

비중격 성형술에서 Morniflumate, Paracetamol, Pregabalin의 통증 조절 효과 비교

부산성모병원 이비인후과

지창록 · 정성훈 · 박근형 · 이호병 · 구수권

Comparison of the Analgesic Effects of Morniflumate, Paracetamol, and Pregabalin in Septoplasty Patients

Chang Lok Gi, MD, Sung Hoon Jung, MD, Geun Hyung Park, MD,
Ho Byung Lee, MD and Soo Kweon Koo, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology, Busan Saint Mary's Hospital, Busan, Korea

– ABSTRACT –

Background and Objectives : Septoplasty is a common otolaryngological procedure. Patients who undergo septoplasty frequently complain of pain in the early postoperative period due to surgical trauma and nasal packing. The oral analgesics morniflumate (a nonsteroidal anti-inflammatory drug [NSAID]), paracetamol, and pregabalin are commonly used to control pain after septoplasty. We compared the efficacy of these analgesics in controlling postoperative pain. **Materials and Methods** : The study included 44 male patients who underwent septoplasty due to nasal septal deviation. The patients received morniflumate (350 mg twice daily, n=15), paracetamol (650 mg three times daily, n=14), or pregabalin (75 mg twice daily, n=15), and postoperative pain was assessed for 3 days after surgery. **Results** : The postoperative pain decreased significantly over the observation period despite the type of analgesic administered. Although morniflumate was the most effective, followed by paracetamol and pregabalin, the differences were not statistically significant. **Conclusions** : We found no significant differences in efficacy among the three analgesics most commonly prescribed for postoperative pain after septoplasty. (J Clinical Otolaryngol 2019;30:49-54)

KEY WORDS : Septoplasty · Pain · Postoperative analgesics · Nonsteroidal anti-inflammatory agents · Acetaminophene.

서 론

비중격 성형술은 비중격 만곡증을 교정하기 위해 이비인후과 영역에서 흔히 시행되는 수술 중 하나이다. 비중격 성형술을 시행 받은 환자들은 수술 후 초기에 통증을 호소한다.^{1,2)} 효과적인 수술 후 통증 관리는 통증과 관

련된 합병증을 감소시킬 뿐만 아니라 환자의 삶의 질을 향상시키고 술 후 조기 보행을 가능하게 하며 이에 따른 조기 퇴원과 비용 감소를 가져 올 수 있기 때문에 수술을 시행한 모든 의사에게 중요하게 받아들여지고 있다.³⁾

수술 후 통증은 수술로 인한 조직 손상에 의해서 발생하는 급성 염증성 통증이 포함된다.⁴⁾ 또한 비중격 성

형술에서는 수술 후 발생할 수 있는 비출혈과 비중격 혈종을 예방하기 위해 비패킹을 시행하며 이로 인한 압박이 통증을 악화시킨다.⁵⁾ 이러한 통증 신호는 말초신경과 중추신경의 통증 경로를 감각시키며, 지속적인 통증 신호의 전달로 인해 통증이 증폭되는 통각과민증(hyperalgesia)과 압박감을 통증으로 느끼는 이질통증(aldynia)이 발생할 수 있어 복합적인 요인이 통증에 기여하게 된다.⁵⁾

비중격 성형술과 관련하여 흔히 사용되는 진통제로는 비스테로이드항염증제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), paracetamol, pregabalin 등이 있다. NSAID의 경우 cyclooxygenase(COX) enzyme을 저해하며, 과거와 달리 최근의 NSAID 제제들은 특히 COX-2를 선택적으로 저해하여 통각 수용기를 자극하는 프로스타글란딘의 생성을 효과적으로 저해한다.⁶⁾

Paracetamol은 중추신경계에서 COX-2를 저해하며, 따라서 NSAID와 달리 말초조직에서의 항염증효과는 적다.⁷⁾

Pregabalin의 경우, 신경전달물질인 gamma-aminobutyric acid(GABA)의 유사체(analogue)로써 신경통, 뇌전증, 범불안장애 등에 사용이 허가되어 있는 약물이다.⁵⁾ Pregabalin은 초기에는 신경통에 효과적인 치료제로 알려졌지만, 최근에는 여러 영역에서 시행되는 수술의 술 후 통증의 경감에도 효과적인 것으로 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾

실제로 이러한 약제들이 비중격 성형술 후 통증 조절을 위해 흔히 사용되고 있고, 대조군에 비해 통증 경감에 도움이 되는 것으로 보고 되고 있지만,^{5,11,12)} 각각의 약제들 중 어떤 것이 통증경감에 더 효과적인지에 대해 알려지지 않았다. 따라서 저자들은 비중격 성형술 후 통증을 조절하는데 있어 morniflumate(NSAID), paracetamol, pregabalin 중 어떠한 약제가 더 효과적으로 술 후 통증을 조절할 수 있을지 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

2018년 6월부터 2019년 3월까지 본원 이비인후과에서 비중격 성형술을 시행받은 남성 환자 44명이 연구에 참여하였다. 아래와 같은 경우는 환자군에서 제외하였

는데, 1) 다른 비강 수술을 동시에 시행한 경우 2) 비중격 성형술을 이전에 시행받은 경우 3) 해당 진통제에 알러지 반응을 보이는 경우 4) 연구 참여에 동의하지 않은 경우 5) 65세 이상 6) 18세 미만은 제외하였으며, 성별에 따라 통증의 역치가 다를수 있어, 남성 환자들만을 대상으로 하였다.¹³⁾

모든 수술은 동일한 술자에 의해 진행되었으며 전신마취 하에 진행되었다. 전신마취 후 1 : 100000 에피네프린이 혼합된 된 2% lidocaine 8 mL를 비중격의 점막하에 주사하였으며, 좌측 비강의 caudal margin에서 7 mm 정도 안쪽에 modified killian incision을 시행하였다. 연골막하를 따라 점막을 박리 후 연골을 수직 절개하고 반대측 연골막하로 접근하여 점막 피판을 거상한 후 만곡부위를 Jansen middleton septum forcep, conchotomy scissor, straight non-through-cut forcep 등을 이용하여 절개한 후 비중격 연골과 골을 국소적으로 절제하였다. 수술 종료 후 절개부위는 silk 4-0를 이용하여 봉합하였으며, 출혈 예방과 비중격의 안정화를 위해, merocel[®](Visco nasal packing[®], (주)SOMYUNG MED-ICS)로 비패킹 후 3일 뒤에 제거하고 제거 한 다음날 퇴원하였다.

연구는 전향적으로 계획되었으며, 환자들을 무작위로 세 군으로 나눈 후 각 군별로 morniflumate(Morniflu[®] Tab., 350 mg, Kolon Korea), paracetamol(Tylenol-ER[®] Tab., 650 mg, Janssen Korea), pregabalin(Lyrica[®] Cap., 75 mg, Pfizer Korea)을 투여하였으며, 환자들은 자신들이 어떠한 약제를 투여 받았는지 모르게 진행되었다. 각 약물은 용법에 따라 morniflumate, pregabalin은 하루 두 차례, paracetamol은 하루 세 차례 식후 투여되었다.

진통제에 대한 반응을 평가하기 위해 Visual analog scale(VAS)을 이용하여 통증을 측정하였으며, 환자가 VAS ruler를 이용하여 스스로 본인이 느끼는 통증을 0~100 mm로 표시하게 하였다. 시간에 따른 통증의 변화를 관찰하기 위해 수술 당일, 수술 후 1일째, 2일째 3일째에 VAS를 측정했으며, 수술 당일은 전신마취에 사용한 약물의 영향을 배제하기 위해 수술 종료 2시간 뒤에 통증을 측정하였다. 수술 다음 날부터는 경구 진통제를 복용 후 1시간 뒤인 오전 8시에 통증을 측정하였다.

통계학적 분석은 SPSS(Version 25.0 : SPSS, Chica-

go, IL, USA) 프로그램을 사용하였다. 각 군별 특성(나이, 신장, 체중, Body Mass Index)비교는 일원배치 분산분석(One-way ANOVA : Analysis of variance)를 이용하였으며, 특정시점에서 측정된 통증점수를 다른 진통제군과 비교하기 위해서도 일원배치 분산분석(One-way ANOVA)를 이용하였다. 또한 시간의 경과에 따라 반복적으로 측정된 통증점수의 변화양상을 다른 진통제군과 비교하기 위하여 일원배치 반복측정 분산분석(One-way Repeated Measures ANOVA)을 이용하였다. 모든 데이터는 평균±표준편차로 나타내었으며, $p < 0.05$ 일 경우 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

환자들은 무작위 추출에 의해 세 군에 배정되었으며 세 군에서 나이, 신장, 체중, BMI는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

수술을 시행한 당일의 통증은 각 진통제 군별로 유의한 차이가 없었으며($p=0.951$), 수술 1일째, 수술 2일째, 수술 3일째 측정된 통증점수의 경우 morniflumate, paracetamol, pregabalin군 순서로 낮았으나(Fig. 1), 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.922, 0.387, 0.412$) (Table 2).

세 군 모두 시간이 경과함에 따라 통증이 감소하는 경

향을 보였으나($p < 0.001$), 시간의 흐름에 따라 반복 측정된 통증점수의 변화양상을 진통제간에 비교하였을 때, 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.317$)(Table 3).

고 찰

NSAID가 술 후 통증 조절에 효과적임은 널리 알려져 있으며,⁶⁾ 최근 다양한 종류의 NASID가 시판 되고 있다.

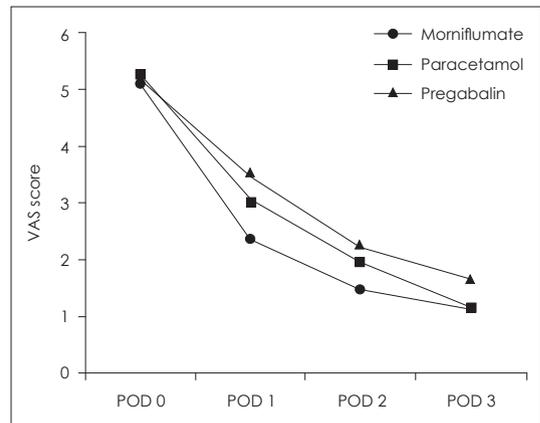


Fig. 1. Mean visual analogue scale (VAS) scores for three study group by time. POD : post-operative day, POD 0 : Visual analogue scale (VAS) scores 2 h after anesthesia, POD 1, POD 2, POD 3 : VAS at 8 a.m, VAS scores of each drug group decreased significantly by time ($p < 0.001$) with no significant difference among three groups ($p=0.317$).

Table 1. Demographic characteristics of the patients

	Morniflumate (n=15)	Paracetamol (n=14)	Pregabalin (n=15)	p value
Age (y)	28.0±12.4	30.7±13.3	36.4±11.3	0.206
Weight (kg)	72.6±10.4	74.4±14.0	78.2±7.8	0.404
Height (cm)	171.9±5.9	173.3±3.3	173.6±4.0	0.570
BMI	24.5±2.8	24.6±4.3	25.91±2.7	0.472

BMI : Body Mass Index

Table 2. Mean visual analogue scale (VAS) values for each drug group according to postoperative day

	Morniflumate (n=15)	Paracetamol (n=14)	Pregabalin (n=15)	p value
POD 0	5.01 ± 1.29	5.24 ± 0.83	5.19 ± 1.62	0.951
POD 1	2.39 ± 1.10	3.07 ± 1.41	3.59 ± 1.02	0.922
POD 2	1.47 ± 1.07	1.96 ± 0.82	2.32 ± 0.82	0.387
POD 3	1.19 ± 1.08	1.16 ± 0.93	1.70 ± 1.06	0.412

POD : post-operative day, POD 0 : Visual analogue scale (VAS) scores 2 h after anesthesia, POD 1, POD 2, POD 3 : VAS at 8 a.m

Table 3. Repeated-measures analysis of variance (ANOVA) of analgesic and time

Source	p value
Analgesic	0.087
Time	<0.001
Analgesics*Time	0.317

비중격 성형술에서 여러 NSAID 간의 효과 차이는 없는 것으로 밝혀진바 있는데, Sner 등의 연구에서 비중격 성형술 환자를 대상으로, Lornoxicam, Diclofenac, Ketoprofen, Dipryone을 수술이 끝나기 45분전, 그리고 수술이 끝나고 12시간 뒤에 근육 주사하여 수술 후 24시간 동안 통증 조절효과에 대하여 조사하였는데, 진통제들 간에 통증 조절 효과는 차이가 없는 것으로 나타났다.¹¹⁾ 따라서 본 연구에서는 본원 이비인후과에서 사용 경험이 가장 많은 경구제제의 NSAID인 morniflumate를 사용하였다.

Paracetamol도 술 후 통증 조절에 효과적임이 널리 알려져 있다.¹²⁾ 비중격 성형술에서 paracetamol과 NASID의 효과를 비교 한 연구가 있는데, Caliskan 등의 연구에서 72명을 대상으로 수술 15분 전과 수술 후 24시간 동안 각각 6시간, 8시간 간격으로 paracetamol과 dexketoprofen을 정맥 주사하여 통증을 비교하였으며 paracetamol에 비해 dexketoprofen이 통증 조절에 효과적임을 밝힌바 있다. 그러나 위 연구에서는 수술 후 24시간 동안 tramadol을 자가 통증 조절법(Intravenous patient-controlled analgesia, IV PCA)으로 사용하였으며 이에 의한 상승작용(synergy)을 고려하면, 두 그룹간의 통증의 차이가 순수한 paracetamol과 dexketoprofen의 효과 차이라고 할 수는 없다.¹⁴⁾

Pregabalin은 술 후 통증 조절에 있어서 비교적 덜 사용되는 제제로, 사람 통증 모델(human pain model)에서 술 후 통각과민증에 효과가 있는 것으로 밝혀져 있다. 경구 섭취시 생체이용율은 90%이며, 경구 투여 후 1시간내에 최대 혈중 농도(maximum plasma concentration)에 도달하여,¹⁵⁾ 본 연구에서도 경구 투여 1시간 뒤 통증을 측정하였다. 또한 pregabalin의 약리작용은 gabapentin과 유사하지만 효력(potency)와 효능(efficacy)이 더 좋은 것으로 알려져 있어 최근 술 후 통증조절 연구에서 gabapentin보다 자주 활용된다.⁵⁾ 한편 Abdullah

Demirhan et al.의 연구에서는 pregabalin(Lyrica 300 mg Cap. Pfizer, Turkey)을 비중격 성형술을 시행하기 1시간 전에 경구 투여하여 대조군과 비교하였으며, 대조군에 비해 유의한 통증 감소 효과를 보였고, 추가적인 진통효과를 위한 아편유사제의 사용이 감소하는 것으로 나타났다.¹⁶⁾ Kim 등의 연구에서도 비중격 성형술을 시행하기 1시간 전 그리고 첫 투여 후 12시간 뒤에 pregabalin(Lyrica 150 mg Cap. Pfizer, USA)을 경구 투여하여 48시간 동안 통증을 측정하였는데, 대조군에 비해서 유의한 통증 감소를 보였다.⁵⁾ 따라서 전통적으로 많이 사용하는 COX 2 inhibitor 제제 외에 신경통을 억제하는 약물도 비중격 성형술 후 통증 조절에 효과가 있는 것으로 밝혀지고 있다.

본 연구에서는 술 후 경구 진통제로 자주 사용되는 NASID와 paracetamol 그리고 최근 술 후 통증에 효과가 있는 것으로 알려진 pregabalin의 효과를 비교하고 가장 효과적인 진통제를 알아내고자 동등한 조건하에서 전향적, 이중맹검 연구를 시행하였다. 본 연구에서는 시간의 흐름에 따른 세 진통제 간의 통증 조절 효과를 비교하기 위해 반복 측정 분산 분석을 이용하였으며 세 진통제는 통증 조절에 있어 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다(p=0.317). 수술 당일에 측정된 통증의 경우 경구 진통제를 복용하기 전에 통증을 측정하였으며, 세 진통제군 모두 진통제 복용 전 통증의 차이는 나타나지 않았다(p=0.951). 통증은 시간이 경과하면서 점점 감소하는 경향을 보여(p<0.001) 타 연구들과 비슷한 결과를 보였다.^{5,14,17)}

NSAID 사용시 발생 가능한 부작용으로는 위장관, 심혈관 이상 및 신독성, 간독성 등이 알려져 있으며, 가장 흔한 부작용은 소화불량, 구역, 속쓰림과 같은 상부위장관 증상이다. Paracetamol의 부작용은 매우 드무나 위장관 이상, 피부 알러지 반응, 간독성 등을 일으킬 수 있으며, Pregabalin은 기면, 어지럼증 등을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다.^{5,12,19)} 본 연구에 포함된 대상자들에서도 이와 같이 발생 가능한 부작용에 대해 면밀히 관찰하였으며, 경구 진통제 사용을 중단할만한 유의한 부작용은 모든 군에서 한 명도 발생하지 않았다.

본 연구에서 사용한 약제인 morniflumate(Morniflu[®] Tab., 350 mg, Kolon Korea)은 1정당 163원이며, 하루

두 차례 투여되어 하루에 326원, paracetamol(Tylenol-ER® Tab., 650 mg, Janssen Korea)은 1정당 51원이며, 하루 세 차례 투여되어 하루에 153원, pregabalin(Lyrica® Cap., 75 mg, Pfizer Korea)은 1정당 528원이며, 하루 두 차례 투여되어 하루에 1,056원의 비용이 들어, 경제적 측면에서는 paracetamol이 가장 우수했다.

본 연구에서는 수술 후 비중격의 뼈와 연골을 안정화하기 위하여 merocel®로 비패킹을 하였으며, 실리콘판은 사용하지 않았다. 충분한 안정화를 위하여 비교적 긴 기간인 3일간 비패킹을 유지하였으며, 따라서 merocel®의 압박에 의한 통증을 고려하여 72시간 동안 환자의 통증을 평가하였다.

본 연구에서는 대조군을 설정하지 못한 한계점이 있다. 따라서 세 환자군 모두 시간의 경과에 따른 통증의 호전을 보였으나, 대조군이 없어 진통제에 의한 통증감소인지 자연적인 경과인지는 본 연구에서 확인되지 않는다. 하지만 비중격 성형술을 시행한 환자들을 대상으로 대조군을 활용한 다른 연구들에서는 대조군에 비해 진통제를 사용한 환자군이 유의하게 빠른 통증의 호전을 보였다.^{5,11,12)}

본 연구에서는 성별에 따른 바이어스를 없애기 위해 남성만을 대상으로 연구하였으며, 세 가지 기전이 다른 진통제를 동등한 조건 및 이중맹검하에 전향적으로 비교하였으며, 비용효과적이고(cost-effective) 가장 널리 사용 될 수 있는 경구제제를 활용하였다는 점에서 의미가 있을 것으로 생각된다.

결 론

비중격 성형술 후 통증 조절을 위해 사용한 세 가지 경구 진통제인 morniflumate(NSAID), paracetamol, pregabalin의 진통 효과는 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

중심 단어 : 비중격 성형술 · 통증 · 진통제 · 비스테로이드 항염증제 · 아세트아미노펜.

REFERENCES

1) Sommer M, Geurts JW, Stessel B, Kessels AG, Peters ML, Patijn J, et al. Prevalence and predictors of postoperative pain after ear, nose, and throat surgery. Arch Otolaryngol

Head Neck Surg 2009;135(2):124-30.

2) Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Caliskan E, Donmez A, Arslan G. Patient-controlled analgesia with lornoxicam vs. dipyron for acute postoperative pain relief after septorhinoplasty: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Eur J Anaesthesiol 2008;25(3):177-82.

3) Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. Lancet 2003;362(9399):1921-8.

4) Koputan MH, Apan A, Öz G, Köse EA. The effects of tramadol and levobupivacaine Infiltration on postoperative analgesia in functional endoscopic sinus surgery and septorhinoplasty. Balkan Med J 2012;29(4):391-4.

5) Kim JH, Seo MY, Hong SD, Lee JB, Chung SK, Kim HY, et al. The efficacy of preemptive analgesia with pregabalin in septoplasty. Clin Exp Otorhinolaryngol 2014;7(2):102-5.

6) Gupta A, Bah M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain. Curr Pain Headache Rep 2016;20(11):62.

7) Kaye AD, Cornett EM, Helander E, Menard B, Hsu E, Hart B, et al. An update on nonopioids: intravenous or oral analgesics for perioperative pain management. Anesthesiology Clin 2017;35(2):e55-71.

8) Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam KH, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. Surg Endosc 2010;24(11):2776-81.

9) Kim SY, Song JW, Park B, Park S, An YJ, Shim YH. Pregabalin reduces post-operative pain after mastectomy: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Acta Anaesthesiol Scand 2011;55(3):290-6.

10) Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The analgesic efficacy of celecoxib, pregabalin, and their combination for spinal fusion surgery. Anesth Analg 2006; 103(5):1271-7.

11) Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Bozdogan N, Ozer C, Donmez A, et al. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron. J Clin Anesth 2008;20(2): 103-8.

12) Toms L, McQuay HJ, Derry S, Moore RA. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2008;8(4):CD004602

13) Moon JS, Jung SH, Koo SK, Mun MJ. Availability of intravenous patients-controlled analgesia for adult tonsillectomy patients. J Clinical Otolaryngol 2015;26(2):225-9.

14) Caliskan E, Sener M, Kipri M, Yilmaz I, Aribogan A. Comparison of the effects of intravenous Dexketoprofen Trometamol versus Paracetamol on postoperative analgesia in patients undergoing Septoplasty: A randomised double-blind clinical trial. Pak J Med Sci 2018;34(3):546-52.

15) Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management 2007;105(6):1805-15.

16) Demirhan A, Akkaya A, Tekelioglu UY, Apuhan T, Bilgi M, Yurttas V, et al. Effect of pregabalin and dexamethasone on postoperative analgesia after septoplasty. Pain Res Treat 2014;2014:850794.

17) Szychta P, Antoszewski B. Assessment of early post-oper-

- ative pain following septorhinoplasty. J Laryngol Otol 2010; 124(11):1194-9.
- 18) Bingöl F, Budak A, Şimşek E, Kılıç K, Bingöl BÖ. Comparison of Early-period results of nasal splint and merocel nasal packs in septoplasty. Turk Arch Otorhinolaryngol 2017; 55(3):136-9.
- 19) Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. J Pharm Pharm Sci 2013;16(5):821-47.