



Clinical Usefulness of Fentanyl Matrix Patch for the Patients with Chronic Low Back Pain

Gu-Young Chung, M.D., Nam-Su Chung, M.D., Hyun-seok Seo, M.D., Chang-Hoon Jeon, M.D., Ph.D.

J Korean Soc Spine Surg 2014 Dec;21(4):167-173.

Originally published online December 31, 2014;

<http://dx.doi.org/10.4184/jkss.2014.21.4.167>

Korean Society of Spine Surgery

Department of Orthopedic Surgery, Inha University School of Medicine
#7-206, 3rd ST. Sinheung-Dong, Jung-Gu, Incheon, 400-711, Korea Tel: 82-32-890-3044 Fax: 82-32-890-3467

©Copyright 2014 Korean Society of Spine Surgery

pISSN 2093-4378 eISSN 2093-4386

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://www.krspine.org/DOIx.php?id=10.4184/jkss.2014.21.4.167>

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Clinical Usefulness of Fentanyl Matrix Patch for the Patients with Chronic Low Back Pain

Gu-Young Chung, M.D., Nam-Su Chung, M.D., Hyun-seok Seo, M.D., Chang-Hoon Jeon, M.D., Ph.D.
Department of Orthopaedic Surgery, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Study Design: Prospective observational study.

Objectives: The aim of this study was to examine the usefulness of a fentanyl matrix patch in the management of chronic low back pain.

Summary of Literature Review: Chronic low back pain is a significant disabling disease with high medical costs and socioeconomical effects. Oral medication is a fundamental tool for conservative treatment. The fentanyl matrix patch is currently regarded as an alternative method for oral medication, however, the usefulness of the fentanyl matrix patch has not been fully evaluated.

Materials and Methods: From September 2008 to May 2009, a multicenter, open, prospective observational study was conducted. The inclusion criteria included chronic pain patients that did not respond to conservative pain management. The clinical usefulness was evaluated with pain intensity, and the KEQ-5D (Korean version of Euro QoL-5 dimension).

Results: Overall, 538 patients were included in this study. The pain intensity decreased about 1.84 ± 1.91 at the second visit and further decreased by about 2.52 ± 2.34 at the third visit ($p < 0.0001$). The KEQ-5D score decreased about 0.12 ± 0.18 at the second visit, and decreased further to 0.18 ± 0.24 at the third visit ($p < 0.0001$). The number of patients with adverse effects was 121 (22.49%).

Conclusions: The fentanyl matrix patch improves the pain and disability in patients with chronic low back pain. It is a useful alternative method for the management of chronic low back pain.

Key Words: Chronic low back pain, Fentanyl, Matrix patch, Safety, Effectiveness

서론

1998년 세계보건기구는 5개 대륙의 1차 병원을 방문한 약 26,000명의 환자를 대상으로 한 연구에서 22%의 환자들이 지난 1년 동안 지속적인 통증을 호소한다고 보고하였다.¹⁾ 통증은 병원을 찾는 가장 흔한 이유 중의 하나이며, 환자는 흔히 불충분한 통증 치료와 부적절한 치료로 통증 치료를 위해 여러 의료기관을 방문하게 된다.²⁾ 특히 만성질환의 대부분을 차지하는 근골격계 질환 중 만성 요통은 다양한 원인으로 인해 나타나며, 신체의 기능 저하와 심각한 삶의 질의 저하를 일으키는 것으로 알려져 있다. 만성요통으로 인해 고통받는 환자의 치료에서 건강과 관련된 삶의 질(Quality of life)의 측정은 필수적이며, 의료진에게도 치료 과정에서 환자의 삶의 질에 대한 개선 여부에 대한 관심이 강조되고 있다.

요통의 치료에 사용되는 비스테로이드성 진통 소염제는 급성 요통에 대해서는 효과가 있다고 알려져 있으나, 만성요통에 대한 치료효과에 대한 연구는 미흡하다.³⁾ 요통의 치료에 비스테로이드성 진통 소염제 외에도 근이완제와 마약성 진통제(Opioid analgesics) 등이 사용되고 있고,⁴⁻⁷⁾ 항우울제, 항경련제, 스테로이드 제제가 사용되기도 한다.⁸⁾ 비스테로이드성 진통 소염제 이

외에 마약성 진통제는 효과적인 암성 통증 치료에 주로 사용되고 있으며,^{9,10)} 가장 강력한 진통제이지만 습관성을 우려한 사회적 편견이 있어 요통의 치료에는 마약성 진통제가 적절히 사용되지 않았다.¹¹⁾ 요통에 대한 최초의 치료에서는 최소한 1달 이상의 투약을 필요로 할 수도 있고, 그 이후에는 2개 이상의 약제를 사용하기도 한다.⁴⁾ 대부분의 만성 요통 환자는 여러 가지 약물 치료로도 큰 효과를 얻지 못하는 경우도 있고, 장기간의 투약과 관련하여 많은 부작용들이 보고되고 있기에,⁴⁾ 만성 요통의 치료에 사용되고 있는 경구용 약제보다는 새로운 투약 형태의 약제에 대한 유효성과 안전성에 대한 연구가 필요하였다.

현재 사용한 마약성 진통제에는 morphin, codein, tramadol,

Received: October 13, 2014

Revised: October 24, 2014

Accepted: November 30, 2014

Published Online: December 31, 2014

Corresponding author: Chang-Hoon Jeon, M.D., Ph.D.

Department of Orthopedic Surgery Ajou University School of Medicine San 5 Wonchon-dong, Youngtong-gu, Suwon, Kyonggi-do, Korea

TEL: +82-31-219-5220, **FAX:** +82-31-219-5229

E-mail: chjeon@ajou.ac.kr

oxycodone 등이 있으며, 최근에는 마약성 진통제와 일반 진통제를 복합적으로 합성한 제제가 사용되기도 한다. 위의 마약성 진통제들은 경구 투여제이나 피부를 통해서 약제를 투여할 수 있고 투여량과 투여시간을 조절할 수 있는 펜타닐 매트릭스 패치가 개발되어 만성 통증의 치료에 사용되기 시작하였다. 펜타닐 매트릭스는 72시간 동안 일정하게 펜타닐을 전달하는 경피형 약물 전달체제로 비암성 만성 통증 환자의 통증 조절과 건강 관련 삶의 질 점수를 향상시키는 것으로 보고되었다.¹²⁻¹⁴⁾ 만성요통의 치료에 경구용 마약성 진통제의 치료 결과는 발표된 적이 있으나, 펜타닐 매트릭스 패치를 이용한 만성 요통의 치료결과는 미흡하였기에 본 논문에서는 만성통증을 호소하는 환자에 대한 상기 약제의 투여 결과 조사 중 만성 요통을 진단명으로 하는 환자의 투여 결과를 분석하였다.

본 논문의 목적은 최근에 만성 통증 치료에 사용되고 있는 펜타닐 매트릭스에 대한 유효성 및 안전성을 비교한 연구에서 만성 요통을 진단명으로 하는 환자에게 상기 약제를 투여 시 나타나는 이상 반응 및 요통의 감소형태를 연구하였다. 본 연구에서는 만성 통증이 있는 피험자들을 대상으로 다 기관, 무작위 배정, 비교 연구로 약물의 유효성 및 안정성에 대해서 평가하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 연구는 다기관, 개방적, 전향적, 관찰 연구로서, 20세 이상으로, 펜타닐 매트릭스의 허가 사항 범위 내에서 투여 가능하며, 최소한 3개월 이상의 경구용 약물을 이용한 보존적 통증 치료에도 불구하고 지속되는 만성 통증을 호소하는 환자 1,771명을 대상으로 하였다.

연구 대상자의 선정 기준은 3개월 이상의 만성 통증을 경험하였고, 강한 마약성 진통제 투여가 필요하다고 판단되는 환자를 연구 대상으로 선정하였다. 또한 해당 의료기관을 방문하는 만성 요통을 호소하는 환자 중에서 KEQ-5D(Korean version of Euro QoL-5 dimension)의 작성 완료를 포함한 전반적인 연구 관련 요구 사항을 충분히 이해하여 실행할 수 있고, 이전에 투약하던 비마약성 진통제나 약한 마약성 진통제를 투여했음에도 불구하고 충분히 통증 조절이 되지 않았으며, 연구 전 1개월 이내 강한 마약성 진통제를 단 한번이라도 투여한 경험이 없는 환자를 대상으로 하였다. 임신 가능성이 있는 여성은 연구 시작 전에 임신 검사 반응 검사에서 음성이며, 적절한 방법으로 피임을 하고 있는 여성만을 대상으로 하였다. 연구 대상자의 건강 상태는 과거의 병력, 투약력과 신체검사서 연구 목적 및 방법에 부합하며 혈액검사, 일반 소변검사와 간기능 검사 등에서 정상 범위에 해당하는 경우에만 대상으로 하였다. 제외 기준은 과거

혹은 현재 약물이나 알코올 남용의 기왕력이 있거나, 가임기 여성의 경우 임신 중이거나 본 연구 기간 동안 임신 가능성이 있는 환자, 피부 질환으로 인하여 경피형 진통제를 사용할 수 없는 경우, 중대한 정신질환을 가지고 있는 환자, 마약성 진통제에 대하여 과민반응의 기왕력이 있거나, 만성 폐질환 혹은 호흡 기능 부전이 있는 환자, 연구약물 사용설명서상의 경고, 주의사항, 금기사항을 근거로 본 환자가 본 임상 연구에 참여할 수 없는 상태인 경우 등은 제외하였다.

펜타닐 매트릭스의 초회 투여 용량은 12 mcg/h로 시작하는 것을 권장하였으며, 연구자의 판단으로 환자가 호소하는 통증의 정도와 치료 반응에 따라 용량을 조절하였다. 마약성 진통제 사용 시 발생할 수 있는 오심과 구토를 예방하기 위해 항구토제를 연구 약물 투여 초기에 예방적으로 사용하였으며, 연구 약물을 투약하는 중이라도 간헐적으로 발생하는 통증(돌발성 통증) 치료를 위하여 환자가 이전에 투여했던 비마약성 진통제나 속효성 마약성 진통제를 간헐적으로 투여하였다. 기간은 1차(내원 1일), 2차(29±7일)와 3차(57±7일)로 나누어 투여하였다.

2. 안정성 평가

펜타닐 매트릭스의 안전성 평가는 투약 중에 발생한 신체 검사에서의 이상 소견, 혈액검사, 일반 소변검사와 간기능 검사에서 검사수치의 변동, 투약 중 시점 간 변화와 임상적 이상반응 등을 분석하였다.

3. 유용성 평가

펜타닐 매트릭스의 유용성 평가는 만성 통증 환자의 만성 통증 강도의 변화, 만성 통증의 완화 정도, 만성 통증에 대한 치료와 관련된 삶의 질의 개선 정도, 시험자와 피험자의 시험약에 대한 전반적인 평가를 이용하여 분석하였다. 이차적으로는 펜타닐 매트릭스를 투여한 환자에 있어서 펜타닐 매트릭스의 투여 전후 평균 요통 강도, 수면 방해 개선 정도, 일상 생활과 사회 생활에서 지장 정도의 평가, 연구자와 환자들의 전반적인 비교(global assessment), 진통제에 대한 환자 선호도, Clinical Global Impression - Improvement, 이상반응 등을 평가하였다.

본 연구에서 삶의 질 개선 정도에 대한 평가는 일차적으로 만성 통증 환자들을 대상으로 펜타닐 매트릭스를 투여하기전과 투여한 후에 KEQ-5D utility score를 사용하였다. 한국어판인 KEQ-5D는 운동 능력, 자기 관리, 일상 활동, 통증/불편, 불안/우울 등의 5가지 항목을 평가하는 일반적인 건강 관련 삶의 질 측정 도구이다.

대상 환자들은 1차 방문에서 지난 3일 동안 환자가 경험한 평균 통증 강도를 Numeric Rating Scale(NRS; 0=통증 없음, 10=상상할 수 없을 정도의 심한 통증)을 이용하여 평가하고, 통증으

로 인한 일상 생활 수행(집, 안팎의 일 등)의 지장 정도(1=지장을 주지 않음, 5=매우 지장을 줌), 통증으로 인한 사회 생활 수행(대인관계, 외출, 직장생활 등)의 지장 정도(1=지장을 주지 않음, 5=매우 지장을 줌) 등을 평가하였다.

2차 방문에서 1차 방문이후 환자에게 발생한 이상반응이 있는 경우 이상반응을 평가하고, 지난 3일 동안 환자가 경험한 평균 통증 강도를 Numeric Rating Scale, 통증으로 인한 수면 방해 정도를 Numeric Rating Scale를 이용하여 평가하고, 통증으로 인한 일상 생활 수행 지장 정도를 평가하며, 통증으로 인한 사회 생활 수행 정도와 연구자 판단에 따라 지난 4주 동안 연구 약물이 환자에게 얼마나 효과적이었는지에 대하여 Investigator's Global Assessment(효과적이지 못함, 보통, 효과적이었음, 매우 효과적이었음, 대단히 효과적이었음)로 평가하였다.

환자의 판단에 따라 지난 4주 동안 연구 약물이 환자에게 얼마나 효과적이었는지에 대해서는 Patient's Global Assessment(효과적이지 못함, 보통, 효과적이었음, 매우 효과적이었음, 대단히 효과적이었음)로 평가하였다. 또한 1차 방문의 상태에 비해 환자의 상태가 얼마나 호전되었는지에 대해서는 Clinical Global Impression - Improvement(대단히 많이 호전, 많이 호전, 약간 호전, 변화가 없음, 약간 악화, 많이 악화, 대단히 많이 악화)로 평가하였다.

3차 방문일까지 투여할 연구 약물 (펜타닐 매트릭스) 용량과 병용 진통제와 진통제 외의 약물을 구분하여 모두 기재하고, 한국어판 KEQ-5D 2차 설문을 실시하였다.

조기 종료하였을 경우, 연구 약물 복용 중지 일자와 중지 이유를 표시하고 가능한 경우 2차 평가일에 실시하는 모든 평가를 실시하였다. 3차 방문 시의 평가는 2차 방문 시와 동일하게 실시하였다.

환자가 연구 약물을 8주 동안(57±7일) 투여 받고 모든 조사 항목에 대한 평가가 이루어진 경우 연구를 완료했다고 간주하였다. 이상반응으로 연구가 중단된 경우도 완료한 것으로 하였고, 이유 없이 조기에 치료가 중단된 환자는 연구를 완료하지 않은 것으로 간주하였다. 유효성 평가의 전 과정은 본 연구의 목적과 과정에 대해 전혀 정보가 없는 사무원에 의해 조사되었다

4. 통계 분석

만성 요통 환자에 대해 인구통계학적 기초 자료인 인구통계학적, 건강 상태의 통계학적 차이 유무를 t-test, Wilcoxon rank-sum test, Chi-square test 등을 사용하여 검정하였다. 유효성 평가 변수: 변수의 성격에 따라 t-test, paired t-test, Wilcoxon signed rank test, Wilcoxon rank-sum test, Chi-square test 등을 사용하였다.

결과

1. 대상 환자

본 연구는 2008년 9월 23일부터 2009년 5월 11일까지 전국 80개 병원에서 진행되었다. 총 1771명의 피험자가 동의하였고, 이 중 연구를 완료한 피험자는 1,273명(71.88%)이었다. 본 연구에서 조기종료 된 피험자는 총 498명(28.12%)로, 추적평가 실패가 212명(11.97%)로 가장 많았으며, 이상반응 발생이 102명(5.76%), 환자의 선택이 78명(4.40%), 통증소실이 45명(2.54%), 환자의 비협조가 33명(1.86%), 동의철회가 2명(0.11%), 연구자의 판단에 의한 중지는 1명(0.06%) 기타가 25명(1.41%)로 조사되었다.

총 1,771명의 피험자가 본 임상시험에 동의하여 한 차례 이상 연구약물을 복용하였으며, 이 중 본 연구에서는 만성 요통 환자 538명(30.59%)을 분석하였다. 피험자들의 연령은 최소 20세에서 최대 99세까지 분포하였고, 평균(표준편차) 연령은 63.54 ± 13.48세로 나타났다. 평균 신장은 159.60 ± 8.86 cm, 평균 체중은 59.8 ± 10.26 kg로 나타났다. 피험자들의 성별은 남성이 170명(33.60%), 여성이 336명(66.40%)으로 남성이 여성보다 더 적은 비율을 차지하였다.

본 임상시험의 전체 피험자가 투여한 연구약물 투여에 관해서는 피험자들이 복용한 시험약의 초회 투여 용량은 12.70±3.64 mcg/hr 종로시점의 시험약 용량은 13.67±4.47 mcg/hr 이었다. 총 투여 용량은 631.99±315.05 mcg/hr이었고, 총 투여기간은 46.58±16.62 일 이었으며, 평균 투여량은 13.34±3.99 mcg/hr 이었다.

2. 유효성 분석(Table 1)

만성 요통을 진단명으로 하는 환자의 만성 통증 강도의 변화에 대한 '환자가 경험한 평균 통증 강도의 변화'는 2차 방문에서는 1.84±1.91, 3차 방문에서는 2.52±2.34의 감소가 관찰되었다. 이는 통증 완화의 정도는 두 시점(2차방문과 3차방문)에 따라 유의한 통증 완화정도의 차이가 있었다(p<0.0001).

만성 요통으로 인한 장애의 개선을 보는 KEQ-5D 점수는 2차 방문에서 0.57±0.16점으로 1차 방문에 대비해 0.12 ± 0.18점의 차이가 나타나 통계적으로 유의한 개선을 보였고, 3차 방문에서는 0.62±0.20점으로 1차 방문 대비 0.18 ± 0.24점의 차이를 보여 통계적으로 유의한 개선을 보였다(p<0.0001).

수면 방해 정도는 2차 방문에서 3.65 ± 2.53점, 3차 방문에서 3.17±2.54점으로 나타나 5.27±2.79점이었던 1차 방문에 대비해 각각 1.63±2.19점, 2.10±2.59점 감소함을 보였고 이는 통계적으로 유의한 개선이었다(p<0.0001).

통증으로 인한 사회생활 수행 정도를 평가하는 Investigator's

Table 1.

	2차 방문		3차방문	
	변화값	P	변화값	P
통증 강도	-1.84 ± 1.91 mm	<0.0001	-2.52 ± 2.34 mm	<0.0001
KEQ-5D	0.12 ± 0.18	<0.0001	0.18 ± 0.24	<0.0001
수면 방해 정도	1.63 ± 2.19	<0.0001	2.10 ± 2.59	<0.0001
Investigator's Global Assessment	0.83 ± 1.03	<0.0001	1.13 ± 1.02	<0.0001

Global Assessment의 정도는 2차 방문에서 2.85±1.12점, 3차 방문에서 2.54±1.22점이었으며, 3.67±1.03점이었던 1차 방문에 대비해 각각 0.83±1.03점, 1.13±1.02점 감소하는 것으로 나타나 통계적으로 유의한 개선을 보였다($p < 0.0001$).

약물이 환자에게 얼마나 효과적이었는지를 평가하는 Patient's Global Assessment의 정도는 2차 방문에서 '효과적'이라고 응답한 비율은 72.0%이었으며 '효과적이지 않음'으로 응답한 비율은 28.0%이었다. 3차 방문에서 '효과적'이라고 응답한 비율은 74.11%이었으며 '효과적이지 않음'으로 응답한 비율은 25.88%으로 나타나 2차 방문과 3차 방문의 연구자의 전반적 평가는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$).

1차 방문의 상태에 비해 환자의 상태가 얼마나 호전되었는지를 평가하는 Clinical Global Impression - Improvement의 정도는 2차 방문에서는 '호전됨'으로 응답한 비율은 89.18%이었으며 '호전적이지 않음'으로 응답한 비율은 10.82%이었다. 3차 방문에서는 '호전됨'으로 응답한 비율은 89.42%이었으며 '호전적이지 않음'으로 응답한 비율은 10.66%로 나타나 2차와 3차 방문의 환자의 CGI-I 평가는 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.0001$).

이전의 약물과 비교해서 만성 요통 진단명을 가진 피험자의 연구 약물에 대한 환자의 선호도에 대하여 응답한 피험자 수는 404명이었으며 이 중 펜타닐 매트릭스를 선호하는 환자는 366명(90.59%)이었고, 38명(9.41%) 이전 약물을 선호하였다. 펜타닐 매트릭스를 선호하는 366명 중에서 펜타닐 매트릭스를 선택한 이유로는 253명(69.13%)이 '투약하는 동안 일정한 진통 효과를 경험하였다.'라고 답했으며 50명(13.66%)이 '수면 중 통증으로 인해 잠을 깨지 않았다.'라고 답했고 53명(14.48%)이 '투약 횟수가 줄어서 간편하였다', 6명(1.64%)이 '돌발성 통증 치료를 위해 속효성 아편양 진통제 투여를 줄일 수가 있었다.'라고 답했다. 기타 답변으로는 4명(1.09%)이 있었다. 이전 약물을 선호하는 38명 중에서는 이전약물을 선호하는 이유로 16명(42.11%)이 '투약하는 동안 일정한 진통 효과를 경험하였다'라고 답했으며 5명(13.16%)이 '수면 중 통증으로 인해 잠을 깨지 않았다.'라고 답했고, 2명(5.26%)이 '투약 횟수가 줄어서 간편하였다'라고 답

했다. 기타 답변은 15명(39.47%)이 있었다.

3. 이상반응

만성 요통 진단명을 가진 피험자 538 중 총 121명(22.49%)에서 149건의 이상반응이 발생하였고, 총 5명(0.93%)에서 6건의 중대한 이상반응이 보고되었다. 약물유해반응은 총 53명(9.85%)에서 65건이 발생하였다.

고찰

펜타닐은 마약성 진통제로 작용기전을 보면 뇌, 척수 등에 분포하고 있는 opioid mu-수용체와 결합하여, 뇌, 심장, 폐, 콩팥, 비장 등에 분포하며, 특히 친유성(lipophilicity)으로 인해 중추신경계로 신속하게 흡수되어 중추신경계에 주된 약리효과를 발휘한다.¹⁵⁾ 펜타닐을 정맥주사하면 근육이나 지방에 재분포되기 전에 혈장으로부터 혈관조직이 풍부한 부위에 급속히 분포하게 되고, 3-8시간 정도의 반감기를 가지고 있으며, 다시 펜타닐이 저장된 장소에서 다시 혈장으로 배출하게 된다.¹⁶⁾ 펜타닐은 진통 효과와 진정효과가 있다. 마약성 진통제에 습관성이 없는 환자에게서 펜타닐의 최소한의 효과적인 진통효과는 혈중농도는 약 0.3 to 1.5 nanograms/mL이며, 부작용이 일어나는 혈중농도는 2 nanograms/mL 이상이다. 부작용이 일어나는 농도는 약제에 내성이 있는 환자에서는 점차로 증가한다.¹⁶⁾

펜타닐 매트릭스는 경피적으로 투여(transdermal administration)하게 만든 제제는 위 시간당 일정량이 분비되도록 제작되었으며, 피부와 매트릭스간에 형성된 약물방출의 농도 구배(concentration gradient)가 일정하게 유지되도록 제작되었다. 펜타닐 매트릭스를 이용한 경피투여는 일정기간 동안에 안정적인 혈장 내 농도를 유지하므로써 암성 동통과 만성동통을 조절할 수 있으며, 최근에 경피적 투여 제제에 사용하는 재질의 발달로 인해 펜타닐의 경피투여가 더욱 편리하고 안정적으로 사용할 수 있게 되었다.¹⁶⁾

펜타닐 매트릭스는 4개의 층으로 구성되어 있었다. 제일 바깥층은 폴리에스터 막(polyester film), drug reservoir는 펜타

닐과 하이드록시 에틸 셀룰로오스와 알콜 젤(alcohol gel with hydroxyethyl cellulose)로 구성되어 피부의 투과성(permeability)을 증가시켜, 약물 배출 속도를 증가시키며, 에틸렌 비닐 아세테이트 공중합체(ethylene vinyl acetate copolymer) 막으로 구성된 release membrane은 펜타닐의 배출 속도를 조절하며, 피부에 가장 가깝게 있는 마지막 층은 펜타닐이 코팅된 실리콘 부착제(fentanyl containing silicone adhesive material)로 되어 있어 피부에 부착하게 된다.^{17,18)}

펜타닐 매트릭스는 72시간 동안 펜타닐이 공급되도록 되어 있는데 혈중 농도가 상승될 때까지 상당한 시간이 소요되기에 빠른 용량 조절은 어렵다는 단점이 있으나, 약리 작용이 서서히 나타나서 서서히 감소하는 장점이 있다. 특히 펜타닐 매트릭스는 전신상태가 쇠약하거나, 식사를 잘 못하는 경우에 사용할 수 있다. 펜타닐 매트릭스의 최대용량은 300 mcg/hr이며, 그 이상의 용량을 투여해야 하는 경우에는 경구 투여를 하는 것이 좋다. 25 mcg/hr의 펜타닐 매트릭스는 60 mg의 경구용 morphine과 동일한 효과가 있으며, 펜타닐의 정맥 주사 용량과 펜타닐 매트릭스 용량은 동등하다.^{19,20)} 펜타닐 매트릭스 75-100 μ g/hr의 경구투여를 하면서 온열패드를 사용하거나 심한 육체활동을 증가한 경우에 동공이 작아지거나, 호흡계의 저하가 발생할 수도 있다.²¹⁻²³⁾ 펜타닐은 심한 호흡곤란을 일으킬 수 있으며, 이외에도 구토, 메쓰거움, 어지러움, 근육강직, 경련, 저혈압, 혼수상태나 사망 등이 부작용으로 나타날 수 있다. 간헐적으로 환자들은 지연성 중추신경계와 호흡계의 저하가 나타날 수도 있다.²⁴⁾

μ 수용체와 작용하는 마약성 진통제는 장관의 연동운동을 억제하고 항문 괄약근의 긴장을 증가시켜 변비를 일으키며, 예방적으로 대변 완하제를 함께 투여할 수 있다.²⁵⁾ 펜타닐 매트릭스를 처음으로 시작하거나, 용량을 증가시키면 진정이나 졸림이 나타날 수 있는데 내성이 생겨 이런 현상에 적응이 된다.²⁶⁾ 그러나 이런 이상 현상이 심하게 나타나면 약제의 사용을 중지하거나 각성효과를 기대해서 methylphenidate, dextroamphetamine 등을 동시에 투여하기도 한다. 펜타닐 매트릭스를 처음으로 사용할 때에 나타날 수 있는 구역, 구토는 내성이 생길 수 있기에, 사용 전에 환자에게 이런 현상이 발생할 수 있다든 것을 설명하고, 일반적으로 사용 후 1-2주 정도 지나면 이런 이상 증상이 없어질 수 있다고 설명을 하는 것이 좋다. 그러나 이런 이상 현상이 심한 경우에는 펜타닐 매트릭스의 투여를 중지하거나, 항구토제를 예방적으로 사용할 수 있다. 간혹 펜타닐 매트릭스 사용 중에 피부 소양증이 발생할 수 있는데, 이런 경우에는 히스타민 수용체 길항제로 치료할 수 있다. 호흡억제가 나타나는 경우는 드물게 나타날 수 있으며, 호흡억제가 발생하면 마약성 진통제의 사용을 중지하고 기도를 확보한 후 산소를 흡입시킨다.²⁷⁾ 이외에도 입 마름 증상이 흔히 나타나며 발한, 어지러움, 간대성 근

경련, 불쾌감, 도취감, 수면장애, 성기능장애 등이 드물게 발생할 수 있다. 펜타닐 매트릭스의 사용으로 발생하는 부작용은 환자가 스스로가 패치를 제거하므로써 쉽게 조절할 수 있으나, 견딜 수 없는 심한 부작용이 나타나면 펜타닐 매트릭스의 사용을 중지하고 다른 진통제의 사용을 고려하여야 한다.

결론

펜타닐 매트릭스 패치는 만성 요통 환자의 보존적 치료에서 삶의 질 개선 정도와 평균 통증 강도 개선 정도 모두 유의하게 호전시키는 유용한 약물치료이다.

REFERENCES

1. Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med*. 2001;344:363-70.
2. Patel AT, Ogle AA. Diagnosis and management of acute low back pain. *American family physician*. 2000;61:1779-86.
3. Portenoy RK. Managing cancer pain poorly responsive to systemic opioid therapy. *Oncology*. 1999;13:25-9.
4. World Health Organization. *Cancerpainrelief*, 2nd ed. Geneva:WHO, 1996.
5. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet*. 1999;353:2229-32.
6. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *Journal of pain and symptom management*. 1996;11:203-17.
7. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1991;41:1024-8.
8. DelleMijn PL, Vanneste JA. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic pain. *Lancet*. 1997;349:753-8.
9. van Tulder MW, Scholten RJ, Koes BW, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: a systematic review within the framework of the Cochrane Collaboration Back Review Group. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25:2501-13.
10. Deyo RA. Drug therapy for back pain. Which drugs help which patients? *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:2840-9.
11. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components indepen-

- dently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275–85.
12. Peloso PM, Fortin L, Beaulieu A, et al. 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;31:2454–63.
 13. Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, et al. Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. *Clin Ther.* 2003;25:1123–41.
 14. Cox ER, Motheral B, Frisse M, Behm A, Mager D. Prescribing COX-2s for patients new to cyclo-oxygenase inhibition therapy. *Am J Manag Care.* 2003;9:735–42.
 15. New fentanyl warning: more needed to protect patients. ISMP Medication Safety Alert! August 11, 2005. Available at <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20050811.asp>.
 16. Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet.* 1983;8:422–46.
 17. Anderson DT, Muto JJ. Duragesic transdermal patch: postmortem tissue distribution of fentanyl in 25 cases. *J Anal Toxicol.* 2000;24:627–34.
 18. Physicians Desk Reference (2008) (62nd edition) Thompson Healthcare Inc., Montvale, New Jersey.
 19. Park JM. Cancer pain. In: Korean Society of Anesthesiologists Anesthesiology & pain medicine. 2nd ed. Seoul: Ryo Moon Gak; 2010.379–98.
 20. Kornick CA, Santiago-Palma J, Khojainova N, et al. A safe and effective method for converting cancer patients from intravenous to transdermal fentanyl. *Cancer.* 2001;92:3056–61.
 21. Rose PG, Macfee MS, Boswell MV. Fentanyl transdermal system overdose secondary to cutaneous hyperthermia. *Anesth Analg.* 1993;77:390–1.
 22. Newshan G. Heat-related toxicity with the fentanyl transdermal patch. *J Pain Symptom Manage.* 1998;16:277–8.
 23. Frolich MA, Giannotti A, Modell JH. Opioid overdose in a patient using a fentanyl patch during treatment with a warming blanket. *Anesth Analg.* 2001;93:647–8.
 24. Adams AP, Pybus DA. Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anaesthesia. *Br Med J.* 1978;1:278–9.
 25. Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag.* 2009;5:145–51.
 26. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliat Med.* 2011;25:431–41.
 27. McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA, et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain.* 2003;4:231–56.

만성 요통 환자에 대한 펜타닐 매트릭스 패치의 임상적 유용성

정구영 · 정남수 · 서현석 · 전창훈

아주대학교병원 정형외과학교실

연구 계획: 전향적 관찰 연구

목적: 만성 요통을 호소하는 환자에 대해서 펜타닐 매트릭스 패치를 투여한 후에 삶의 질 개선 정도, 평균 통증 강도 개선 정도, 수면 방해 개선 정도, 일상 생활 및 사회 생활 지장 정도, 연구자와 환자의 평가 및 약물에 대한 환자의 선호도 등을 평가하고자 하였다.

선행문의 요약: 만성 요통을 호소하는 환자에 대해서 펜타닐 매트릭스의 유용성과 안정성에 대한 전향적 보고는 드물다.

대상 및 방법: 본 연구는 다기관, 개방적, 전향적, 관찰 연구로서, 2008년 9월 23일부터 2009년 5월 11일까지 전국 80개 병원에서 20세 이상으로 펜타닐 매트릭스의 허가 사항 범위 내에서 투여 가능하며, 보존적 통증 치료에도 불구하고 지속되는 만성 통증을 호소하는 환자 1,771명을 대상으로 하였다. 안전성 평가로서 투약 중에 발생한 신체 검사, 혈액검사, 일반 소변검사와 간기능 검사에서 검사수치의 변동 등을 분석하였다. 유용성 평가로서 통증 강도의 변화, 통증의 완화 정도, 통증에 대한 치료와 관련된 삶의 질의 개선 정도를 조사하였다.

결과: 연구를 완료한 피험자 중 만성요통 환자는 538명(30.59%)이었다. 만성 통증 강도는 2차 방문에서는 1.84 ± 1.91 , 3차 방문에서는 2.52 ± 2.34 의 감소가 관찰되었다($p < 0.0001$). KEQ-5D 점수는 2차 방문에서 1차 방문에 대비해 0.12 ± 0.18 ($p < 0.0001$), 3차 방문에서는 0.18 ± 0.24 점의 차이를 보였다($p < 0.0001$). 만성 요통 진단명을 가진 피험자 538 중 총 121명(22.49%)에서 149건의 이상반응이 발생하였고, 총 5명(0.93%)에서 6건의 중대한 이상반응이 보고되었다. 약물유해반응은 총 53명(9.85%)에서 65건이 발생하였다.

결론: 만성 요통을 호소하는 환자에 대해서 펜타닐 매트릭스 패치를 투여한 후에 삶의 질 개선 정도와 평균 통증 강도 개선 정도 모두 기초 평가에 비해서 유의하게 호전되는 것이 관찰되었다.

색인 단어: 만성 요통, 펜타닐, 매트릭스 패치, 유용성, 안정성

약칭 제목: 만성 요통에서 펜타닐 매트릭스의 유용성