Propofol의 정주통에 대한 Ketorolac의 효과

연세대학교 의과대학 마취과학교실, *국민의료보험 관리공단 일산병원 마취과

김기준 · 이행철 · 이기문* · 신현동 · 이은석 · 남용택

= Abstract =

The Effect of Ketorolac on Propofol Injection Pain

Ki Jun Kim, M.D., Haeng Chul Lee, M.D., Gee Moon Lee, M.D.*
Hyun Dong Shin, M.D., Eun Seok Lee, M.D.
and Yong Taek Nam, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

*Department of Anesthesiology, National Health Insurance Corporation, Ilsan Hospital, Seoul, Korea

Background: Many strategies to reduce pain during propofol injection have been investigated. Inhibitors of cyclooxygenase are frequently used to provide post operative pain relief in patients undergoing minor gynecologic surgery. Therefore, in this study, we have investigated whether ketorolac injected intravenously reduces pain during propofol injection.

Methods: Fifty healthy female patients scheduled for minor gynecological surgery were randomly allocated to one of four groups. All patients were inserted 20 G Angiocatheter into the veins on the dorsum of the hands. After applying an arm tourniquet at an inflation pressure of 40–45 mmHg, the control group received 2 ml of 0.9% saline, and those in groups I, II, and III received ketorolac 0.5, 0.75, and 1.0 mg/kg mixed with 2 ml of 0.9% saline respectively. The tourniquet was released 2 minutes later. 2 mg/kg of 1% propofol bolus was then injected with an infusion pump intravenously. After 50 mg of propofol were injected, patients were assessed for visual analogue scale (VAS) scores and pain grades.

Results: VAS scores during propofol injection diminished significantly in group II (0.75 mg/kg ketorolac) and group III (1 mg/kg ketorolac) compared with the control (saline) group.

Conclusions: Pretreatment with intravenous ketorolac more than 0.75 mg/kg during the 2 minutes tourniquet time can reduce pain elicited by propofol injection. (Korean J Anesthesiol 2000; 39: 19~22)

Key Words: Analgesics: ketorolac. Anesthetics, intravenous: propofol. Complication: pain.

서 론

Propofol은 마취유도가 부드럽고 마취효과가 우수

논문접수일 : 2000년 4월 24일

책임저자 : 남용택, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 마취과학교실

우편번호: 120-752, Tel: 361-5847

Fax: 312-7185, E-mail: ytnam@yumc.yonsei.ac.kr

하며 주입중단 후 회복이 빠른 정맥마취제로 마취의 유도 혹은 유지에 널리 사용되고 있으나, 정주통이 발생하는 단점이 있다.^{1,2)}

Propofol의 정주통의 유발기전은 확실히 규명된 바는 없지만 혈관벽에서 kinin cascade의 활성화에 의한 kininogen의 분비가 원인으로 추정되고 있고, prostaglandin이 이들의 통증수용체 자극을 강화시킨다고 알려져 있다.³⁾ 따라서 혈관 내에서 kinin cascade의 활성화를 억제하거나, prostaglandin의 생성을

Table 1. Demographic Data

n	Control 10	Group I 10	Group II 20	Group III 10
Age (yr)	36.6 $\pm$ 9.8	37.9 $\pm$ 7.6	38.1 $\pm$ 8.2	38.0 $\pm$ 5.3
Wt (kg)	56.1 $\pm$ 8.3	52.6 $\pm$ 3.2	54.7 $\pm$ 6.2	57.3 $\pm$ 4.7

All values are expressed as mean $\pm$ SD. Those in control group received 2 ml of 0.9% saline, those in group I, II, III received ketorolac tromethamine 0.5, 0.75 and 1.0 mg/kg mixed with 2 ml of 0.9% saline respectively.

감소시키는 비스테로이드성 항염증제 약물을 propofol 정주 전에 미리 사용하면 propofol의 정주통을 감소시킬 수 있을 것이다. 이러한 가정하에 저자들은 prostaglandin 합성을 감소시키는 작용이 있는 ketorolac의⁴⁾ 사전정주가 propofol 정주통에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1시간 이내의 부인과적 소수술을 받는, 미국마취과학회 신체등급 분류상 1, 2등급에 해당하는 20-60세 여자 환자 50명을 대상으로 하였다. 본 임상실험에 대하여 병원 윤리위원회의 승인을 얻었으며, 환자들에게는 충분한 설명한 뒤 동의를 얻었다.

마취유도 1시간 전에 glycopyrrolate 0.004 mg/kg과 midazolam 0.05 mg/kg를 근주하였다. 수술실 도착 후 환자들에게 통증정도와 visual analogue scale (VAS)에 대해 설명하였다. 실험은 모두 4군으로 나누어 normal saline 2 ml을 정주한 군을 control군으로 하고 ketorolac tromethamine (Tarasyn®, 한국로슈) 0.5 mg/kg, 0.75 mg/kg, 1.0 mg/kg를 normal saline 2 ml에 섞은 혼합액을 정주한 군을 각각 I, II, III군으로 하였다. 미리 수배부에 거치된 20 gauge 정맥도관의 근위부에 구혈대를 감고 압력이 40-45 mmHg가 되도록 유지한 후 각각의 약제를 투여하고 2분을 기다린 다음 구혈대를 풀고 4°C로 보관 중이던 1% propofol (Diprivan®, ZENECA Ltd., Macclesfield, Cheshire, UK) 2 mg/kg를 syringe pump (Terufusion®, Model STC-521, TERUMO Co., Japan)를 이용하여 0.24 ml/sec의 속도로 정주하였으며, 정주통에 대한 질문은 propofol 50 mg (5 ml)이 주입된 후부터 시작하여 의식이 소실될 때까지 하였다.

통증정도는 통증이 전혀 없는 경우를 0점, 통증여

Table 2. The VAS Scores of Propofol Injection

	Control	Group I	Group II	Group III
VAS	3.9 $\pm$ 1.5	2.9 $\pm$ 2.5	1.4 $\pm$ 1.6*	1.5 $\pm$ 1.4*

All values are expressed as mean $\pm$ SD. Those in control group received 2 ml of 0.9% saline, those in group I, II, III received ketorolac tromethamine 0.5, 0.75 and 1.0 mg/kg mixed with 2 ml of 0.9% saline respectively.

*: vs control group (p < 0.05).

부를 질문했을 때 통증을 느꼈다고 대답하나 행동을 나타내지 않는 경우를 1점, 통증여부를 질문했을 때 통증을 느꼈다고 대답하며 통증에 대해 즉각적인 행동을 보이거나 통증을 호소하는 경우를 2점, 강하게 통증을 호소하거나 얼굴을 찡그리고 눈물을 흘리는 등의 강한 반응을 보이는 경우를 3점으로 하였으며, VAS는 환자가 상상할 수 있는 가장 큰 통증을 10 점, 전혀 통증을 못 느끼는 경우를 0점으로 하여 평가하였으며, 질문 도중 가장 높은 수치를 택하였다.

통계는 두 군간의 비교(control군과의 대한 비교)는 Wilcoxon rank sum test를 각각 사용하였으며, P 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

각 군간 환자들의 연령, 체중 등은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

Propofol 정주 시 VAS score는 II군과 III군에서 각각 1.4 $\pm$ 1.6, 1.5 $\pm$ 1.4로 control군(3.9 $\pm$ 1.5)보다 유의하게 낮았다. 그러나 I군에서는 2.9 $\pm$ 2.5로 control군과 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 통증정도는 III군에서 grade 0가 30%였으며, grade 1

Table 3. The Number of the Patients according to Pain Grades when Propofol Injected

Pain grade	Control (%)	Group I (%)	Group II (%)	Group III (%)
0	0	3 (30)	9 (45)	3 (30)
1	7 (70)	7 (70)	10 (50)	7 (70)
2	3 (30)	0	1 (5)	0
3	0	0	0	0

Those in control group received 2 ml of 0.9% saline, those in group I, II, III received ketorolac tromethamine 0.5, 0.75 and 1.0 mg/kg mixed with 2 ml of 0.9% saline each other. Pain grade 0: no pain, Pain grade 1: feel the pain but no behavioral reactivity, Pain grade 2: feel the pain and mild behavioral reactivity, Pain grade 3: feel the pain and strong behavioral reactivity.

이 70%였다. II군에서의 통증정도는 grade 0가 45%, grade 1이 50%, grade 2가 5%였다(Table 3).

술 후 회복실 및 술 후 하루 병실에서 관찰한 바 특별한 혈관 반응(혈관염, 혈전 등) 등은 보이지 않았다.

고 찰

Propofol 정주 시 유발되는 통증을 감소시키기 위해 지금까지 여러 방법들이 연구되고 시행되어 왔다. 그 방법으로 굵은 정맥을 선택하고,^{3,5-7)} propofol 정주 전에 국소마취제를 미리 정주하거나 propofol에 혼합하는 방법,^{3,7-14)} 정주속도를 빨리 하거나,³⁾ 냉각된 propofol을 사용하거나 찬 생리식염수를 미리 주입하는 방법,^{11,12,15,16)} propofol을 37°C로 가온하여 주입하는 방법,¹⁷⁾ propofol의 농도를 희석하거나,^{18,19)} opioid를 미리 투여하는 것,^{20,21)} ketamine 전치치하는 것²²⁾ 등을 들 수 있다.

또한 통증의 유발기전이 kininogen의 분비에 의한 것이라는 가정하에 이들의 작용을 강화시키는 prostaglandin의 합성을 방해하는 비스테로이드성 항염증제 약물들을 사용하기도 하였는데, Bahar 등은²³⁾ propofol 정주 전에 aspirin을 정주하여 유의한 통증의 감소를 보았으며 이는 aspirin이 혈관벽에서의 prostaglandin의 합성을 방해하여 나타난 것이라고 했다. 그러나, Batchelor 등은²⁴⁾ 수술 2시간 전 ibupro-

fen 400 mg의 경구투여는 국소마취제를 혼합한 것보다 효과가 없다고 하였고, Eriksson²⁵⁾의 연구와 Smith와 Power 등의 연구에서도²⁶⁾ 역시 ketorolac이 propofol의 정주통을 감소시키지 못했다고 발표했다. 하지만 이들이 효과를 보지 못한 이유를 살펴보면 Eriksson은 propofol 정주 45-60분 전에 ketorolac을 근주하였으므로 혈관벽에 대한 ketorolac의 국소적인 효과가 나타나지 않은 것으로 생각되고, Smith 등은 ketorolac을 정주하였으나 그 용량이 10 mg으로 부족했던 것으로 판단된다. 따라서 저자들은 ketorolac을 정주하되 용량을 증가시키고, 또한 ketorolac이 혈관 내에 머물 수 있는 시간을 주는 연구를 계획하였다. 본 연구에서는 ketorolac을 정주한 후 2분간 혈관 내에 머물게 하였는데, 이는 전술한 많은 연구에서의 lidocaine의 작용시간을 참고한 것이며, 실제 마취에서 더 많은 시간을 소모할 수 없다는 현실적인 한계를 고려한 결과이다. 물론 더 많은 시간을 혈관 내에 머물게 하였다면, 본 연구보다 훨씬 좋은 결과가 나왔을 것이라 생각된다.

본 연구에서 propofol 정주 시 발생하는 통증은 미리 정맥으로 투여된 체중 Kg당 0.75 mg과 1.0 mg 용량의 ketorolac에 의해 감소됨을 확인하였으며, 이 양 군간의 차이는 없었다. 또한 결과에는 명시되지 않았지만 ketorolac을 정주함에 따라 수술에 추가로 필요한 opioid의 정주를 생략할 수 있었으며, 그에 따르는 호흡억제나 마취회복의 지연 등은 나타나지 않았다.

결론적으로, 2분간의 구혈대 시간 동안 체중 kg당 0.75 mg 이상의 ketorolac 사전정주는 propofol의 정주통을 유의하게 감소시켰다.

참 고 문 헌

1. Rogers KM, Dewar KMS, McCubbin TD, Spence AA: Preliminary experience with ICI 35868 as i.v. induction agent: comparison with althesin. *Br J Anaesth* 1980; 52: 807-9.
2. Rolly G, Versichelen L: Comparison of propofol and thiopentone for induction for induction of anaesthesia in premedicated patients. *Anaesthesia* 1985; 40: 945-8.
3. Scott RD, Saunders DA, Norman J: Propofol: clinical strategies for preventing the pain of injection. *Anaesthesia* 1988; 43: 492-4.

4. Buckley MMT, Brogden RN: Ketorolac a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. *Drugs* 1990; 39: 86-109.
5. Briggs LP, White M: The effects of premedication on anaesthesia with propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61(Suppl 3): 35-7.
6. McCurich MJ, Lees NW: Assessment and modification of pain on induction with propofol (Diprivan). *Anaesthesia* 1985; 40: 1117-20.
7. Stark RD, Binks SM, Dutka VN, O'Connor KM, Arnstein MJA, Glen JB: A review of the safety and tolerance of Propofol ('Diprivan'). *Postgrad Med J* 1985; 61(Suppl 3): 152-6.
8. Johnson RA, Harper NJN, Chadwick S, Vohra A: Pain on injection of propofol. *Methods of alleviation. Anaesthesia* 1990; 45: 439-42.
9. King SY, Davis FM, Wells JE, Murchison DJ, Pryor PJ: Lidocaine for the prevention of pain due to injection of propofol. *Anesth Analg* 1992; 74: 246-9.
10. Brooker J, Hull CJ, Stafford M: Effect of lignocaine on pain caused by propofol injection. *Anaesthesia* 1985; 40: 91-2.
11. Barker p, Langton JA, Murphy P, Rowbothan DJ: Effect of prior administration of cold saline on pain during propofol injection. A comparison with cold propofol and propofol with lignocaine. *Anaesthesia* 1991; 46: 1069-70.
12. 최준석, 이철승, 김원태, 박찬진: Propofol 정주시 혈관통에 대한 lidocaine과 냉각정주법의 효과. *대한마취과학회지* 1993; 26: 266-71.
13. 박경희, 문경란, 임경준, 조남수, 유병식, 정종달 등: Propofol 정주에 의해 유발되는 통증 억제 목적으로 투여한 lidocaine의 효과. *대한마취과학회지* 1995; 28: 785-90.
14. 강화자, 이동근, 김동욱, 권무일, 김동수, 신광일: Lidocaine과 ketamine 전투여가 propofol 정주시 발생하는 혈관통에 미치는 효과. *대한마취과학회지* 1997; 33: 716-20.
15. McCrirrick A, Hunter S: Pain on injection of propofol: the effect of injectate temperature. *Anaesthesia* 1990; 45: 443-4.
16. 이수경, 이승준, 길호영, 윤영준: Propofol 정주시 약제의 온도가 혈관통에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 30: 456-60.
17. Fletcher GC, Gillespie JA, Davidson JA: The effect of temperature upon pain during injection of propofol. *Anaesthesia* 1996; 51: 498-9.
18. Stokes DN, Robson N, Hutton P: Effect of diluting propofol on the incidence of pain on injection and venous sequelae. *Br J Anaesth* 1989; 62: 202-3.
19. Klement W, Arndt JO: Pain on injection of propofol: effect of concentration and diluent. *Br J Anaesth* 1991; 67: 281-4.
20. Helmers JHJH, Kraaijenhagen RJ, Leeuwen LV, Zuurmond WWA: Reduction of pain on injection caused by propofol. *Can J Anaesth* 1990; 37: 267-8.
21. Fletcher JE, Seavell CR, Bowen DJ: Pretreatment with alfentanil reduces pain caused by propofol. *Br J Anaesth* 1994; 72: 342-4.
22. Khalid A: Pretreatment with ketamine reduces propofol injection pain. *Anesth Analg* 1995; 80: S235.
23. Bahar M, McAther E, Dundee JW, Briggs LP: Aspirin in the prevention of painful intravenous injection of disopropofol (ICI 35.868) and diazepam (Valium). *Anaesthesia* 1982; 37: 847-8.
24. Batchelor AM, Stafford MA, Crossley AWA: Effect of ibuprofen on pain during injection of propofol. *Br J Aneasth* 1990; 65: 576-7.
25. Eriksson M: Prilocaine reduces injection pain caused by propofol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 210-3.
26. Smith AJ, Power I: The effect of pretreatment with ketorolac on pain during intravenous injection of propofol. *Anaesthesia* 1996; 51: 883-5.