$

$N_c$  : control       $N_t$  : case  
 $R$  : allocation ratio  
 $Z_a$  : Z value of corresponding  $\alpha$ -error  
 $Z_b$  : Z value of corresponding  $\beta$ -error  
 $M_c$  : mean of control       $M_t$  : mean of case  
 $V$  : variance

**Formula 1.** Estimation of sample size needed in a randomized trial.

- 트라마돌, 아세트아미노펜, 마약성 진통제에 민감하거나 알레르기가 있는 경우
- 6개월 이내에 발작 병력이 있는 경우
- 6개월 이내에 약물이나 알코올 남용 병력이 있는 경우

약물 투여 전에 모든 피험자 및 법적 대리인에게 본 시험에 대한 설명 후 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 승인된 시험 참여에 대한 서면 동의를 받았으며, 1개월 이내에 사용한 약물과 현재 사용하고 있는 약물을 기록하였고 시험 기간 중 시험약 이외의 다른 진통제는 사용하지 않았다.

시험약은 염산 트라마돌 37.5 mg과 아세트아미노펜 325 mg의 복합제제인 울트라셋(Ultracet™) 2정을 1회 사용하였고 대조약으로써 울트라셋과 외형이 동일한 위약을 2정 사용하였다. 시험약 복용 후 통증의 완화가 없어 추가적인 진통제의 투여가 불가피할 경우 디클로페낙(diclofenac) 90 mg을 사용하기로 하였다. 약물 복용과 동시에 피험자에게 stopwatch 2개를 제공하여 지각할 수 있는 통증 완화 시점(perceptible pain relief time)과 현저한 통증 완화 시점(meaningful pain relief time)을 측정하게 하였고, 시험약 복용 후 30분 및 1, 2, 3, 4시간째에 통증 강도(pain intensity, PI)와, 시험약 복용 전과 비교한 통증 완화 정도(pain relief, PAR)를 5단계(4 : 통증 완전 소실, 3 : 상당히 완화, 2 : 중등도 완화, 1 : 약간 완화, 0 : 변화 없음)로 나누어 조사하였으며, 시험 기간 후 또는 추가적인 진통제 사용시에 시험약에 대한 전반적인 평가를 5단계(5 : 매우 좋다, 4 : 좋다, 3 : 그저 그렇다, 2 : 나쁘다, 1 : 매우 나쁘다)로 나누어 조사하였다.

임상시험 기간 중 발생한 이상반응을 조사하여 약물의 안전성을 평가하였다. 또한 시험 약물과의 인과 관계에 상관없이, 발생한 사망이나 입원 기간의 연장, 지속적 불구나 기능 저하 등의 중대한 이상반응도 관찰하였다.

효과에 대한 평가는 시험약 복용 전과 최종 조사한 통증 강도를 비교하였으며, 10단계의 통증 강도를 없음(none ; NRS 0), 경도(mild ; NRS 1-3), 중등도(moderate ; NRS 4-6), 심도(severe ; NRS 7-10)의 네 단계로 나누어 통증 강도의 차이(pain intensity difference, PID)를 평가하였다. 복합변수으로써 전체 통증 완화 정도(total pain relief, TOPAR)는 4시간 동안 지정된 시각에 측정된 통증 완화 점수(PAR)에 지속 시간을 곱하여 합산하여 구하였고, 통증 강도 차이의 합(sum of pain intensity difference, SPID)은 통증 강도 차이(PID)에 지속 시간을 곱하여 합산하였다. 통증 완화 점수(PAR)와 통증 강도 차이(PID)의 첫 한 시간의 결과는 30분과 1시간째 측정된 결과의 평균을 사용하였다.

SPSS 통계프로그램을 이용하여, 두 비교 집단의 약물

투여 전 기초 자료 분석은 범주형 변수에 대해서는 Chi-square test를, 연속형 변수에 대해서는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 효과 변수의 분석은 last observation carry-forward (LOCF) 분석 방법을 이용하여, 약물 복용 전과 복용 후 최종 통증 강도 비교는 paired t-test를, 시간에 따른 통증 강도의 차이(PID)와 통증 완화 정도(PAR) 및 복합 변수인 통증 강도 차이의 합(SPID)과 전체 통증 완화 정도(TOPAR)의 비교는 반복측정 분산분석(repeated measure analysis of variance)을, 지각할 수 있는 통증 완화와 의미있는 통증 완화 정도의 비교는 Cox의 비례 위험 회귀모형을 이용하여 분석하였다. 시험약에 대한 전반적인 평가는 Mann-Whitney U test로 검증하였다. 통계적 분석에 있어서 수술의 종류에 따라 척추 유합술을 시행했거나 세 분절 이상의 후방 감압술을 시행한 경우를 주 수술군(major operation group)으로, 단순한 추간판 절제술이나 두 분절 이하의 후방 감압술을 시행한 경우는 부 수술군(minor operation group)으로 분류하여 수술의 침습 정도에 따른 시험약의 효과를 고려하였으며, 수술에 따른 마취 방법에 있어서도 전신 마취와 국소 마취로 나누어 비교 평가하였다.

## 결 과

서면 동의 후 시험약 복용을 거부하였던 4예를 제외한 76명을 대상으로 결과를 분석하였다. 시험군이 56명, 대조군이 20명으로 두 군 간에 성별, 나이, 체중, 신장 및 약물 복용 당시의 혈압, 맥박, 통증 강도는 차이가 없었으며, 수술의 침습 정도에 따른 종류와 마취 방법 또한 두 군 간에 차이가 없었다(Table 1). 시험 약물의 복용은 술 후 평균 3일(범위, 1~14)에 시행되었으며, 국소 마취 하에 수술이 시행되었던 5예는 술 후 평균 2일(범위, 1~4)에, 전신 마취 하에 수술을 시행하였던 71예는 술 후 평균 3일(범위, 1~14)이었다. 시험군 56명 중 7명(12.5%)이, 대조군 20명 중 5명(25.0%)이 보조적인 진통제를 사용하였고( $p=0.282$ ) 이상반응으로 인해 중단한 경우는 없었다(Table 2).

약물 복용 전 통증 강도는 시험군이 평균  $5.9 \pm 1.2$ , 대조군이  $6.1 \pm 1.4$ 로 통계학적인 차이가 없었으나( $p=0.683$ ) 4시간 관찰 후 최종 통증 강도는 각각  $2.5 \pm 2.4$ ,  $4.1 \pm 2.2$ 로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.008$ )(Table 3).

통증 강도의 차이는 두 군 모두 약물 복용 후 2시간까지는 한 단계의 통증 강도 차이도 보이지 않았으나 3시간과 최종 측정치는 시험군에서 한 단계 이상의 통증 강도 차이를 보였으며 이는 통계학적으로 유의한 차이가

**Table 1.** Demographic and baseline characteristics

	Ultracet (n=56)	Placebo (n=20)	Total (n=76)	p value*
Sex				
Male	26 (46.4)	11 (55)	37 (48.7)	
Female	30 (53.6)	9 (45)	39 (51.3)	
Age (yr)				
Mean (SD)	51.25 (16.93)	54.65 (13.45)	52.14 (16.07)	
Median	52.50	61.00	53.50	
Range	16~83	31~73	16~83	
Operation				0.735
Major	34 (60.7)	13 (65.0)	47 (61.8)	
Minor	22 (39.3)	7 (35.0)	29 (38.2)	
Anesthesia				0.602
General	53 (94.6)	18 (90.0)	71 (93.4)	
Local	3 (5.4)	2 (10.0)	5 (6.6)	
Height (cm)				
Mean (SD)	161.18 (11.41)	159.20 (9.29)	160.66 (10.87)	
Median	163.00	159.25	160.50	
Range	138~185	142~182	138~185	
Weight (kg)				
Mean (SD)	62.66 (9.86)	62.88 (11.61)	62.72 (10.27)	
Median	60.75	62.95	62.45	
Range	44~87	44~83	44~87	
Systolic blood pressure				
Mean (SD)	126.25 (12.29)	131.00 (11.65)	127.50 (12.23)	
Median	130.00	130.00	130.00	
Range	100~160	110~150	100~160	
Diastolic blood pressure				
Mean (SD)	79.29 (8.92)	81.50 (8.75)	79.87 (8.87)	
Median	80.00	80.00	80.00	
Range	60~100	70~100	60~100	
Pulse rate				
Mean (SD)	76.75(7.92)	76.00 (6.81)	76.55 (7.61)	
Median	76.00	78.00	76.00	
Range	60~104	54~84	54~104	
Baseline pain intensity				
Moderate	42 (75.0)	16 (80.0)	58 (76.3)	
Severe	14 (25.0)	4 (20.0)	18 (23.7)	

**Table 2.** Study completion/withdrawal information

	Ultracet	Placebo	Total
Total subjects	56	20	76
Subjects who completed	56	20	76
No rescue analgesic (%)	49 (87.5)	15 (75.0)	64 (84.2)
Took rescue analgesic (%)	7 (12.5)	5 (25.0)	12 (15.8)
Subjects who withdrew			
Adverse event	0	0	0

있었다( $p=0.025$ )(Table 4)(Fig. 1).

통증 완화 정도는 시험군이 약물 복용 후 2시간부터 중등도 이상의 완화를 보인 반면, 대조군의 경우 최종 관찰 기간 동안 약간 완화되는 정도로 차이를 보였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Table 5)(Fig. 2).

복합 변수인 통증 강도 차이의 합(SPID)과 전체 통증 완화 정도(TOPAR)는 4시간의 관찰 기간 동안 유의한 차이를 보였으며 특히 2시간 이후에 차이가 있음을 알

수 있었다(Table 6).

약물 복용 후 지각할 수 있는 통증 완화의 시점은 시험군의 경우 7예(12.5%)에서, 대조군의 경우 4예(20%)에서 없었으며, 현저한 통증 완화의 시점도 각각 12예(21.4%), 9예(45%)에서 없었다. 지각할 수 있는 통증 완화가 없었던 11예에서는 현저한 통증 완화 시점도 없었다. 지각할 수 있는 통증 완화 시점의 중간값(median)은 시험군의 경우 29분, 대조군의 경우 25분이었고, 현저한 통증 완화 시점의 경우 각각 90분과 193분으로 이를 위약군의 조정 위험율(adjusted risk ratio)을 1로 기준하였을 때 시험군의 위험율(risk ratio)은 2.508(95% 신뢰구간, 1.190~5.287)로 시험군의 현저한 통증 완화 시점이 대조군에 비해 2.508배 더 빠른 것으로 나타났다(Table 7, 8). 또한 수술의 경증도와 마취 방법을 통제한 Cox의 비례 위험 회귀모형을 이용한 분석 결과 지각할 수 있는 통증

**Table 3.** Baseline and final NRS of pain

	Ultracet	Placebo	p value*
Baseline	5.88±1.16	6.05±1.40	0.683
Final	2.54±2.41	4.10±2.20	0.008

\* paired t-test

**Table 4.** Mean pain intensity difference (PID) scores

Unit : Mean±SD

	30 min	1 hour	2 hour	3 hour	4 hour
Ultracet	0.50±0.63	0.77±0.74	0.93±0.83	1.14±0.88	1.11±0.89
Placebo	0.45±0.60	0.30±0.73	0.55±0.89	0.55±0.83	0.50±0.83

PID: -1 = pain worse than baseline, 3 = complete relief from severe baseline pain

p = 0.025 by repeated measure ANOVA

**Table 5.** Mean pain relief(PAR) scores

Unit : Mean±SD

	30 min	1 hour	2 hour	3 hour	4 hour
Ultracet	1.20±1.10	1.77±1.27	2.18±1.38	2.41±1.49	2.36±1.51
Placebo	1.00±0.92	1.20±1.1	1.60±1.19	1.65±1.31	1.55±1.43

PAR: 0 = no relief, 4 = complete relief

p = 0.062 by repeated measure ANOVA

**Table 6.** Results on the primary analgesic efficacy measures

Unit : Mean±SD

	Ultracet	Placebo	p value*
A. 0-4 Hours			
SPID <sup>†</sup>	3.81±2.9	51.98±3.02	0.028
TOPAR <sup>‡</sup>	8.43±5.07	5.90±4.67	0.048
B. 0-2 Hours			
SPID	1.56±1.38	0.93±1.48	0.093
TOPAR	3.66±2.36	2.70±2.11	0.112
C. 2-4 Hours			
SPID	2.25±1.75	1.05±1.64	0.012
TOPAR	4.77±2.94	3.20±2.69	0.030

SPID = sum of pain intensity difference, TOPAR = total pain relief

<sup>†</sup> Scale, 0-4 hour SPID: -4 = pain worse than baseline at every evaluation,

12 = complete relief from severe baseline pain at every evaluation

<sup>‡</sup> Scale, 0-4 hour TOPAR: 0 = no relief, 16 = complete relief

\* repeated measure ANOVA

완화는 0.922배로 유의성이 없으나, 현저한 통증 완화는 대조군에 비해 2.508배( 95% 신뢰 구간 : 1.190-5.287)로 유의하게 높아, 실험군에서 대조군에 비해 현저한 통증 완화를 더 많이 경험한 것으로 나타났다(Table 8).

약물에 대한 최종적인 환자의 평가는 시험군의 경우 '좋다' 이상의 결과가 75%(42명)인 반면 대조군의 경우 45%(9명)이었고, '나쁘다' 이하의 결과는 각각 21.4%(12명), 40%(8명)였다. 이를 점수화 하였을 때, 시험군이 평균  $3.86 \pm 1.37$ , 대조군이  $2.90 \pm 1.41$ 로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.005$ )(Table 9)(Fig. 3).

## 고 찰

본 연구는 동통 효과가 빠른 아세트아미노펜과 보다 지속적인 통증 완화 효과가 있는 마약성 진통제인 트라마돌의 복합 제제인 울트라셋의 진통 효과를 평가하기 위해 고안된 단일 기관의 무작위 이중 맹검 위약 비교시

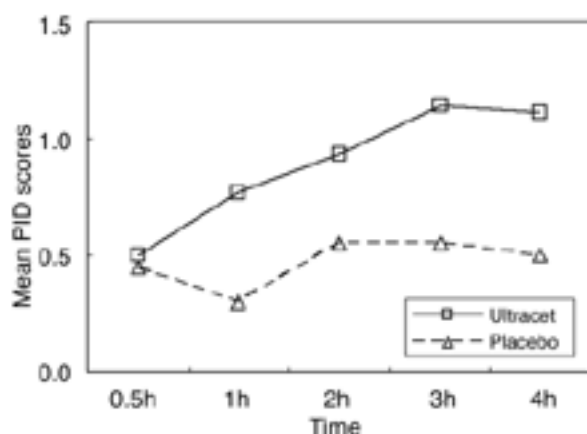


Fig. 1. The graph for mean PID scores

Table 7. Time to onset of perceptible and meaningful pain relief

	Ultracet (N=56)	Placebo (N=20)
Onset of perceptible pain relief (minutes)		
Mean $\pm$ SD	59.7 $\pm$ 71.0	67.9 $\pm$ 88.6
Median	29.0	25.0
Range	10 - $\infty$ *	10 - $\infty$
Onset of meaningful pain relief (minutes)		
Mean $\pm$ SD	117.5 $\pm$ 75.7	160.8 $\pm$ 85.0
Median	90.0	192.5
Range	24 - $\infty$	42 - $\infty$

\* ' $\infty$ ' means absence of perceptible or meaningful pain relief during observation period.

험이다. 지금까지 보고된 울트라셋의 임상 연구는 관절염, 요통, 섬유 근육통 증후군(fibromyalgia syndrome) 등과 같은 만성 통증에 대한 것과, 급성 통증에 대한 것으로는 치과 영역의 수술 후 진통 효과를 연구한 것이 대부분이며, 단일 센터에서 척추 수술 후 발생한 급성 통증에 대한 효과를 연구한 모델은 없다<sup>7,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29</sup>. 특히 척추 분야의 수술은 광범위한 연부 조직의 절개 및 박리와 함께, 대부분의 경우 척추골의 절제도 이루어져 골성 통증을 유발한다. 연구를 위한 피험자를 선정하여 무작위로 배정한 후 시험군과 대조군 간에 인구학적 인차이는 없었으며, 특히 술 후 통증의 정도에 영향을 줄 수 있는 수술의 침습 정도 또한 각각 60.7%와 65%로 비슷하였다.

결과에서 보듯이 최종 통증 강도와 통증 강도의 차이

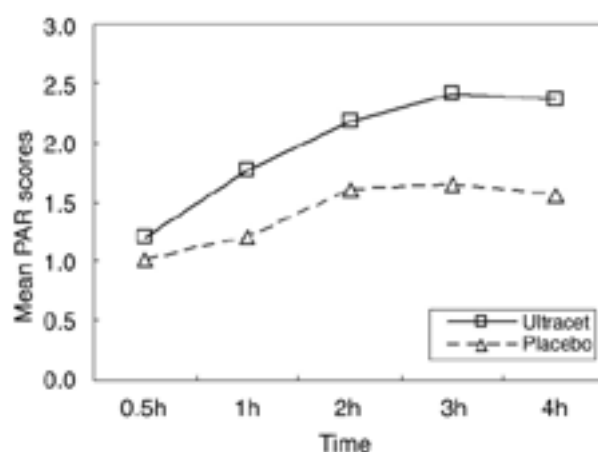


Fig. 2. The graph for mean PAR scores

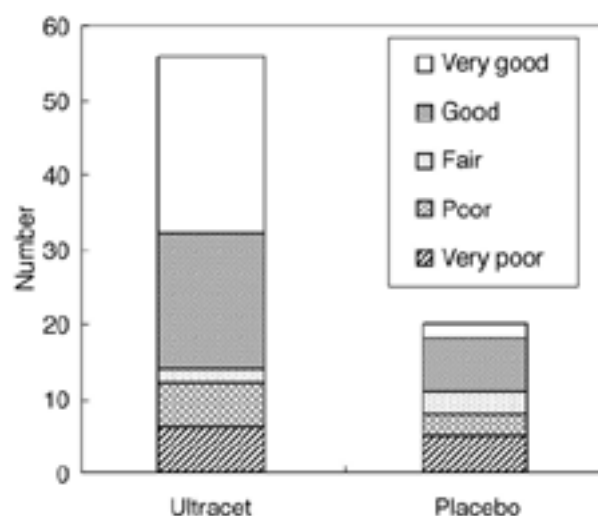


Fig. 3. Overall assessments of the study medication

**Table 8.** The adjusted risk ratio and their 95% confidence interval (CI) of perceptible and meaningful pain relief

	Adjusted risk ratio of perceptible pain relief*			Adjusted risk ratio of meaningful pain relief*		
	Risk ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Risk ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Placebo	1.000			1.000		
Ultracet	0.922	0.504	1.689	2.508	1.190	5.287

\* Adjusted rate ratio for time to onset of perceptible and meaningful pain relief by Cox's proportional hazard models for operation and anesthesia

**Table 9.** Subjects' overall assessments of study medication\*

	Very good (5)	Good (4)	Fair (3)	Poor (2)	Very poor (1)	Mean $\pm$ SD
Ultracet	24	18	2	6	6	3.86 $\pm$ 1.37
Placebo	2	7	3	3	5	2.90 $\pm$ 1.41

\*p = 0.005 by Mann-whitney U test

(PID), 통증 강도 차이의 합(SPID)과 전체 통증 완화 정도(TOPAR)는 대조군에 비하여 통계적으로 유의한 차이를 보여 약물의 진통 작용이 효과적임을 알 수 있었으나, 통증 완화 정도(PAR)는 시간이 경과함에 따라 차이가 증가하였으나 통계학적인 유의성은 없었다. 이는 통증 완화 정도의 표현이 통증 강도와 같이 구체적인 수치 표현이 아닌 데서 오는 차이로 생각되었다.

지각할 수 있는 통증 완화 시점은 시험군과 대조군 각각 중간값이 29분과 25분으로 차이가 없었으나 현저한 통증 완화 시점의 경우 각각 90분과 193분으로 통계학적 차이를 보였다(Table 7, 8). 통증의 완화 시점에 대해서는 치과 영역에서 술 후 급성 통증 모델의 임상 시험 결과 Fricke 등<sup>19)</sup>은 중간값이 약 34분 이내라고 하였고, Medve 등<sup>23)</sup>은 17분의 빠른 통증 완화를 보고하였다. 이는 트라마돌 단독 투여보다 빠르며 아세트아미노펜 단독 투여와 비슷한 결과이다<sup>32,33)</sup>. 본 연구에서 시험군 중에 통증 완화를 느꼈던 환자 49명(87.5%)의 평균은 약 34분이었으며, 1시간 이상 경과 후 통증 완화를 느꼈던 6명을 제외한 43명(76.8%)의 평균은 약 29분이었다. 그러나 위약군인 대조군의 경우 통증 완화를 느꼈던 16명(80%)의 평균이 약 25분으로 통계학적인 유의성이 없었다(Table 7, 8). 이는 치과 영역의 수술 후보다 척추 수술 후의 통증 정도가 환자에 따라 변이가 크고, 수술 후 통증이 수술 부위 뿐 만 아니라 술 전에 호소하던 증상의 완화 여부와도 관계가 있다는 점과, 피험자 수의 선정에 있어 시험군과 대조군을 3대 1 대응시킴으로써 대조군이 20명으로 빠른 효과발현을 증명하기에는 표본수가 작아 위약 효과를 극복하지 못한 것으로 생각된다.

울트라셋의 흔한 이상 반응으로는 현기증, 오심, 구토, 두통, 졸음, 변비 등이 있으며 이는 트라마돌 성분에 기

인하는 것으로 알려져 있으며 이 중 오심과 현기증이 각각 23%와 20%로 가장 흔하게 보고되어 있다<sup>18,19,23,24,27,28,30)</sup>. 본 연구에서는 이러한 이상 반응을 보인 경우는 없었는데, 이는 수술 후 급성 통증에 대해 한 번 투여만으로 효과를 판정했기 때문으로 생각되며, 이상 반응이 있었다 하더라도 환자가 인지하지 못할 정도였을 것으로 판단된다. 또한 피험자들은 모두 술 전후 세팔로스포린계 항생제 혹은 이에 과민성이 있는 경우 다른 광범위 항생제를 사용하였으며 시험약 복용 후에도 약물의 상호 작용에 의한 이상 반응은 없었다. 고혈압 또는 당뇨병, 그리고 척추 결핵으로 지속적인 약물을 복용하고 있었던 8명의 환자에서도 시험약 복용으로 인한 이상 반응은 관찰되지 않았다.

이상에서 척추 수술 후 발생한 급성통증에 대한 울트라셋의 효과는 비록 빠른 효과 발현에 있어서는 통계학적으로 유의성이 없었지만, 전반적으로 진통 효과가 좋았다.

## 결 론

4시간의 관찰기간 동안 울트라셋은 통증강도 차이의 합(SPID)과 전체 통증 완화 정도(TOPAR)에 있어 위약에 비해 통계적으로 유의한 효과를 나타냈다. 또한 피험자의 전반적인 평가에서도 위약에 비해 유의한 차이를 보였다. 따라서 척추 수술 후 발생하는 골성 통증을 포함한 급성 통증의 치료에 울트라셋은 효과적으로 사용할 수 있는 약물로 생각된다.



## 참고문헌

- 1) **Merskey H, Bogduk N:** *Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms.* IASP press, Seattle 1994.
- 2) **Barkin RL:** Acetaminophen, aspirin, or Ibuprofen in combination analgesic products. *Am J Ther* 2001; 8: 433-442.
- 3) **Beaver WT:** Combination analgesics. *Am J Med* 1984; 77: 38-53.
- 4) **Desmeules J, Rollason V, Piguet V, dayer P:** *Clinical pharmacology and rati-onale of anagesic combinations.* *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003; 28: 7-11.
- 5) **López-Muñoz FJ, Salazar LA:** Determination of analgesic interaction between acetaminophen and d-propoxyphene obtained by means of the surface of synergistic interaction. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1995; 17: 311-320.
- 6) **Raffa RB:** Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. *J Clin pharm Ther* 2001; 26(4): 257-264.
- 7) **Schnitzer T:** *The new analgesic combination tramadol/acetaminophen.* *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003; 28: 13-17.
- 8) **Tallarida RJ, Raffa RB:** Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: Replacing the isobologram. *Life Sci* 1996; 58: 23-28.
- 9) **Björkman R:** Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. *Experimental studies in the rat. Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995; 39(S103): 1-44.
- 10) **Björkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M:** Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 1994; 57: 259-264.
- 11) **Clissold SP:** Paracetamol and phenacetin. *Drugs* 1986; 32(S4): 46-59.
- 12) **Hunskar S, Fasmer OB, Hole K:** Acetylsalicylic acid, paracetamol and mor-phine inhibit behavioral responses to intrathecally administered substance P or capsaicin. *Life Sci* 1985; 37: 1835-1841.
- 13) **Muth-Selbach US, Tegeder I, Brune K, Geisslinger G:** Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation. *Anesthesiol* 1999; 91: 231-239.
- 14) **Pelissier T, Alloui A, Paeile C, Eschaliier A:** Evidence of a central anti-nociceptive effect of paracetamol involving spinal 5HT3 receptors. *Neuroreport* 1995; 6: 1546-1548.
- 15) **Halfpenny DM, Callado LF, Stamford JA:** Is tramadol an antidepressant? *Br J Anaesthesiol* 1999; 82: 480-481.
- 16) **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL:** Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260: 275-285.
- 17) **Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, et al.:** Complementary and synergistic anti-nociceptive interaction between the enantiomers of tramadol. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267:331-340.
- 18) **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: 537-545.
- 19) **Fricke JR Jr, Karim R, Jordan D, Rosenthal N:** A double-blind, single-dose comparison of the analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen combination tablets, hydrocodone/acetaminophen combination tablets, and placebo after oral surgery. *Clin Ther* 2002; 24: 953-968.
- 20) **Fricke JR Jr, Hewitt DJ, Jordan D, Fisher A, Rosenthal N:** A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004; 109: 250-257.
- 21) **Jung YS, Kim DK, Kim MK, et al.:** Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain : a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther* 2004; 26: 1037-1045.
- 22) **McQuay H, Edwards J:** Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl* 2003; 28: 19-22.
- 23) **Medve RA, Wang J, Karim R:** Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* 2001; 48: 79-81.
- 24) **Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, Kamin M, Rosenthal N:** 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: 2454-2463.
- 25) **Rosenthal N, Silverfield JC, Wu SC, Jordan D, Kamin**



- M:** Tramadol/aceta-minophen combination tablets for the treatment of pain associated with osteo-arthritis flare in an elderly patient population. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 374-380.
- 26) **Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M:** Tramadol/acetamino-phen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther* 2003; 25: 1123-1141.
- 27) **Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, Rosenthal N:** Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of osteoarthritis flare pain: A multicenter, outpatient, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, add-on study. *Clin Ther* 2002; 24: 282-297.
- 28) **Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M, Jordan D, Xiang J, Rosenthal N:** Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. *Am J Surg* 2004; 187: 521-527.
- 29) **Mullican WS, Lacy JR:** Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: A comparative trial. *Clin Ther* 2001; 23:1429-1445.
- 30) **Katz WA:** Pharmacology and clinical experience with tramadol in osteoarthritis. *Drugs* 1996; 52(S3): 39-47.
- 31) **Donner A:** Approaches to sample size estimation in the design of clinical trial-A review. *Statistics in Medicine* 1984; 3:199-214.
- 32) **Sunshine A, Olson NZ, Zighelboim I, De Castro A:** Ketoprofen, acetamino-phen plus oxycodone, and acetaminophen in the relief of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 54: 546-555.
- 33) **Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA:** Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *J Pain Symptom Manage* 2002; 3: 121-130.

## 국문초록

**연구계획:** 단일 기관 무작위 이중 맹검 검사

**연구목적:** 척추 분야의 수술 후 발생하는 급성 통증에 대해 트라마돌/아세트아미노펜 복합 제제(울트라셋)의 효과를 위약과 비교해 보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 본원 정형외과에서 척추 질환으로 수술적 치료를 받고 선정 및 제외 기준을 만족하는 환자 76명을 선정하여 트라마돌/아세트아미노펜 복합 제제인 울트라셋과 위약간의 무작위 이중 맹검을 시행하였다. 효과에 대한 평가는 시험약 복용 전과 최종 조사한 통증 강도를 비교하였으며, 통증 강도의 차이, 전체 통증 완화 정도, 통증 강도 차이의 합을 조사하여 통계학적 분석을 시행하였다. 또한, 임상시험 기간 중 발생한 이상반응을 조사하여 약물의 안전성을 평가하였다.

**결과:** 시험군이 56명, 대조군이 20명으로 두 군 간에 인구학적인 차이는 없었으며 이상반응으로 인해 시험을 중단한 경우는 없었다. 약물 복용 전 통증 강도는 시험군이 평균  $5.9 \pm 1.2$ , 대조군이  $6.1 \pm 1.4$ 로 통계학적인 차이가 없었으나 ( $p=0.683$ ) 최종 통증 강도는 각각  $2.5 \pm 2.4$ ,  $4.1 \pm 2.2$ 로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $p=0.008$ ). 통증 강도의 차이는 시험군에서 한 단계 이상의 통증 강도 차이를 보였으며 이는 통계학적으로 유의한 차이가 있었다( $p=0.025$ ). 통증 완화 정도는 통계학적인 유의성은 없었으나( $p=0.062$ ), 통증 강도 차이의 합과 전체 통증 완화 정도는 유의한 차이를 보였으며 특히 2시간 이후에 차이가 있었다( $p<0.05$ ). 약물에 대한 최종적인 환자의 평가는 시험군의 경우 '좋다' 이상의 결과가 75%(42명)인 반면 대조군의 경우 45%(9명)로 유의한 차이를 보였다( $p=0.005$ ). 현저한 통증 완화 시점의 경우 각각 90분과 193분으로 시험군의 현저한 통증 완화 시점이 대조군에 비해 더 빠른 것으로 나타났다.

**결론:** 4시간의 관찰기간 동안 울트라셋은 통증강도 차이의 합과 전체 통증 완화 정도에 있어 위약에 비해 통계적으로 유의한 효과를 나타냈으며 전반적인 평가에서도 유의한 차이를 보였다. 따라서 척추 수술 후 발생한 급성 통증의 치료에 울트라셋은 중대한 이상반응이나 합병증 없이 효과적으로 사용할 수 있는 약물로 생각된다.

**색인단어:** 척추 질환, 수술적 치료, 급성 통증, 무작위 이중 맹검, 울트라셋

※ 통신저자 : 이 재 준

광주광역시 동구 학동 8번지

전남대학교병원 정형외과학교실

Tel: 82-62-227-1640 Fax: 82-62-225-7794 E-mail: sanggunlee@lycos.co.kr