

수술후 급성 동통에 대한 Tramadol/Acetaminophen 과
Codeine/Acetaminophen/Ibuprofen 의
효과 발현시점과 진통효과의 비교

정영수*, 김동기†, 김문기*, 김형준*, 차인호*, 한무영†, 이의웅*

*연세대학교 치과대학 구강악안면외과학교실

†연세대학교 의과대학 의학통계학과

**Comparison Tramadol/Acetaminophen and
Codeine/Acetaminophen/Ibuprofen in Onset of Analgesia and
Analgesic Efficacy for Postoperative Acute Pain**

*Young-Soo Jung DDS, MSD, †Dong Kee Kim, PhD, *Moon-Key Kim DDS, MSD,

*Hyung-Jun Kim DDS, MSD, *In-Ho Cha DDS, PhD, †Moo Young Han, MS

*Eui-Wung Lee DDS, PhD

*Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Oral Science Research Center, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea

†Department of Biostatistics, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

Corresponding Author : Professor Eui-Wung Lee DDS, PhD

Address : Department of Oral and Maxillofacial Surgery, College of Dentistry,

Yonsei University, 134 Shinchon-Dong, Seodaemoon -Gu, 120-752, Seoul, Korea

Tel: + 82-2-361-8761

Fax: + 82-2-364-0992

E-mail: ysjoms@lycos.co.kr

Acknowledgments: 이 연구는 (주)한국얀센의 지원으로 수행되었음.

별책부수 : 200 부

ABSTRACT

Background: Some clinical trials have reported that a new analgesic combination of tramadol and acetaminophen provides good efficacy in various pain models. For the more clinical uses of this agent, comparisons about the onset of analgesia and analgesic efficacy in the acute state of pain with the other drugs known as strong analgesics were needed.

Purpose: The goal of this study was to compare the times to onset of analgesia and the other analgesic efficacy of 75 mg tramadol/650 mg acetaminophen and 20 mg codeine/500 mg acetaminophen/400 mg ibuprofen in the treatment of acute pain after oral surgery.

Patients and Methods: Using a randomized, single-dose, parallel-group, single-center, and active-controlled test design, this clinical study compared the times to onset of analgesia using a two-stopwatch technique and the other analgesic efficacy of the single-dose tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen. These were assessed in 128 healthy subjects with pain from oral surgical procedures involving extraction of one or more impacted third molars requiring bone removal. From the time of pain development, the times to onset of perceptible and meaningful pain relief, pain intensity, pain relief, an overall assessment, and adverse events of the study medications

were recorded for 6 hours.

Results: The demographic distribution and baseline pain data in the two groups were statistically similar. The median times to onset of perceptible pain relief were 21.0 and 24.4 minutes in the tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen groups respectively and those to onset of meaningful pain relief were 56.4 and 57.3 minutes, which were statistically similar. The other efficacy variables such as mean total pain relief (TOTPAR) and the sum of pain intensity differences (SPID) were also similar in the early period after pain development and drug dosing. The safety of tramadol/acetaminophen was well tolerated and very comparable to that of codeine/acetaminophen/ibuprofen.

Conclusions: In this acute dental pain model, the onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen was comparable to that of codeine/acetaminophen/ibuprofen. These results showed that tramadol/acetaminophen was recommendable for fast and effective treatment in the management of postoperative acute pain.

Key words: analgesic combination, analgesic efficacy, onset of analgesia, tramadol/acetaminophen, postoperative pain

INTRODUCTION

마약성 진통제의 이상반응 문제를 감소시키기 위하여, 마약성 진통제를 비 마약성 진통제와 병용해서 사용해왔다. 이렇게 할 경우 적은 용량의 마약성 진통제로 동등한 진통효과를 나타낼 뿐만 아니라 상승적인 진통 효과(synergistic analgesic effect)를 나타내는 장점이 있다는 주장이 있어 왔다^{1,2}.

이런 유형의 복합성 진통제 중 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제제가 최근 개발되었다. 약한 마약성 작용을 가지는 tramadol hydrochloride 는 두 가지 기전에 의해 진통 작용을 나타내는데, 뮤 수용체(mu-opioid receptors)에 결합하는 마약성 효과와 중추신경계의 동통 전달 경로내에서 세로토닌(serotonin)과 노에피네프린(norepinephrine)의 재흡수(reuptake)를 방해하여 동통 신호의 전달을 변화시키는 것이다. 임상경험상 트라마돌은 전형적인 마약성 진통제의 이상반응의 발현 빈도가 낮는데, 특히 호흡 억제, 변비, 남용 가능성이 적다^{1,3,4}. 그리고 치과 모델을 포함한 다양한 수술 후 통증에 효과적이라고 보고되어 왔다⁵⁻⁷. 아세트아미노펜은 NMDA- 나 substance P-매개 질산 합성(NMDA- or substance P-mediated nitric oxide synthesis)을 방해하거나 중추신경계에서 prostaglandin E2 유리를 방해하여 진통작용을 일으킨다고 이해되어 왔다^{1,8,9}. 게다가 탁월한 해열 효과와 안전성을 가지므로 아세트아미노펜은 약 40 년 동안 사용하여 왔다.

동물 실험에서, 밀리그램 단위로 약 1 대 8 비율의 트라마돌과 아세트아미노펜의 복합제제는 상승적인 진통효과를 나타내었다¹⁰. 임상 연구에선 37.5 mg의 트라마돌과 325 mg의 아세트아미노펜의 복합제제(울트라셋, UltracetTM)가 다양한 동통 모델에서 효과적이고 안전한 것으로 보고되었다¹¹⁻¹⁶. 특히 이 복합제제는 단일 성분일 때보다 더 빠른 작용시작과 더 긴 작용시간을 나타내었는데^{1,11}, 이 복합제제의 진통시작시점의 중간 값은 치성 동통 연구에서 17 분과 34 분으로

측정되었다^{11,12}.

트라마돌/아세트아미노펜 복합제의 더 광범위한 임상 사용을 위해선 강력한 진통제라고 알려진 다른 진통제와 동통의 급성 상태에서 효과 발현 시점과 진통효과를 비교하는 것이 필요하다고 생각되었다. 10 mg의 codeine phosphate, 250 mg의 acetaminophen, 그리고 200 mg ibuprofen 의 복합제제(마이프로돌, Myprodol™)는 만성 골관절염과 치성 동통 모델에서 훌륭한 통증완화와 중대한 이상반응이 거의 없는 결과를 보여주었다^{17,18}. 코데인은 마약성 진통제로, 중추신경계내의 stereospecific 마약 수용체에 결합하여 동통 인지와 동통에 대한 감정적 반응을 변화시켜 경도와 중등도의 통증완화에 효과적이다¹⁹. 이부프로펜은 비스테로이드성 항염증 약물(NSAIDs)의 하나로서 진통제 겸 해열제이다. 이는 cyclo-oxygenase 효소의 활동을 방해하여 arachidonic acid로부터 prostaglandins 와 thromboxanes 의 전구체 형성을 감소시킨다¹⁹. 그러나 이 복합제제(codeine/acetaminophen/ibuprofen)의 진통 시작시점에 대해선 보고된 바가 없다.

급성 동통 상황에서는 통증 완화의 빠른 효과발현이 효과적인 진통작용에 바람직하다^{20, 21}. 몇 가지 동통 모델 중, 매복된 하악 제 3 대구치의 외과적 발거는 급성으로 중등도 내지 심도의 동통을 유발하고, 아주 흔한 구강 수술 과정이어서, 훌륭한 임상 연구 모델이 되어 왔다. 그리고 많은 보고들이 진통제 연구에 치성 동통 모델을 이용하여 왔다^{2,12,13,18}. 본 연구의 목적은 구강 수술후 급성 동통의 치료에서 75 mg tramadol/650 mg acetaminophen 복합제제와 20 mg codeine/500 mg acetaminophen/400 mg ibuprofen 복합제제의 효과발현 시점과 다른 진통효과를 비교하고자 하였다.

PATIENTS AND METHODS

Subjects

구강 수술 과정의 결과로서 중등도 또는 심도의 통증(통증 평가를 위한 10 단계 순위에서 5 점 이상)을 느낀 16 세 이상의 건강한 남녀가 이 연구에 등록되었다. 수술은 일일 입원과 국소마취하에 양측의 두개 이상의 제 3 대구치를 발거하는 것으로, 그 중 적어도 하나는 골삭제를 필요로 하는 하악 부분 매복이어야 했다. 임신 가능성이 있는 여성은 시험 당일 소변 임신 반응 검사상 음성이어야 했고, 모든 피험자는 의사소통이 충분히 될 수 있고 연구 과정을 수행할 수 있어야 했다. 아래 제외기준에 한가지라도 해당하는 환자는 임상시험에서 배제되었다. 시험약 투여 전 30 일 이내에 다른 연구에 참여했던 피험자; 시험약 투여 전 12 시간 내에 다른 진통제를 복용한 피험자 (단, 수술 전 또는 수술 중 단기작용 마취제를 투여한 경우는 시험에 참여할 수 있다.); 시험약 투여전 3 일 이내에 장기 작용 NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drug)를 복용한 피험자(예: celecoxib, rofecoxib, naproxen 등); 구강 수술 후 다른 진통제를 복용한 피험자; 간질 병력이 있는 피험자; 지난 6 개월 내에 약물/알코올 남용 병력이 있는 피험자; 시험참가 이전 4 주내에 monoamine oxidase 억제제, 삼환계 항우울제(tricyclic antidepressants), 신경이완제(neuroleptics)나 발작 역치를 낮추는 다른 약물을 복용한 피험자; 신장 또는 간 기능이상인 피험자; 트라마돌, 아세트아미노펜, 코데인, 이부프로펜, 다른 NSAID 나 아스피린에 민감하거나 알러지가 있는 피험자; 소화성 궤양이 있는 피험자; 시험참가 이전 4 주내에 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI; paroxetine, fluoxetine 포함), sibutramine 또는 methylphenidate 를 복용한 피험자; 울트라셋™ (tramadol/acetaminophen) 과 마이프로돌™ (codeine/acetaminophen/ibuprofen)의 사용설명서상의 경고, 주의사항, 금기사항에 해당하는 위험이 있는 피험자.

시험을 시작하기 전에 연구자는 합당한 환자를 가려내기 위해 기왕력과 신체

검사를 시행하였고, 시험에 관해 충분히 설명한 후 모든 환자와 법적 대리인에게 미리 임상시험심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에서 승인된 시험 참여에 대한 서면 동의를 받았다.

Study Design

이 연구는 무작위, 1 회 투여, 평행그룹 디자인으로, 단일 센터에서 실시한 비교 임상시험이었으며, 2003 년 연세대학교 치과대학병원 구강악안면외과에서 6 개월간 128 명의 환자가 등록되었다. 일일입원상태에서 2% lidocaine 을 이용한 국소마취하에 골삭제를 필요로 하는 하나 이상의 매복 제 3 대구치 외과적 발거 후 환자가 중등도 또는 심도의 통증을 호소하였을 때, 각 피험자는 병원 약국에서 무작위 배정 방법에 따라 두 군 중의 한 군에 할당되었다. 이 무작위 코드에 근거하여 75 mg tramadol/650 mg acetaminophen 이나 20 mg codeine/500 mg acetaminophen/400 mg ibuprofen 의 단일 경구 용량으로 구성된 시험약을 작은 상자에 포장하여 각 환자에게 투여하였다. 약국에 있는 약사 외엔 환자, 연구자, 연구보조자는 투여된 약이 무엇인지 모르게 하였다.

다른 어떤 약제도 국소마취제와 더불어 사용하지 않았고, 술자는 수술의 외상 정도를 경도, 중등도, 심도로 기록하였다. 연구보조자는 환자에게 stopwatch 사용법과 측정 항목들에 대한 교육을 하고, 일일입원 병동에서 시험약 투여 후 6 시간 동안 각 측정 항목을 증례기록서에 기록하였다. 시험약에 적절하지 않은 반응을 보이거나 진통 효과가 없으면 보충적인 진통제(mefenamic acid 500 mg)를 투여하였다.

Outcome Measures

각 통증완화시점은 2 개의 stopwatch 방법을 이용하여 측정하였다. 피험자가

시험약을 복용한 직후 2 개의 stopwatch 를 동시에 작동시켰다. 피험자가 통증완화를 느끼기 시작할 때 첫번째 stopwatch 를 누르도록 하며 현저한 통증완화를 느낄 때 두 번째 stopwatch 를 누르도록 하였다. 연구보조자는 stopwatch 상의 정확한 경과시간을 근거문서 및 증례기록서에 기록하였다. 더불어 진통효과측정을 위해 통증 강도, 통증 완화 정도, 보조 진통제 사용 유무, 전반적인 평가 등도 포함되었다. 피험자가 중등도 또는 심도의 통증을 느꼈을 때를 기준으로 하여 통증 평가를 위한 10 단계의 체계 중 최초 통증 강도를 기록하였고, 시험약 복용 30 분 후 및 1, 2, 3, 4, 5, 6 시간 후에 피험자에게 각각 당시의 통증을 평가하게 하여 그때그때 증례기록서에 기재하였다. 최초 통증에 비교하여 완화정도는 5 단계(통증 완전 소실 = 4, 상당히 완화 = 3, 중등도 완화 = 2, 약간완화 = 1, 변화없음 = 0)로 평가하였고 6 시간의 관찰을 완료한 후 또는 그 이전에 관찰이 중단된 경우, 피험자는 시험약에 대한 전반적인 평가 (아주 뛰어남 = 1, 매우 좋음 = 2, 좋음 = 3, 보통 = 4, 나쁨 = 5)를 하였다. 피험자가 시험을 중단하고 보충적인 진통제를 복용한 경우, 연구보조자는 당시의 통증정도와 통증완화 정도 같은 모든 효과 측정 항목과 투여한 보충적 진통제의 복용량 및 복용시간을 증례기록서에 기록하였다.

통증완화시점 외의 효과측정 항목들을 비교하기 위해 전체 통증 완화 정도(total pain relief, TOTPAR)를 관찰된 통증 완화 값들의 합으로부터 구하였다. 통증 평가를 위한 10 단계 순위에서 나온 통증 강도 차이(Pain intensity difference, PID) 는 최초 통증 강도 점수에서 각 관찰 시점의 통증 강도 점수를 빼서 계산하였고, 최초 통증에 대한 통증 강도 차이의 합(sum of the pain intensity differences, SPID)은 계산된 PID 의 합으로 산정되었다.

안전성은 관찰 기간 동안 피험자가 보고한 이상 반응으로 평가되었다. 이상 반응은 연구 약물의 복용중 나타나는 바람직하지 않고 의도하지 않은 징후, 증상,

또는 질환으로 하였고, 외과적 수술의 직접적인 결과로 나타나는 신체적 징후나 증상들(dry sockets, 반상출혈, 부종, 감염, 감각이상, 통증)은 증례기록서에 이상반응으로 기록하지 않았다. 시험 연구자들은 보고된 이상 반응과 연구 약의 인과관계를 판단하여 기록하였다.

Statistical Analysis

본 연구는 128명의 환자를 무작위로 선발하여 두 집단으로 나누어 실행하는 것으로 계획되었다. 두 집단의 인구통계학적 기초 자료 중 이산형 변수(예, 성별)에 대해서는 chi-square test 또는 Fisher's exact test로, 연속형 변수(예, 나이)는 t-test로 비교하였다.

효과 변수의 분석은 LOCF(last observation carried forward) 방법을 이용하였다. 지각할 수 있는 통증 완화, 의미있는 통증 완화와 같은 변수에 대한 분석은 중위수를 이용한 Wilcoxon rank sum test 와 평균과 표준편차를 이용한 t-test를 이용하여 두 집단간의 차이를 비교하였다. 의미있는 통증 완화시점에 대해서는 Kaplan-Meier 생존곡선을 그려서 표현하였으며 log-rank test를 이용하여 비교하였다.

전체 통증 완화정도(TOTPAR)와 최초 통증에 대한 통증 강도 차이의 합(SPID)과 같은 변수에 대해서 0-2시간, 2-4시간, 4-6시간으로 구간을 나누어 계산하였다. 0-6시간에 대해서 두 집단의 차이를 비교하기 위해 Wilcoxon rank sum test를 사용하였다.

안전성 평가를 위해서는 두 집단에 대해서 연구기간 동안에 나타나는 이상징후와 증상을 집계하여 사용하였다. 시험 약물과 관련된 이상반응의 발생에 대한 두 집단의 차이는 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다.

RESULTS

Demographic and Baseline Characteristics

128 명의 한국인 환자가 이 시험에 등록되어 같은 수로 두 군에 무작위로 할당되었다. 그리하여 tramadol/acetaminophen 군 64 명과 codeine/acetaminophen/ibuprofen 군 64 명이 효과와 안전성 비교에 분석되었다. 성별, 나이, 체중, 신장 같은 인구통계학적 기초 자료 뿐만 아니라 두 군의 수술 특징도 서로 유사하였다 (Table I and II). 평균 최초 통증 강도 점수는 tramadol/acetaminophen 군에서 5.9 였고 codeine/acetaminophen/ibuprofen 군에선 5.8 이었다. 발견된 제 3 대구치 숫자가 2 였던 것은 상악 치아를 포함하지 않는 하악 제 3 대구치를 양측으로 발치한 경우인데, 이는 이 연구에서 치성 동통 모델을 위해 행해진 가장 흔한 유형의 구강 수술이었다. 가장 흔한 수술 외상 정도는 중등도였는데, tramadol/acetaminophen 군에서 46.8%, codeine/acetaminophen/ibuprofen 군에서 50% 이었다.

tramadol/acetaminophen 군에서 2 명의 환자가 6 시간 관찰 기간 내에 보조적인 진통제를 사용하여, 이를 복용한 시점에서 시험에서 탈락하였고, 같은 군의 2 피험자는 지각할 수 있는 통증 완화는 경험하였으나 의미있는 통증 완화는 경험하지 못하였다.

Times to Onset of Pain Relief

Table III 에 진통시작시점 변수들의 결과들이 나타나 있다. 지각할 수 있는 통증 완화시점의 중간값(median)은 tramadol/acetaminophen 군과 codeine/acetaminophen/ibuprofen 군이 각각 21.0 분(95% 신뢰구간 : 17.1-25.0)과 24.4 분(95% 신뢰구간 : 21.0-27.7)이었고, 의미있는 통증완화시점은 56.4 분(95% 신뢰구간 : 48.7-64.1)과 57.3 분(95% 신뢰구간 : 51.5-63.0)이었으며, 이들은

통계적으로 유사하였다(Figure 1 and 2). 지각 할 수 있는 통증완화시점의 평균값은 tramadol/acetaminophen 군에서 26.9 분, codeine/acetaminophen/ibuprofen 군에선 25 분이었고, 의미있는 통증완화시점의 평균값은 각각 66.3 분과 57 분이였다. 지각할 수 있는 통증완화시점과 의미있는 통증완화시점의 두 군간 평균값 비교도 역시 통계적으로 차이가 없었다.

The Other Efficacy Analyses

6 시간 관찰기간 동안의 통증강도차이(PID)의 시간별 그래프가 Figure 3 에 나와 있다. 0.5 에서 4 시간까지 두 약제는 비슷한 효과를 보였으나, 5 시간과 6 시간째 측정치에서 codeine/acetaminophen/ibuprofen 군이 통증강도차이(PID)가 더 좋았다.

전체 통증 완화정도(TOTPAR)와 최초 통증에 대한 통증 강도 차이의 합(SPID) 같은 다른 효과 변수들은 처음 2 번의 시간 구간동안(0-2 시간과 2-4 시간)에선 두 군간의 차이가 유의하지 않았다. 그런데 마지막 시간 구간인 4-6 시간에선 통계적으로 유의 있는 차이가 발견되었다. 최대 통증강도차이(peak PID)는 tramadol/acetaminophen 군이 4.4, codeine/acetaminophen/ibuprofen 군이 4.8 이었고, 최대 통증 완화정도(peak pain relief)는 두 군이 거의 같았다(Table IV).

환자의 전반적인 평가는 “좋음” 이상이 tramadol/acetaminophen 투여 환자는 90.6%, codeine/acetaminophen/ibuprofen 투여 환자는 100%이었으며 통계적인 차이를 보였다(Figure 4).

Safety Analysis

tramadol/acetaminophen 을 투여 받은 64 명 중 2 명이 이상반응을 보고하였는데(3.1%), 어지러움과 오심이었고, 한 명의 피험자는 이 두 가지의 이상반응을 동시에 나타내었다. 이 피험자에서 오심은 시험 약물과의 관계가

의심스럽다고 연구자가 판단하였다. 이번 시험 중 중대한 이상반응은 나타나지 않았다.

DISCUSSION

복합성 진통제의 좋은 예로서 tramadol/acetaminophen (Ultracet™)은 치성 동통^{11,12}, 골관절염 동통¹³, 만성 허리와 관절 동통^{14,15}, 근섬유동통¹⁶ 모델에서 임상적으로 효과가 있고 내약성이 좋다고 나타나 있다. 이상의 보고에서 이 복합제제의 효과와 안전성이 마약성 진통제와 아세트아미노펜으로 된 다른 복합제제와 비슷했다고 알려져 있다^{12,14}. 그러나 급성 동통 치료에는 보다 빠른 효과발현이 중요하므로, 이 연구는 치성 통증 모델에서 tramadol/acetaminophen 복합제제와 마약, 아세트아미노펜, 그리고 비스테로이드성항염증 약물(NSAIDs)의 복합제제인 codeine/acetaminophen/ibuprofen의 효과발현과 다른 진통효과를 비교하고자 고안되었다.

이번 연구에서, 지각할 수 있는 통증 완화시점의 중간값은 두 군에서 통계적 차이가 없었다. 이번 연구에서 tramadol/acetaminophen의 지각할 수 있는 통증완화시점의 중간값은 21 분으로, 치성 통증 모델에서 같은 용량의 tramadol/acetaminophen 일 때 34 분이었다고 한 Fricke 등의 결과보다는 짧았으나¹², Medve 등이 수술 후 치성 통증에 대한 동일 용량의 tramadol/acetaminophen 투여시 통증완화시점이 17 분이었다고 한 것보다는 길었다¹¹. 이들은 tramadol/acetaminophen의 통증 완화시점이 ibuprofen이나 tramadol 단독일 때보다는 훨씬 짧고 아세트아미노펜 단독일 때와는 유사하였다고 하면서 빠른 작용을 하는 아세트아미노펜이 tramadol/acetaminophen의 성분이기 때문이라고 생각했다. 이번 시험에선 의미있는 통증 완화시점도 역시 두 군간 유사하였는데, 이는

아세트아미노펜이 두 시험 약물 모두의 성분이었기 때문에 통증완화시점들이 유사했다고 생각되었다.

빠른 효과발현을 고려할 때, 약물 투여 후 조기의 다른 변수들이 약물의 초기 효과를 알게 해 주는데 기여한다^{20,21}. 이번 연구에서, PID, TOTPAR 그리고 SPID 같은 효과 변수들은 처음부터 4 시간까지 두 군에서 통계적으로 차이가 없었다. 최대 통증완화정도와 최대 통증강도차이도 역시 유사하였다. 즉 약물 투여 후 초기에서 두 약물의 다른 효과들이 유사한 것으로, 통증완화시점의 결과를 뒷받침하였다. 그런데 TOTPAR 와 SPID 는 4 시간에서 6 시간 사이에 codeine/acetaminophen/ibuprofen 군의 통계적 우위가 있었고, PID 역시 4 시간까지는 통계적 차이가 없는 유사한 경향을 보였으나 5 시간, 6 시간 관찰시점에서 codeine/acetaminophen/ibuprofen 이 더 좋았다.

이런 결과가 나온 이유는 codeine/acetaminophen/ibuprofen 에 포함된 ibuprofen 의 항염증작용 때문으로 생각되었다. 매복 제 3 대구치의 외과적 발거에서 야기되는 수술 후 동통에 기여하는 많은 요소들은 외과적 손상에 의해 시작되는 말초의 염증 반응과 관련되어 있다. 그러므로 ibuprofen 이나 ketorolac 같은 NSAIDs 가 수술 후 동통에 효과적이라고 알려져 왔다²²⁻²⁴. codeine/acetaminophen/ibuprofen 의 한 성분인 ibuprofen 이 말초 염증에 tramadol/acetaminophen 보다 더 오랜 진통효과를 낸 것으로 생각되었다. 그러나 조기의 통증 완화의 중요성을 고려해 볼 때, 이는 임상적으로 큰 의미는 없는 것으로 사료 되었다.

tramadol/acetaminophen 의 가능한 이상반응은 어지러움, 두통, 오심, 구토, 졸음, 변비 등으로 알려져 있다^{11-16,23}. 어지러움과 오심은 각각 20%와 23%까지 보고된 흔한 이상반응이다. 이번 연구에선 tramadol/acetaminophen 군의 단 두 명만이 어지러움과 오심을 보고했는데, 이 빈도는(3.1%) 이전 연구들과 비교해 아주 낮았다. 이상반응의 관점에서 보면 트라마돌은 전통적인 마약에 비해 만족할 만한 안전성을

제공하고 아세트아미노펜은 NSAIDs 를 사용할 수 없는 위궤양(peptic and gastric ulcer) 같은 상황에서 유용하다^{1,25}. 그러므로, tramadol/acetaminophen 복합제제는 codeine/acetaminophen/ibuprofen 복합제제와 비교해 볼 때 좋은 효과 및 안전성을 제공한다고 생각된다.

CONCLUSIONS

본 급성 치성 동통의 치료에서 tramadol/acetaminophen 의 지각할 수 있는 그리고 의미있는 통증완화시점이 codeine/acetaminophen/ibuprofen 의 통증완화시점과 차이가 없었다. 다른 효과 변수들도 약물 투여 후 초기에는 유사하였다. 따라서 tramadol/acetaminophen 은 codeine/acetaminophen/ibuprofen 에 필적하다고 생각되며, 수술 후 급성 동통의 빠르고 효과적인 치료를 위해 추천할 만 하였다.

REFERENCES

1. Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. J Clin Pharm Ther. 2001 Aug;26(4):257-264
2. Cooper SA, Precheur H, Rauch D, Rosenheck A, Ladov M, Engel J. Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1980 Dec;50(6):496-501

3. Raffa RB, Friderichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Rev.* 1996;3:249-271
4. 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 Jan;260(1):275-285.
5. Mehlisch DR, Brown P, Lefner A, Minn F. Tramadol hydrochloride: Short term efficacy in pain following dental surgery. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:223. Abstract.
6. Moore PA, Crout RJ, Jackson DL, Schneider LG, Graves RW, Bakos L. Tramadol hydrochloride: Analgesic efficacy compared with codeine, aspirin with codeine, and placebo after dental extraction. *J Clin Pharmacol.* 1998 Jun;38(6):554-560.
7. Kupers R, Callebaut V, Debois V, Camu F, Verborgh C, Coppejans H, et al. Efficacy and safety of oral tramadol and pentazocine for postoperative pain following prolapsed intervertebral disc repair. *Acta Anaesthesiol Belg.* 1995;46(1):31-37.
8. Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain.* 1994;57(3):259-264.
9. Bjorkman R. Central antinociceptive effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol. Experimental studies in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1995;39(103):1-44.
10. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: Replacing the isobologram. *Life Sci.* 1996;58:PL23-PL28.
11. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog.* 2001;48(3):79-81.
12. Fricke 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(6):953-968
13. Silverfield JC, Kamin M, Wu S-C, 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(2):282–297.
 14. 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(9):1429–1445.
 15. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M; Protocol CAPSS-112 Study Group. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther.* 2003 Apr;25(4):1123-1141.
 16. 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 May;114(7):537-545.
 17. Vlok GJ, van Vuren JP. Comparison of a standard ibuprofen treatment regimen with a new ibuprofen/paracetamol/codeine combination in chronic osteo-arthritis. *S Afr Med J.* 1987 Oct 17;Suppl:1, 4-6.
 18. Lownie JF, Lownie MA, Reinach SG. Comparison of the safety and efficacy of a combination analgesic Myprodol and Ponstan in the treatment of dental pain. *J Dent Assoc S Afr.* 1992 Sep;47(9):403-406.
 19. Myprodol® (combination of 10 mg codeine phosphate, 250 mg paracetamol, and 200

- mg ibuprofen) [product information]. Bryanston, South Africa: Adcock Ingram Limited; 2002
20. Moller PL, Norholt SE, Ganry HE, Insuasty JH, Vincent FG, Skoglund LA, Sindet-Pedersen S. Time to onset of analgesia and analgesic efficacy of effervescent acetaminophen 1000 mg compared to tablet acetaminophen 1000 mg in postoperative dental pain: a single-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(4):370-378.
 21. Olson NZ, Otero AM, Marrero I, Tirado S, Cooper S, Doyle G, et al. Onset of analgesia for liquigel ibuprofen 400 mg, acetaminophen 1000 mg, ketoprofen 25 mg, and placebo in the treatment of postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol.* 2001;41(11):1238-1247.
 22. Swift JQ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids: Safety and usage concerns in the differential treatment of postoperative orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58 Suppl 2:S8-11.
 23. 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 Feb;23(2):121-130.
 24. Garibaldi JA, Elder MF. Evaluation of ketorolac (Toradol) with varying amounts of codeine for postoperative extraction pain control. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2002 Jun;31(3):276-280.
 25. Wynn RL. New reports on dental analgesics. NSAIDs and cardiovascular effects, celecoxib for dental pain, and a new analgesic--tramadol with acetaminophen. *Gen Dent.* 2002 May-Jun;50(3):218-222.

TABLES

Table I. Patient Demography and Baseline Pain Intensity

	Sex		Age (years)	Weight (kg)	Height (cm)	Baseline pain ratings (10-scale NRS)				(Mean ± SD)
	Male	Female				5	6	7	8	
Tr/Ac (n = 64)	27	37	23.4 (16-40)	58.5 (30-98)	166.8 (150-188)	28	19	11	6	5.92±1.00
Co/Ac/Ib (n=64)	25	39	23.7 (17-37)	60.3 (44-100)	167.3 (155-187)	28	27	6	3	5.75 ± 0.82

Tr/Ac = 75 mg tramadol/650 mg acetaminophen; Co/Ac/Ib = 20 mg codeine/500 mg acetaminophen/400 mg ibuprofen,

$P > .05$

Table II. Surgical Characteristics

	Teeth extracted, n (%)			Number of bony extractions, n (%)				Surgical trauma rating, n (%)		
	2*	3	4	1	2	3	4	Mild	Moderate	Severe
Tr/Ac (n = 64)	37 (57.8)	13 (20.3)	14 (21.9)	3 (5.7)	59 (92.2)	2 (3.1)	0	17 (26.6)	30 (46.8)	17 (26.6)
Co/Ac/Ib (n = 64)	36 (56.3)	7 (10.9)	21 (32.8)	0	58 (90.6)	4 (6.3)	2 (3.1)	14 (21.9)	32 (50)	18 (28.1)

* was the cases of bilateral extraction of mandibular third molars

$P > .05$ from the Fisher's exact test

Table III. Summary of times to onset of perceptible and meaningful pain relief

	Onset of perceptible pain relief (minutes)		Onset of meaningful pain relief (minutes)	
	Median (95% CI)	Mean ± SD	Median (95% CI)	Mean ± SD
Tr/Ac (n=64)	21.0 (17.1-25.0)	26.9 ± 16.1	56.4 (48.7-64.1)	66.3 ± 31.3
Co/Ac/Ib (n=64)	24.4 (21.0-27.7)	25.0 ± 13.7	57.3 (51.5-63.0)	57.0 ± 23.6

$P > .05$ from the Wilcoxon rank sum test and t-test.

Table IV. Results on total pain relief (TOTPAR), sum of pain intensity differences (SPID), peak pain relief (PR), and peak pain intensity differences (PID).

	0-2 Hours		2-4 Hours		4-6 Hours		Peak PR	Peak PID
	TOTPAR	SPID	TOTPAR	SPID	TOTPAR	SPID		
Tr/Ac (n=64)	6.4 ± 1.84	7.9 ± 2.98	5.8 ± 0.74	8.1 ± 2.27	5.0 ± 1.28*	6.8 ± 2.68†	3.1 ± 0.37	4.4 ± 1.18
Co/Ac/Ib (n=64)	6.9 ± 1.48	8.8 ± 2.79	6.1 ± 0.60	8.8 ± 1.92	5.7 ± 0.77*	8.2 ± 2.11†	3.1 ± 0.33	4.8 ± 0.9

*, † $P < .05$ and others are not statistically different from the Wilcoxon rank sum test.

FIGURES

Figure 1. Kaplan-Meier Survival Curve for the cumulative probability of attaining onset of perceptible pain relief for tramadol/acetaminophen (Tr/Ac) and codeine/acetaminophen/ibuprofen (Co/Ac/Ib) groups ($P > .05$ from the log rank test).

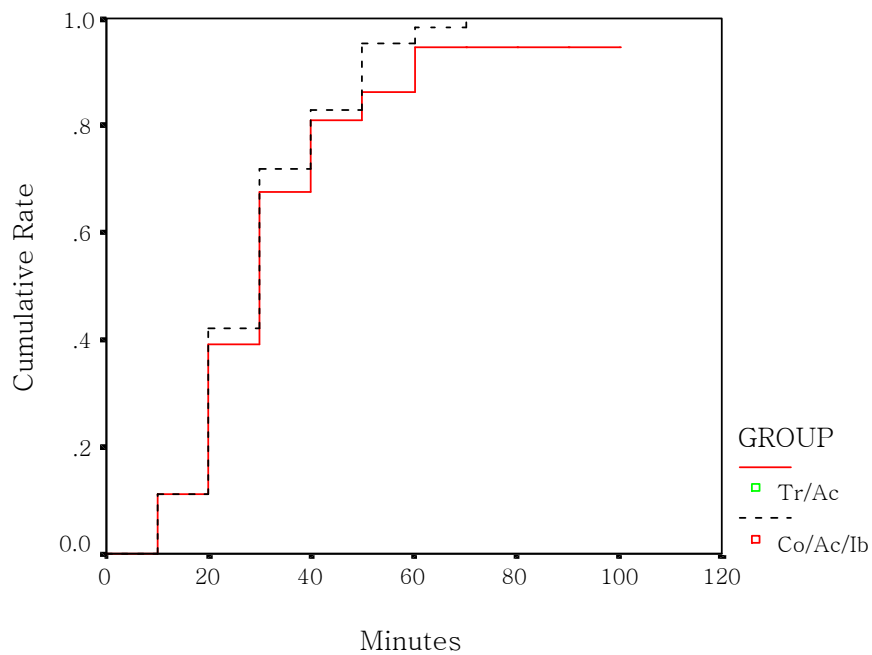


Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curve for the cumulative probability of attaining onset of meaningful pain relief for tramadol/acetaminophen (Tr/Ac) and codeine/acetaminophen/ibuprofen (Co/Ac/Ib) groups. ($P > 0.5$ from the log rank test)

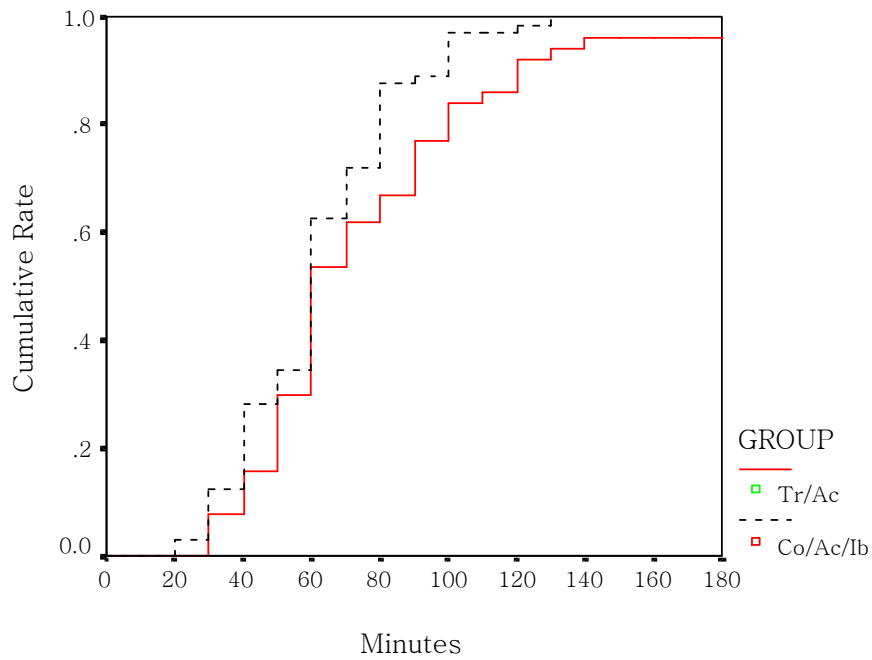


Figure 3. Time-effect curves of mean hourly pain intensity difference (PID) scores for tramadol/acetaminophen (Tr/Ac) and codeine/acetaminophen/ibuprofen (Co/Ac/Ib) groups.

†, ‡Significant ($P < .05$) compared with each other. (Wilcoxon rank sum test)

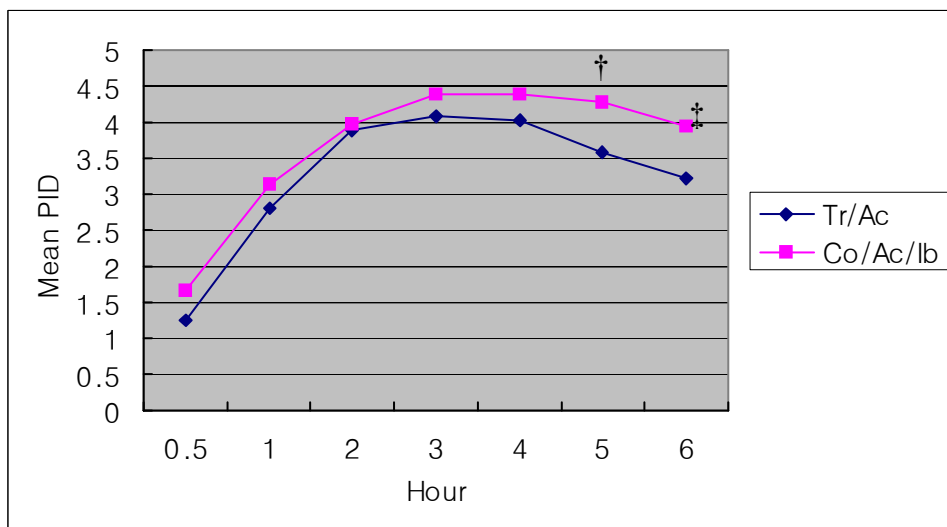


Figure 4. Overall assessment of the study medication. 90.6% in tramadol/acetaminophen group and 100% in codeine/acetaminophen/ibuprofen expressed better than “good”, which showed statistical difference (Fisher’s exact test).

