정맥 통증 자가 조절시 Ondansetron의 투여 시기가 술 후 오심 및 구토 억제에 미치는 효과

단국대학교 의과대학 마취과학교실 및 *산부인과학교실

김 동 희 · 조 덕 현 · 박 충 학*

= Abstract =

The Effect of Timing of Ondansetron Administration on Nausea and Vomiting during Intravenous Patient-Controlled Analgesia

Dong Hee Kim, M.D., Duk Hyun Cho, M.D., and Choong Hak Park, M.D.*

Departments of Anesthesiology, *Obstetrics and Gynecology, College of Medicine,
Dankook University, Cheonan, Korea

Background: This study was designed to establish the optimal timing of administration of ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting (PONV) during intravenous patient-controlled analgesia (IV-PCA).

Methods: Eighty women undergoing a total abdominal hysterectomy under general anesthesia were randomized to receive a placebo (n = 20, group 1), ondansetron 2 mg before induction and 2 mg after surgery (n = 20, group 2), ondansetron 4 mg before induction (n = 20, group 3), or ondansetron 4 mg after surgery (n = 20, group 4). An IV-PCA using butorphanol and ketorolac was connected to the patients after waking from the anesthesia. The incidences and severity of nausea and vomiting were recorded for 48 hr postop.

Results: The incidences of nausea and vomiting in group 1 (75%, 40%) were significantly decreased after ondansetron administration but there were no significant differences among the ondansetron groups (group 2; 45%, 20%, group 3; 45%, 15%, group 4; 40%, 10%) ($P < 0.05$).

Conclusions: The prophylactic administration of ondansetron is effective in preventing PONV during IV-PCA, but the timing of ondansetron administration has no effect on its efficacy. (*Korean J Anesthesiol* 2001; 41: 33~38)

Key Words: Analgesia: patient-controlled. Pharmacology: ondansetron. Vomiting: nausea; postoperative.

서 론

최근 수술 후 통증 치료를 위한 정맥 통증 자가 조절법(intravenous patient-controlled analgesia: IV-PCA)이 보편화되어 있으나, 아편양 제제의 지속적 투여로 인한 오심과 구토가 가장 흔한 부작용으로 이에 대한 치료 및 예방이 요구되고 있다. Ondansetron은 미주 신경말단, 위장관 점막, 화학수용체 유발영역

논문접수일 : 2001년 2월 21일

책임저자 : 김동희, 충남 천안시 안성동 산 16-5

단국대학교병원 마취과, 우편번호: 330-715

Tel: 041-550-6828, Fax: 041-550-3994

E-mail: ybs 90@unitel.co.kr

(chemoreceptor trigger zone: CTZ)에 존재하는 5-hydroxytryptamine (5-HT₃)의 serotonin 수용체를 선택적으로 길항하여 오심과 구토를 억제하는 효과가 있다.¹⁾ 수술 후 IV-PCA 시행 전의 ondansetron 4 mg 투여는 술 후 구토 발생률과 항구토제의 사용량을 감소시켰으며,²⁾ 수술 후 부하량으로 ondansetron 2, 4 mg 투여 후 동량을 IV-PCA용액에 첨가하여 지속 주입하는 경우에서도 오심과 구토의 억제 효과가 우수하였다.³⁾ 그러나, ondansetron 투여 시기에 대하여는 수술 종료 직전이 가장 효과적이라는 보고도 있고,⁴⁾ 마취유도 직전,^{5,6)} 마취 유도 15분 후,⁷⁾ 수술종료 30분 전²⁾ 등으로 다양하였다.

본 연구는 전신마취하 부인과 수술 후 IV-PCA를 실시하는 환자를 대상으로 가장 효과적으로 술 후 오심과 구토(postoperative nausea and vomiting: PONV)를 예방할 수 있는 ondansetron의 적절한 투여 시기를 결정하기 위하여 ondansetron의 상용량인 4 mg을 마취유도 직전이나 수술 종료 시 투여하여 보거나 상용량의 절반인 2 mg을 마취유도 직전과 수술 종료 시에 각각 투여하여 총 4 mg을 투여함으로써 그 오심 및 구토 억제 효과를 비교하여 보았다.

대상 및 방법

복식 전자궁 적출술(total abdominal hysterectomy: TAH)이 예정되고, 술 후 통증관리를 원하는 미국마취과학회 전신상태 분류상 1, 2급에 해당되는 환자 중 본 연구에 대한 설명을 받고 동의한 30-60세 사이의 환자 80명을 대상으로 하였다. 약물 남용의 과거력이 있거나 약물에 대한 과민 반응이 있는 환자는 대상에서 제외되었다.

마취 전 투약없이 thiopental sodium과 succinylcholine을 이용한 마취 유도 후 기관내 삽관을 실시하고 N₂O-O₂-enflurane을 이용한 전신마취를 실시하였으며 pancuronium을 이용하여 근이완을 유도하였다. 대상 환자를 무작위로 각 군 20명씩 네 군으로 나누어 1군(n = 20)은 전신마취 유도 직전과 수술 종료 시에 각각 2 ml의 생리 식염수(normal saline: N/S)를 정주하고, 2군(n = 20)은 ondansetron (Zofran[®] Glaxo-Wellcome, Korea) 2 mg (1 ml)을 N/S 1 ml에 혼합하여 마취 유도 직전과 수술 종료 시에 각각 정주하고, 3군(n = 20)은 ondansetron 4 mg (2 ml)을 마취

유도직전, N/S 2 ml를 수술 종료 시, 4군(n = 20)은 N/S 2 ml를 마취 유도 직전, ondansetron 4 mg (2 ml)을 수술 종료 시 각각 정주하였다. 수술 종료 시 atropine 1.0 mg과 neostigmine 1.5 mg을 이용하여 근이완제 효과를 가역하였다.

회복실에서 환자 각성 후 VAS 통증 점수를 이용하여 환자의 통증정도를 평가하고, butorphanol 10 mg과 ketorolac 240 mg에 5% D/W가 혼합된 PCA 용액 100 ml를 만들어 부하량으로 3 ml를 투여한 후, 지속 주입량 없이 환자가 PCA 기계(Walkmed PCA[®], Medex, USA)의 단추를 누를 때마다 10분의 폐쇄 간격으로 1 ml씩 투여되도록 하였다.

환자 각성 직후와 각성 후 1, 2, 6, 12, 24, 36, 48 시간마다 통증, 오심, 구토, 진정 증상 및 기타 부작용 발생 여부를 환자가 속한 군을 모르는 동일한 관찰자가 관찰하였다. 통증은 VAS점수를 이용하여 각 시간대별 점수를 기록하였고, 오심, 구토, 진정 증상은 4 point scale (0: none, 1: mild, 2: moderate, 3: severe)로 평가하여 각 시간대별 점수 중 가장 높은 점수를 채택하였다. 오심, 구토 점수가 3인 경우에는 환자가 원하는 경우 ondansetron 4 mg을 추가로 투여하고 투여 횟수를 기록하였다. PCA거치 후 24, 48 시간 동안 투여된 총 약물 용량도 기록하여 비교하였으며, 기타 발생된 부작용들도 기록하였다.

모든 측정치는 평균 $\pm$ 표준오차(mean $\pm$ SE)로 표시하였고, 각 데이터의 통계 분석에서 환자의 특성 및 약물투여량, VAS 통증 점수 등은 ANOVA를 이용하고, 오심 및 구토와 부작용 발생률은 Chi-Square test와 Fisher's exact test를 이용하였으며, P < 0.05 인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

각 군 대상 환자의 나이, 체중, 키, 수술 시간(피부절개 시작에서 피부봉합 종료 시간), 마취 시간(마취 유도제 주입에서 N₂O를 끈 시간)등은 각 군간 유의한 차이가 없었다(P < 0.05)(Table 1).

술 후 48시간 동안의 오심 발생률은 1군 15명(75%), 2군 9명(45%), 3군 9명(45%), 4군 8명(40%)이었고(Table 2), 구토 발생은 1군 8명(40%), 2군 4명(20%), 3군 3명(15%), 4군 2명(10%)로서 1군에 비하여 나머지 세 군에서 의미 있는 감소가 있었으나, 세 군간

Table 2. Incidence of Nausea Table 3. PCA Characteristics Table 4. Incidence of Side Effects

Group	1 (n = 20)	2 (n = 20)	3 (n = 20)	4 (n = 20)	Group	1 (n = 20)	3 (n = 20)	4 (n = 20)
Age (yr)	42.2 ± 0.1	41.1 ± 1.8	47.7 ± 2.0	47.5 ± 0.1	47.5 ± 0.1	47.5 ± 0.1	47.5 ± 0.1	47.5 ± 0.1
Weight (kg)	60.8 ± 3.1	61.5 ± 3.1	61.7 ± 1.7	61.7 ± 1.7	61.7 ± 1.7	61.7 ± 1.7	61.7 ± 1.7	61.7 ± 1.7
Height (cm)	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0	167.2 ± 4.0
Duration of surgery (min)	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6	116.3 ± 5.6
Duration of anesthesia (min)	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6
Total	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6	160.3 ± 5.6

Value are mean ± S. There were no significant differences among the groups (P > 0.05). The highest scores were selected in each patient. *P < 0.05 compared with the other groups. Group 1: placebo, Group 2: split dose, Group 3: preinduction, Group 4: end of surgery.

에는 의미 있는 차이가 없었다(P < 0.05)(Table 3). 또한 1군 3명, 2군 1명에서 심한 오심 및 구토로 ondansetron 4 mg이 추가로 투여되었다.

Table 3. Incidence of Vomiting

Group	1 (n = 20)	2 (n = 20)	3 (n = 20)	4 (n = 20)
Mild (1)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)	1 (5%)
Moderate (2)	4 (20%)*	2 (10%)	2 (10%)	1 (5%)
Severe (3)	3 (15%)*	1 (5%)	0	0
Total	8 (40%)*	4 (20%)	3 (15%)	2 (10%)

The highest scores were selected in each patient. *P < 0.05 compared with the other groups. Group 1: placebo, Group 2: split dose, Group 3: preinduction, Group 4: end of surgery.

각 군의 통증 점수는 PCA약물 주입 전에는 VAS 점수 8-10 정도였으나, 주입 1시간 후부터는 VAS 4 이하로 술 후 48시간 동안 유지되었고 각 군간 의미 있는 차이는 없었다(P < 0.05).

48시간 동안 투여된 PCA 약제의 총량은 각 군에서 의미 있는 차이가 없었다(P < 0.05)(Table 4).

수술 후 기타 발생된 부작용으로는 진정증상, 어지러움, 두통 등이 있었으나 각 군간 의미 있는 차이는 없었고, 호흡곤란 등의 심각한 부작용은 발생되지 않았다(P < 0.05)(Table 5).

고 찰

PONV는 PCA 사용 환자의 40-60%에서 발생되며,⁸⁾ 기타 유발 요인으로 복강경 수술,⁹⁾ 담낭 수술,¹⁰⁾ 중이 수술,¹¹⁾ 수술 중 desflurane, enflurane, N₂O, isoflurane,¹²⁾ sufentanil, fentanyl,¹³⁾ glycopyrrolate, neostigmine 사용¹⁴⁾ 및 여자 환자,¹⁵⁾ 평소 멀미 증상이 있던 환자, 수술 후 통증이 있는 환자¹³⁾ 등이 있으며 월경 주기와의 연관성이 있다는 보고가 있다.¹⁶⁾

Ondansetron은 반감기가 2.8 ± 0.6시간으로¹⁷⁾ 수술 후 4 mg의 투여가 PONV 예방에 적절하다고 보고되었다.¹⁸⁾ 그러나 마취 유도 전 정주한 ondansetron 4 mg은 복강경이나 개복술을 이용한 부인과 수술이나 담도 수술 후 48시간 동안 droperidol 2.5 mg과 동등한 항오심 및 구토 효과를 보여 ondansetron의 작용 시간이 예상보다는 상당히 오래 지속된다는 것을 알 수 있다.⁶⁾

Ondansetron은 술 후 및 항암치료 시 발생하는 오심을 억제할 뿐 아니라, IV-PCA시에도 morphine과 혼합정주하는 경우 morphine으로 인하여 발생하는 오심을 효과적으로 감소시킨다.¹⁹⁾ 이는 ondansetron이 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) 수용체를 선택적으로 길항하는 serotonin 길항제로서, 미주신경발달, 위장관 점막이나 화학수용체 유발영역에 존재하는 5-HT₃의 serotonin 수용체에 작용하여 오심, 구토를 억제하기 때문이다.²⁰⁾

Ondansetron과 droperidol은 모두 metoclopramide에 비하여 PONV 예방에 효과적이며, 특히 ondansetron은 소아의 술 후 구토 예방에는 droperidol보다 더 효과적이고, 성인에서는 효과가 동등하였는데 이 세 가지 약제의 부작용 발생 면에서는 커다란 차이가

없었다.¹⁷⁾ Grond 등은¹⁸⁾ droperidol 2.5 mg이 ondansetron 8 mg과 동일한 항구토 작용을 가지나 즐거움, 불안감, 안절부절 증세 및 어지러움증 등을 동반하여 외래 마취 환자의 퇴원을 지연시킨다고 하였고, 0.625 mg 사용 시에도 추체외로 증상의 부작용을 나타내기도 하였다.²¹⁾ 따라서 droperidol은 PCA morphine 1 mg당 0.1 mg 이하 또는 하루 4 mg 이하를 투여하는 것이 적절하였다.²²⁾ 따라서 본 연구에서는 부작용 발생 위험이 적은 ondansetron을 사용하였고 상용량인 4 mg을 투여하였다.

수술 환자에게 PONV 예방 목적으로 ondansetron을 투여할 때에는 마취 유도 전이 적절하다고도 하는데 그 이유는 마취나 수술로 인한 오심 유발 자극이 도달되기 전에 CTZ의 수용체를 차단하는 것이 더 효과적이라는 생각에서였다.²³⁾ Raphael 등과²⁴⁾ McKenzie 등도²⁵⁾ 예방 목적으로 ondansetron 투여 시에는 4-8 mg을 마취 유도 전에 정주하는 것이 적절하다고 하였으며, propofol-desflurane-nitrous oxide를 이용한 부인과 복강경 수술 환자에서도 ondansetron을 마취 유도 전 투여하는 것이 PONV 감소에 더 효과적이었다.²⁶⁾

그러나 ondansetron의 적절한 투여시기에 대해서는 충분한 연구가 없었고, 마취 시간이 69-86분 정도인 복강경 수술 환자를 대상으로 ondansetron 4 mg을 수술 종료에 투여 시에는 마취 전 투여에 비하여 항오심 및 구토 효과가 우수하다는 연구도 보고되었다.⁴⁾ 따라서 아직 ondansetron의 적절한 투여시기에 대하여는 정확한 결론이 내려지지 않은 상태인데 본 연구에서도 상기 두 가지 의견들과 상이한 결과를 나타내어 ondansetron의 투여시기가 PONV 예방효과에 영향을 주지 못하였다. 따라서 술 후 IV-PCA를 실시한 본 연구에서는 마취나 수술로 인한 오심 유발 자극의 예방적 차단보다는 술 후 IV-PCA로 인한 오심 및 구토 예방이 더 의미가 있어 IV-PCA 시작 전 ondansetron을 투여한 모든 군에서 동일한 PONV 감소 효과를 얻었다고 추정할 수 있다.

또한 Tang 등의⁴⁾ 경우에는 수술 종료 시 ondansetron 4 mg 투여가 더 효과적이라고 하기는 하였으나 술 후 진통 목적으로 hydromorphone 0.25-0.5 mg이 필요에 따라 정주되고 당일 퇴원하였으므로 hydromorphone이 평균 0.6-0.8 mg 정도 밖에 투여되지 않아, IV-PCA를 통한 butorphanol과 ketorolac의 투여가 48

시간 동안 실시된 본 환자 경우에는 PONV 발생률 자체가 틀릴 수 있으므로, ondansetron 투여 시기에 따른 PONV 발생률도 차이를 보일 수밖에 없다고 사료된다.

Propofol-desflurane-N₂O를 이용한 이비인후과 외래 수술 환자에서는(마취 시간: 93-94분) ondansetron 4 mg을 예방적으로 투여하여도 여전히 높은 PONV 발생률을 보였고, 마취 유도 전 투여보다는 수술 종료 시 투여가 예방 효과가 우수하였다. 또한 예방 목적으로 ondansetron 4 mg을 투여한 후 회복실에서 다시 반복 투여하여도 더 이상의 상승 효과는 없었다.²⁷⁾ 본 연구에서는 예방적 ondansetron 투여 시 오심은 75%에서 40-45%로, 구토는 40%에서 10-20%로 감소되었으므로 의미 있는 PONV 감소가 있었으며 심한 PONV로 ondansetron 4 mg이 추가 투여된 환자에서도 PONV가 감소되었다. 또한 본 연구에서 마취 시간이 160-169분 정도였음에도 불구하고 ondansetron을 마취 전 투여한 경우와 수술 종료 시 투여한 경우의 PONV 발생률에 의미 있는 차이가 없었으므로 ondansetron의 짧은 반감기로 인하여 수술 전 투여가 수술 후 투여 효과에 미치지 못한다는 의견과는 일치되지 않았다. 따라서 본 연구 결과 ondansetron의 짧은 반감기가 효과 발현 여부에 커다란 의미가 없다고 사료된다.

본 연구 결과 IV-PCA 시작 전 ondansetron을 투여한 모든 군에서 동일한 PONV 예방효과가 있었으므로, ondansetron의 오심 및 구토 억제효과가 이약제의 반감기와는 무관하다고 생각되며, 따라서 IV-PCA 시작 전에만 ondansetron 4 mg을 투여한다면 그 투여 시기에 따라 효과에 차이를 보이지는 않으며, 이로서 IV-PCA 실시 중의 ondansetron 추가 투여를 감소시킬 수 있다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. Naylor RJ, Rudd JA: Pharmacology of ondansetron. *Eur J Anaesthesiol* 1992; 9: 3-10.
2. 김순임, 김선종, 남상구, 김용익: 수술 후 통증 자가조절을 시행하는 부인과 환자에서 예방적으로 투여한 ondansetron의 항오심 및 항구토 효과. *대한마취과학회지* 1999; 37: 1089-94.
3. 김동희, 이상윤, 박충학: Ondansetron과 droperidol이 오심 억제에 미치는 효과의 비교. *대한마취과학회지*

- 1998; 35: 518-22.
4. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qi J, Wender RH: The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1998; 86: 274-82.
5. Cholwill JM, Wright W, Hobbs GJ, Curran J: Comparison of ondansetron and cyclizine for prevention of nausea and vomiting after day-case gynaecological laparoscopy. *Br J Anaesth* 1999; 83: 611-4.
6. Buggedo G, Gonzalez J, Asenjo C, De la Cuadra JC, Gajardo A, Castillo L, et al: Ondansetron and droperidol in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 1999; 83: 813-4.
7. McKenzie R, Lim NT, Riley TJ, Hamilton DL: Droperidol/ondansetron combination controls nausea and vomiting after tubal banding. *Anesth Analg* 1996; 83: 1218-22.
8. Kaufmann MA, Roscow C, Schneiper M: Prophylactic antiemetic therapy with patient controlled analgesia: A double blind, placebo controlled comparison of droperidol, metoclopramide and tropisetron. *Anesth Analg* 1994; 78: 988-94.
9. Fredman B, Jedeikin R, Olsfanger D, Flor P, Gruzman A: Residual pneumoperitoneum: a cause of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1994; 79: 152-4.
10. Koivuranta MK, Laara E, Ryhanen PT: Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic cholecystectomy. *Anaesthesia* 1996; 51: 52-5.
11. Naylor RJ, Inall FC: The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia* 1994; 49 Suppl: 2-5.
12. Jellish WS, Leonetti JP, Murdoch JR, Fowles S: Propofol-based anesthesia as compared with standard anesthetic techniques for middle ear surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 112: 262-7.
13. Watcha MF, White PF: Postoperative nausea and vomiting. Its etiology, treatment and prevention. *Anesthesiology* 1992; 77: 162-84.
14. Ding Y, Fredman B, White PF: Use of mivacurium during laparoscopic surgery: Effect of reversal drugs in postoperative recovery. *Anesth Analg* 1994; 78: 450-4.
15. Cohen MM, Duncan PG, DeBoer DP, Tweed WA: The postoperative interview: assessing risk factors for nausea and vomiting. *Anesth Analg* 1994; 78: 7-16.
16. Honkavaara PH, Lehtinen AM, Hovorka J, Korttila K: Nausea and vomiting after gynaecological laparoscopy depends upon the phase of menstrual cycle. *Can J Anaesth* 1991; 38: 876-9.
17. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL: Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999; 88: 1370-9.
18. Grond S, Lynch J, Diefenbach C, Altröck K, Lehmann KA: Comparison of ondansetron and droperidol in the prevention of nausea and vomiting after inpatient minor gynecologic surgery. *Anesth Analg* 1995; 81: 603-7.
19. 김지애, 도상환, 고 홍, 이순애: 자가통증조절 장치를 이용한 술 후 통증조절 중 오심 및 진정에 대한 ondansetron과 droperidol의 효과 비교. *대한마취과학회지* 1997; 33: 1164-9.

20. Morgan GE, Mikhail MS: Clinical Anesthesiology. 2nd ed. Stanford, Appleton & Lange 1996, p 204.
21. Melnick BM: Extrapyramidal reactions to low-dose droperidol. *Anesthesiology* 1998; 69: 424-6.
22. Tramer MR, Walder B: Efficacy and adverse effects of prophylactic antiemetics during patient-controlled analgesia therapy: a quantitative systemic review. *Anesth Analg* 1999; 88: 1354-61.
23. Zonfran[®] package insert; GlaxoWellcome, Research Triangle Park, NC.
24. Raphael JH, Norton AC: Antiemetic efficacy of prophylactic ondansetron in laparoscopic surgery: randomized, double-blind comparison with metoclopramide. *Br J Anaesth* 1993; 71: 845-8.
25. McKenzie R, Kovac A, O'Connor T, Duncalf D, Angel J, Gratz I, et al: Comparison of ondansetron versus placebo to prevent postoperative nausea and vomiting in women undergoing ambulatory gynecologic surgery. *Anesthesiology* 1993; 78: 21-8.
26. Eriksson H, Korttila K: Recovery profile after desflurane with or without ondansetron compared with propofol in patients undergoing outpatient gynecological laparoscopy. *Anesth Analg* 1996; 82: 533-8.
27. Sun R, Klein KW, White PF: The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: 331-6.