

Ultracet[®]을 이용한 통증 조절이 암 환자의 삶의 질(QOL)에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실, 동국대학교 의과대학 내과학교실², 정신과학교실³

송홍석 · 도영록 · 박건욱² · 손인기³

=Abstract=

Impact of pain control with Ultracet[®] on the Quality of Life of cancer patients

Hong Suk Song, M.D., Young Rok Do, M.D., Keon Uk Park, M.D.² and In Ki Sohn, M.D.³

*Department of Internal Medicine, Dongsan Medical Center,
Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea;
Departments of Internal Medicine² and Psychiatry³,
Dongguk University College of Medicine, Gyeongju, Korea*

Background : Cancer pain impacts the patient and improved pain management increases the quality of life (QOL) for the patient and entire family. One tablet of Ultracet[®] is composed of 37.5 mg of tramadol hydrochloride and 325 mg acetaminophen. Mechanism of action of Ultracet[®] is multiple blocking to pain transmission with 3 synergistic actions. Ultracet[®] shows high performance analgesic efficacy with good tolerability and fast onset in previous studies.

Methods : From February 2003 to January 2004, we treated 97 patients who had cancer pain. Brief pain inventory, WHO QOL-BREF, and EORTC QLQ-C30 were evaluated before, and after median duration of treatment of 17.9 days with Ultracet[®].

Results : Among 97 patients, male was 59 (61%) and female was 38 (39%). Mean age was 60.3±12.0 (range: 25-81 years). Stomach cancer was in 19, lung cancer in 14, lymphoma in 11, unknown primary carcinoma in 8, colorectal cancer in 7, in order of frequency. Pre/post treatment visual analogue scale (VAS) score was 6.43/4.46 ($p=0.000$). Mild pain in 11 patients and pre/post treatment VAS score of 2.09/1.91 ($p=0.875$), moderate pain in 33 and 5.21/3.64 ($p=0.000$), and severe pain in 53 and 8.09/5.51 ($p=0.000$). Change of QOL after pain management was significant in emotion (65.9/72.1, $p=0.012$) in functional scales, and pain in symptom scales (62.0/50.9, $p=0.000$), sleep disturbance ($p=0.018$), and constipation ($p=0.038$) in symptom scales. We compared a QOL scales of 3 groups by response to Ultracet[®]; improvement (67), no change (17), and aggravation (13). Global health ($p=0.000$), fatigue ($p=0.019$), and sleep disturbance ($p=0.003$) were statistically different among 3 groups.

Conclusion : Ultracet[®] is effective in moderate to severe cancer pain and contribute an improvement of quality of life (QOL) of cancer patients.(Korean J Med 68:544-551, 2005)

Key Words : Analgesic agents, Cancer, Pain, Quality of life

• 접수 : 2004년 8월 24일

• 통과 : 2004년 10월 29일

• 교신저자 : 송홍석, 대구시 중구 동산동 194, 계명대학교 동산의료원 혈액종양내과(700-712)

E-mail : shs7436@dsmc.or.kr

* 이 연구는 (주) 한국안센의 지원으로 수행되었음.

서 론

최근 암으로 인한 사망률이 매년 증가하여 암이 전체 사망원인의 1위를 차지하고 있다¹⁾. 암은 진단시부터 불치병으로 인식되는 질환으로 죽음에 대한 두려움을 갖게 하며 신체적, 심리적, 사회적, 경제적, 영적 안녕 상태를 저하시켜 삶 전체에 지대한 영향을 미치는 대표적인 질환이다. 이러한 암환자들에서 가장 흔히 경험하고 심각한 증상은 통증이다²⁾.

전국의 종합병원과 대학병원의 암환자를 대상으로 조사된 통증 유병율은 52.1%이며³⁾, 암이 진행될수록 통증 유병율은 높아진다. 이러한 암성통증을 효과적으로 관리하기 위해 최근 우리나라에서도 통증관리에 대한 지침이 제시되었으며, 이 통증관리 지침에 따르면 70~90% 이상의 통증이 적절히 조절될 수 있다고 한다.

경구투여로 사용되는 진통제 중에서 비교적 최근에 임상에서 사용되기 시작한 Ultracet[®]은 마약성 진통제인 tramadol 37.5 mg과 비마약성 진통제인 acetaminophen

325 mg이 복합 함유된 진통제로 만성 통증이나 발치 후의 환자들에게 우수한 진통효과가 있다는 보고가 있다^{4, 5)}.

본 연구는 암성 통증의 조절에 있어 Ultracet[®]의 효율성과 부작용을 알아보고자 하였으며, Ultracet[®]으로 통증을 조절한 후에 나타난 삶의 질의 변화에 대해 살펴보고자 시행하였다.

대상 및 방법

본 연구는 2003년 2월부터 2004년 1월까지 내과에서 통증의 조절을 목적으로 Ultracet[®]을 투여한 97명의 환자를 대상으로 하였다. 통증 조절의 정도와 삶의 질에 대한 평가는 brief pain inventory (BPI)와 WHO QOL-BREF의 한글 번역과 EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) 한글판을 사용하였다. Ultracet[®]을 투여하기 전과 투여한지 2~4주가 경과한 시점에서 환자가 직접 삶의 질에 대한 질문의 설문지를 작성하는 형태로 연구가 진행되었고 약물치료에 대한 부작용의 평가는 common toxicity criteria (CTC) version 2.0을 이용하였다. 자료 분석은

Table 1. Characteristics of patients

Enrolled patients		97
	Out patient	40
	Admission	57
Mean age (range)		60.3±12.0 (25-81)
Sex	Male	59 (60.8%)
	Female	38 (39.2%)
Diagnosis	Stomach cancer	19
	Lung cancer	14
	Malignant lymphoma	11
	Hepatobiliary cancer	8
	Carcinoma of unknown primary	8
	Colorectal cancer	7
	Pancreas cancer	6
	Multiple myeloma	5
	Leukemia	4
	Breast cancer	3
	Others	12
ECOG performance status	I	65 (67.0%)
	II	27 (27.8%)
	III	5 (5.2%)
Stage	II	7 (7.2%)
	III	22 (22.7%)
	IV	60 (61.8%)

*ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

†Others, 2 cases of esophageal cancer, sarcoma, ovarian cancer, renal cancer and 1 case of prostate cancer, skin cancer, thymoma, nasopharyngeal cancer

Table 2. Pattern of Ultracet[®] treatment

	Mild	Moderate	Severe	Total
Ultracet [®] only	10	27	30	67
Ultracet [®] + weak opioid	1	1	3	5
Ultracet [®] + strong opioid	0	5	20	25
Total	11	33	53	97

SPSS PC Ver 11.0을 이용해 평균, 표준편차, 빈도와 백분율로 분석하였으며, 그룹간 비교를 위해서는 χ^2 -test 및 *t*-test를 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

2003년 2월에서 2004년 1월까지 외래 40명, 입원 57명의 환자를 대상으로 하였다. 평균 연령은 60.3±12.0세였고, 남자 59명(60.8%), 여자 38명(39.2%)의 분포를 보였다. 환자의 진단은 위암 19예, 폐암 14예, 림프종 11예, 원발장기 불명암 8예, 대장암 7예 등의 순이었다. ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)에 의한 수행능력 상태에 따른 분포를 보면, 1점이 65명(67%), 2점이 27명(28%), 3점이 5명(5%)으로 구성되어 있었다. 병기에 따른 환자군은 2기가 7명(7.2%), 3기가 22명(22.7%), 4기가 60명(61.8%)으로 진행성 암환자가 대부분을 차지하였다(표 1). 통증의 조절을 위해 Ultracet[®]만을 사용한 환자는 67명이었고, Ultracet[®]과 약한 마약성 진통제를 병용한 경우는 5명, Ultracet[®]과 강한 마약성 진통제를 사용한 경우는 25명이었다(표 2). 삶의 질에 대한 평가는 Ultracet[®] 투여 후 평균 17.9일에 이루어 졌다.

2. Ultracet[®] 투여에 따른 통증 강도의 변화

총 97명의 환자에서 Ultracet[®] 사용 전의 통증 강도는

6.43이었으나 Ultracet[®]을 투여한 이후 통증의 강도는 4.46으로 유의하게 감소되었다($p=0.000$)(표 3, 그림 1). 경한 통증을 가진 11명의 환자에서 투약 전의 통증 강도는 2.09였으며 투약 이후에는 1.91로 유의한 차이는 없었다($p=0.875$). 중등도 통증을 가진 33명의 환자에서 투약 전의 통증 강도는 5.21에서 투약 후 3.64로 유의한 차이를 보였으며($p=0.000$), 중증의 통증을 호소한 53명의 환자에서는 투약 전 8.09에서 투약 후 5.51로 유의한 차이를 보였다($p=0.000$).

Ultracet[®]을 단독으로 사용하여 통증을 조절한 경우는 총 67명이었으며 투약 전의 통증 강도는 6.0에서 투

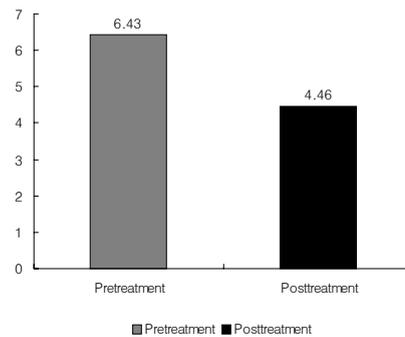


Figure 1. VAS score changes after Ultracet[®] treatment in total patients (n=97, $p=0.000$)

Table 3. Visual analogue scale (VAS) score change after Ultracet[®] management in total patients

	No	Mean VAS score		<i>p</i> value
		pretreatment	posttreatment	
Total patients	97	6.43	4.46	0.000
Mild	11	2.09	1.91	0.875
Moderate	33	5.21	3.64	0.000
Severe	53	8.09	5.51	0.000

Table 4. Changes of VAS score after Ultracet[®] only treatment

	No	Mean VAS score		p value
		pretreatment	posttreatment	
Total patients	67	6.00	4.03	0.000
Mild	10	2.00	2.10	0.936
Moderate	27	5.22	3.67	0.001
Severe	30	8.03	5.00	0.000

약 후에는 4.03으로 유의한 개선을 보였다($p=0.000$)(표 4). Ultracet[®]을 단독으로 경증, 중등도, 중증 통증에 사용하였을 때, 투약 전과 투약 후의 통증 변화는 각각 2.0/2.1 ($p=0.936$), 5.22/3.67 ($p=0.001$), 8.03/5.0 ($p=0.000$)으로 중등도와 중증 통증에서 유의하게 호전되었다.

3. Ultracet[®] 투여에 따른 삶의 질의 변화

EORTC QLQ-C30을 이용하여 97명의 환자에서 통증 조절 이후 삶의 질에 대한 변화를 보면, 기능적 척도에서는 감정의 측면에서 치료 전/후 65.9/72.1 ($p=0.012$)의 유의한 개선을 보여주었다. 증상 척도에서는 통증이 치료 전/후 62.0/50.9 ($p=0.000$)으로 유의하게 호전되었고,

단일 항목에 있어서는 수면장애가 치료 전/후에 각각 48.8/39.5 ($p=0.018$)로 유의하게 개선되었으나 변비는 21.0/28.2 ($p=0.038$)로 악화되었다(표 5).

Ultracet[®]의 사용으로 인한 반응에 따라 호전된 군, 무반응과 악화된 경우의 삶의 질을 비교해 본 결과, Ultracet[®]의 사용으로 통증의 개선을 보인 군에서 전반적인 건강($p=0.000$), 피로($p=0.019$)와 수면장애($p=0.003$)가 유의하게 호전되었다(표 6).

WHO QLQ-BREF를 이용하여 삶의 질에 대한 개선 여부를 평가해 본 결과, 전반적인 삶의 질, 전반적 건강 상태, 신체적 건강, 심리적 건강, 사회적 관계, 환경 그리고 전체 평균점수에 있어 97명 전체 환자나 Ultracet[®]을

Table 5. Changes of QOL scores during study period measured by EORTC QLQ-C30

	Pretreatment	Posttreatment	p value
Functional scales			
Global health	36.6±2.1*	40.7±2.2	0.073
Physical	53.7±2.3	50.3±2.5	0.106
Role	44.7±2.8	44.2±3.2	0.855
Emotional	65.9±2.2	72.1±2.1	0.012
Cognitive	61.7±2.1	60.7±2.2	0.530
Social	55.5±2.2	54.8±2.1	0.784
Symptom scales			
Fatigue	54.1±2.3	52.9±2.2	0.597
Nausea/vomiting	16.0±2.7	20.3±2.6	0.155
Pain	62.0±2.4	50.9±2.8	0.000
Single items			
Dyspnea	26.1±3.0	21.0±2.7	0.054
Sleep disturbance	48.8±3.8	39.5±3.5	0.018
Appetite loss	46.7±3.6	52.2±3.5	0.114
Constipation	21.0±3.1	28.2±3.5	0.038
Diarrhea	9.3±2.2	5.2±1.5	0.057
Financial impact	43.0±2.3	44.3±2.5	0.620

* : Mean±SE

Table 6. Responsiveness of QOL scores to Ultracet[®] measured by EORTC QLQ-C30

	Improved (n=67)		No change (n=17)		Aggravated (n=13)		p value
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
Functional scales							
Global health	34.0	44.2	41.7	35.3	43.6	30.1	0.000
Physical	51.0	50.0	61.2	54.9	57.4	45.6	0.176
Role	43.3	43.5	48.0	52.9	47.4	35.9	0.256
Emotional	64.3	71.3	69.1	72.5	69.9	75.6	0.863
Cognitive	63.2	61.2	69.6	59.8	69.2	59.0	0.307
Social	54.7	56.2	60.8	56.9	52.6	44.9	0.397
Symptom scales							
Fatigue	56.1	50.9	48.4	54.9	51.3	60.7	0.019
Nausea/vomiting	19.9	20.4	7.8	20.6	6.4	19.2	0.166
Pain	64.9	44.8	58.8	61.8	51.3	67.9	0.000
Single items							
Dyspnea	24.9	17.9	29.4	27.5	28.2	28.2	0.585
Sleep disturbance	54.7	36.8	39.2	47.1	30.7	43.6	0.003
Appetite loss	47.3	52.7	54.9	54.9	33.3	46.2	0.595
Constipation	23.4	31.8	15.7	15.7	15.4	25.6	0.620
Diarrhea	8.0	4.5	11.8	3.9	12.8	10.3	0.723
Financial impact	42.8	43.8	43.1	41.2	43.6	51.3	0.620

Pre, pretreatment; Post, posttreatment

Table 7. Responsiveness of QOL scores to Ultracet[®] measured by WHO QOL-BREF

	Total patients (n=97)			Ultracet only (n=67)		
	Pre	Post	p value	Pre	Post	p value
전반적 삶의 질	2.57	2.66	0.301	2.60	2.82	0.050
전반적 건강상태	2.23	2.15	0.461	2.24	2.31	0.545
신체적 건강	10.20	9.74	0.068	10.15	10.20	0.864
심리적 건강	10.94	10.93	0.973	11.22	11.32	0.705
사회적 관계	12.51	12.38	0.538	12.34	12.58	0.303
환경	10.00	9.76	0.247	10.18	9.99	0.443
전체 평균점수	2.63	2.58	0.231	2.66	2.67	0.808

Pre, pretreatment; Post, posttreatment

단독으로 사용한 경우에 있어 의미 있는 결과는 관찰되지 않았다(표 7).

4. Ultracet[®] 투여에 의한 부작용

Ultracet[®]의 사용으로 인한 부작용은 전반적으로 경미하였으며, 3도나 4도의 독성은 관찰되지 않았다. 2도의 독성은 오심, 구토와 뇨 저류가 각각 6 (9%), 4 (6%)

와 2 (3%)로 나타났고, 1도의 독성은 구갈이 21 (31.3%)로 가장 빈번한 부작용이었으며, 그 이외 오심, 구토, 뇨 저류, 변비, 혼동 등이 있었다(표 8).

고 찰

최근 들어 암환자의 삶의 질에 대한 측면이 많이 강조되면서 진행성 암환자들이 호소하는 통증 조절에 대

Table 8. Toxicities of Ultracet[®]

	Grade 1	Grade 2
Nausea	16 (23.9%)	6 (9.0%)
Vomiting	6 (9.0%)	4 (6.0%)
Urinary retention	16 (23.9%)	2 (3.0%)
Dry mouth	21 (31.3%)	0 (0%)
Constipation	13 (19.4%)	0 (0%)
Confusion	1 (1.5%)	0 (0%)

한 관심이 증대되고 있다. 그러나 60~70%의 암환자들이 부적절한 통증관리를 받고 있고⁶⁾, 우리나라의 마약성 진통제 사용량은 선진국에 비해 현저히 낮은 수준으로 마약성 진통제 사용이 필요한 진행성 암환자들은 제대로 통증 조절이 되지 않은 채 고통 속에 사망하고 있다. 또한, 암환자들은 통증관리에 대한 잘못된 선입관이 높아⁷⁾, 적극적인 개선이 필요함이 지적되고 있다.

진통제의 경구투여법은 통증 치료에 있어서 언제, 어디서나 일차적으로 비교적 안전하게 사용할 수 있는 간편하고 비용도 절감할 수 있는 진통법이다. 복합성 진통제의 좋은 예로서 tramadol/acetaminophen (Ultracet[®])은 치성 통증⁵⁾, 관절염 통증⁸⁾, 만성 허리/관절 통증⁴⁾, 근 섬유 통증⁹⁾ 모델에서 임상적으로 효과가 있고 내약성이 좋다고 알려진 약물이다. 약한 마약성 작용을 가지는 tramadol hydrochloride는 두 가지 기전에 의해 진통 작용을 나타내는데, 뮤 수용체(mu-opioid receptors)에 결합하는 마약성 효과와 중추신경계의 통증 전달 경로 내에서 세로토닌과 노에피네프린의 재흡수를 방해하여 통증 신호의 전달을 변화시키는 것이다¹⁰⁾. Tramadol은 약리작용의 개시에 소요되는 시간이 길어 중증 암성 통증의 조절에는 모르핀이 사용되는 것이 통상적이었으나 tramadol과 acetaminophen의 혼합형 제제인 Ultracet[®]이 동물실험에서 상승작용이 있음이 알려지고¹¹⁾ 혼합형 제제의 장점으로 통증의 조절에 30분 이내에 통증을 완화시킨다는 실험결과가 있었다¹²⁾. Tramadol은 전형적인 마약성 진통제의 이상반응의 발현 빈도가 낮은데, 특히 호흡 억제, 변비, 마약 남용의 부작용이 적다. 이 연구는 암환자의 통증 조절에 있어 Ultracet[®]의 효과와 부작용에 대해 알아보려고 하였으며, Ultracet[®]을 이용하여 통증을 조절한 후에 나타난 삶의 질의 변화에 대해 알아보려고 고안되었다.

이번 연구에서 통증 강도를 Ultracet[®]의 사용 전후로 비교하였을 때, 전체 97명의 환자에서 유의한 통증 강도의 감소가 있었으며, 통증의 정도에 따라서는 중등도 및 중증 통증에 있어 유의한 개선을 보여주었다. 이는 WHO 진통제 사다리에서 중등도나 중증 암성 통증에 복합성 진통제(opioid-acetaminophen)를 사용하는 것이 적절하다는 소견으로 생각된다¹³⁾. Ultracet[®]을 단독으로 사용한 67명의 환자를 통증 정도에 따라 분석하였을 때, 중등도 및 중증 통증에 있어 Ultracet[®]이 유의한 개선 효과를 보여주었다. 일부 암환자에서 심한 암성 통증의 조절에 있어 tramadol이 morphine보다 부작용은 적으면서 통증 조절에는 더 효과적이었다는 보고가 있으며, 이것은 심혈관 기능 및 호흡억제의 정도가 경하고 마약 중독의 가능성이 낮다는 약제의 특성으로 설명되기도 한다¹⁴⁾.

Ultracet[®]으로 통증을 조절한 이후 삶의 질 변화를 척도별로 보았을 때, 기능적 척도에서 감정적인 측면이 유의하게 개선된 소견을 보였는데, 이는 통증이 조절됨으로 인해 환자의 전반적인 수행능력이 호전되고 심적으로 안정을 갖게 됨으로 인해 나타나는 현상으로 생각할 수 있겠다. 증상척도에 있어서는 피로감과 오심/구토에는 유의한 변화가 없었으나 통증 강도는 유의하게 개선되어 암 자체에 대한 치료도 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있지만 통증 조절 또한 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있음을 간과해서는 아니 될 것이다.

통증 조절의 목표는 집단이나 치료적 과정에서 통증을 조절함으로써 충분히 환자가 견딜 정도의 상태를 유지하여 적절한 치료를 받게 하는데 있고, 완치가 불가능한 진행성 암환자에게는 통증 조절을 통해 삶의 질이 개선됨으로써 살아있는 동안 통증으로 인해 수반되는 다른 여러 가지 부작용을 줄여주는데 있다¹⁵⁾. 단일 항목으

로 본 삶의 질 개선 사항으로는 수면장애가 유의하게 호전된 결과를 보여주었다. 이는 Ultracet[®]이 다른 전통적인 마약성 진통제보다 습관성이나 남용이 드물고 호흡억제 작용도 드물다는 결과와 일치하는 소견이다¹⁰⁾.

Ultracet[®]의 이상반응은 어지러움, 두통, 오심, 구토, 졸음, 변비 등으로 알려져 있으며¹⁶⁾, 저자들의 경우에는 다른 보고와는 달리 구갈과 요 저류의 빈도가 높게 나타났다. Ultracet[®]의 사용으로 인해 3도나 4도의 독성이 발생하지 않아 암성 통증의 조절에 안전하게 사용할 수 있음을 보여주었다.

지금까지 암성 통증의 조절에 있어 Ultracet[®]의 효과와 안정성에 대해 살펴본 결과, Ultracet[®]은 중등도나 중증 암성 통증의 조절에 안전하게 사용할 수 있으며 부작용 또한 경미하였다. 통증이 조절된 이후 암환자의 삶의 질이 개선된 결과를 확인하였다.

요 약

목적 : 암성 통증의 관리에 있어 Ultracet[®]의 효율성과 부작용을 살펴보고, Ultracet[®]의 치료로 인한 삶의 질에 대한 변화를 알아보고자 실시하였다.

방법 : 2003년 2월부터 2004년 1월까지 계명대학교 동산의료원 혈액종양내과에서 통증 조절을 목적으로 한 97명의 환자를 대상으로 통증 조절의 정도와 삶의 질에 대한 변화를 알기위해 brief pain inventory, WHO QOL-BREF와 EORTC QLQ-C30을 이용한 설문조사를 시행하였다.

결과 : 전체 환자 97명 중 남자는 59명(61%), 여자는 38명(39%)이었고, 평균 연령은 60.3세였다. 진단 빈도순으로 본 암의 종류는 위암, 폐암, 림프종, 원발 장기 불명암 그리고 대장암 등의 순이었다. 진통제 치료 전/후의 통증 강도는 6.43/4.46으로 통계적으로 유의한 개선을 보였으며($p=0.00$), 통증의 정도에 따른 개선 정도에 있어서는 중등도와 중증 통증에 있어 진통제 투여 후 유의한 통증 개선을 보였다($p=0.000$). 통증 관리 이후에 나타난 삶의 질의 변화로는 기능적 측면에서 감정이 유의한 개선을 보였고($p=0.012$), 증상 척도에서는 통증이 유의한 개선을 보였으며($p=0.000$), 단일 항목으로는 수면장애($p=0.018$)가 유의한 호전을 보였다. Ultracet[®]에 대한 반응에 따라 삶의 질을 비교하였을 때, 통증의 호전이 없는 군에 비해 통증의 호전을 보인 군에서 전반적인 건강($p=0.000$), 피로($p=0.019$) 그리고 수면장애($p=0.003$)에

있어 유의한 개선을 보였다.

결론 : Ultracet[®]은 중등도와 중증 암성 통증의 치료에 있어 효과적이며 암환자의 삶의 질을 향상시키는 데 기여한다.

REFERENCES

- 1) 통계청. 2002년 사망원인 통계연보(인구동태신고에 의한 집계). 2002
- 2) 윤영호, 허대석, 김홍수, 오상우, 유태우, 김유영, 허봉렬. 말기 암환자의 통증 및 통증관리에 영향을 미치는 요인. 한국 호스피스·완화의료학회지 2:23-29, 2000
- 3) 한국 호스피스·완화의료학회, 대한 항암요법연구회. 암성통증관리지침. 군자출판사, 2001
- 4) Mullican WS, Lacy JR. Tramadol/acetaminophen combination tablets and codeine/acetaminophen combination capsules for the management of chronic pain: a comparative trial. Clin Ther 23:1429-1445, 2001
- 5) 정영수, 김동기, 김문기, 김형준, 차인호, 한무영, 이의웅. 수술 후 급성 동통에 대한 tramadol/acetaminophen과 codeine/acetaminophen/ibuprofen의 효과 발현시점과 진통효과의 비교. 대한 구강악안면외과학회지 30:143-149, 2004
- 6) 윤영호. 일차 진료에서 암환자의 통증관리. 가정의학회지 22:29-42, 2001
- 7) 권인각. 의료인과 환자에게 제공된 통증교육이 암환자 통증관리에 미치는 효과. 서울대학교 박사학위논문, 1999
- 8) Silverfield JC, Kamin M, Wu SC, 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 24:282-297, 2002
- 9) 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 114:537-545, 2003
- 10) Raffa RB. Pharmacology of oral combination analgesics: rational therapy for pain. J Clin Pharm Ther 26:257-264, 2001
- 11) Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: replacing the isobologram. Life Sci 58:PL23-PL28, 1996
- 12) Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. Anesth Prog 48:79-81, 2001
- 13) Schug SA, Zech D, Dorr U. Cancer pain management

- according to WHO analgesic guidelines. J Pain Symptom Manage 5:27-32, 1990*
- 14) Wilder-Smith CH, Schimke J, Osterwalder B, Senn HJ. *Oral tramadol, a mu-opioid agonist and monoamine reuptake-blocker, and morphine for strong cancer-related pain. Ann Oncol 5:141-146, 1994*
- 15) 이경식. 호스피스, 완화의료: 개요. 대한의사협회지 41: 1120-1124, 1998
- 16) Ruoff GE, Rosenthal N, Jordan D, Karim R, Kamin M. *Tramadol/acetaminophen combination tablets for the treatment of chronic lower back pain: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled outpatient study. Clin Ther 25:1123-1141, 2003*