

□ 원 저 □

## 기관지 천식 환자에 있어서 살메테롤과 살부타몰 흡입제의 치료 효과 비교

전북대학교 의과대학 내과학교실

이 양 근

= Abstract =

### A Comparison of Salmeterol with Salbutamol Inhalation in Treatment of Mild to Moderate Asthma

Yang—Keun Rhee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School Chonju, Korea*

**Background :** Salmeterol, a new  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist, is a long-acting bronchodilator and benefits patients with asthma who have nocturnal symptoms. We wished to assess the efficacy of inhaled salmeterol (50  $\mu$ g bid) compared to inhaled salbutamol (200  $\mu$ g qid) for the treatment of bronchial asthma, particularly nocturnal asthma.

**Method :** We randomly assigned 35 patients (25 female and 10 male patients, 15 to 50 years old) to one of two treatment groups : one group received 50  $\mu$ g of salmeterol twice daily and another did 200  $\mu$ g salbutamol four times per day. And this study was performed as an open-label and the 6 weeks inhalation period.

#### Results :

**Analysis of symptom score ;** Day and night time symptom score showed significant difference between salmeterol and salbutamol Group ( $p < 0.05$ ).

**Number of days for additional bronchodilator requirements ;** The number of days and puffs for additional bronchodilator were lower in the salmeterol group in either day and night time ( $p < 0.05$ ).

**Pulmonary function test ;** FEV<sub>1</sub> showed significant increase in salmeterol group compared to salbutamol group after 2 and 4 weeks inhalation period.

**Adverse effects ;** We found no evidence of tolerance to the bronchodilating effects of salmeterol, and adverse reactions to all the treatments were infrequent and mild.

**Conclusion :** For the management of bronchial asthma, salmeterol given twice daily is superior to salbutamol given four times daily.

**Key word :** Bronchial asthma, Salbutamol, Salmeterol

기관지 천식의 치료약제는 크게 나누어 2가지로 분류할 수 있다. 하나는 증상완화를 위한 기관지 확장제와 다른 하나는 항염증 작용을 일으키는 약제로 구분할 수 있다. 기관지 확장제로는  $\beta_2$ -수용체 항진제, 항콜린제, xanthine 제제 그리고 K channel opener 등으로 구분할 수 있다. 그 중에서 흡입  $\beta_2$ -수용체 항진제는 응급환자용으로 널리 사용되어 왔다.  $\beta$ 수용체 항진제중 작용시간이 짧은 isoproterenol과 같은 것은  $\beta_1$ -과  $\beta_2$ -수용체에 작용하여 심혈관계에 많은 부작용을 나타냈다<sup>1)</sup>. 그 뒤에 사용된 중간형의 작용시간 (4-6시간)을 가진  $\beta_2$  수용체에 보다 선택성을 가지고 있는 albuterol 같은 약제가 다른 기관지 확장제 (xanthines, 항 콜린제 및 경구용  $\beta_1$ -항진제) 보다 기관지 확장효과가 빠르고 우수하여<sup>2)</sup>, 20여년동안 사용하여 왔다. 그러나 규칙적으로 사용할 때는 기관지 확장 효과가 떨어지고 과내성현상이 발생한다고 하였으며<sup>3)</sup>, 일부 연구자들에 의하면 천식의 증상을 악화시키고<sup>4,5)</sup>, 사망율도 높인다고<sup>6,7)</sup> 보고 되었다. 최근에는 작용시간이 길고 부작용이 적은  $\beta_2$ -수용체에 매우 선택성을 가지고 있는 salmeterol과 formoterol이 기관지 천식에 사용되고 있으며 특히 야간성 발작이 있는 환자에서 좋은 효과가 있다고 보고되고 있다<sup>8)</sup>.

Salmeterol은 salbutamol 분자의 측쇄 끝부분만을 변형시켜 12시간 이상 작용시간을 나타내도록 하였으며<sup>9-11)</sup> albuterol보다 강하고, salmeterol을 규칙적으로 사용하였을 때 야간천식 발작을 훨씬 줄여주고 응급용으로 사용하는 기존 중간형  $\beta_2$ -수용체 항진제의 사용을 훨씬 줄여준다고 알려져 있다<sup>12)</sup>.

이에 저자는 경증 또는 중증도의 가역성이 있는 천식 환자에서 salmeterol과 salbutamol을 흡입 투여하였을 때의 효과와 안정성을 비교 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

## 1. 대상 환자

대상환자는 1994년 1월 부터 1995년 12월까지 전 북대학교 병원 알레르기 클리닉을 방문한 환자로서 American thoracic society 정의에 의한 기관지 천식을 기준으로, 나이가 15세 이상이고 50세 이하이면서 비흡연자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 FEV<sub>1</sub> (일초간 노력성 호기량) 또는 PEF<sub>R</sub> (최대호기유속) 이 예견된 값의 50% 이상이고, salbutamol 200g 흡입 후 15분에 최소한 15%의 FEV<sub>1</sub> 증가 또는 400g salbutamol 흡입 후 15분 후에 FEV<sub>1</sub>이 20% 이상 증가하는 환자를 대상으로 하였다. 주간과 야간을 오후 8시를 기점으로 하여 야간증상의 평가는 증상의 정도에 따라 0에서 4등급으로 나누었으며 (00: 밤동안에 증상이 한 번도 나타나지 않았음, 1: 천식증상으로 인하여 1번 잠에서 깨었거나, 다른날보다 일찍 일어났음, 2: 천식증상으로 인하여 두서너번 잠이 깨었음, 3: 천식으로 인하여 야간의 대부분 시간 동안 깨어 있었음, 4: 전혀 잠을 못 잘 정도로 증상이 심했음), 주간증상의 평가는 0에서 5까지 (00: 낮동안에 증상이 한 번도 나타나지 않았음, 1: 증상이 1번 나타나고, 그 기간이 짧았음, 2: 증상이 두서너번 나타나고, 그 기간이 짧았음, 3: 정상적인 활동에 영향을 미치지 않는 않았지만, 주간의 대부분 기간동안 증상이 나타남, 4: 정상적인 활동에 영향을 주는 증상이 주간의 대부분에 걸쳐 나타남, 5: 정상적인 활동을 수행할 수 없거나, 작업을 할 수 없을 정도로 증상이 심각함) 나누어 평가하여 치료 준비 기간 두 번째 1주일간에 주,야간 증상 점수의 합이 2이상 (주간 점수는 1이상)이거나, 저녁과 다음날 아침의 PEF<sub>R</sub>치가 15% 이상 차이가 나는 환자를 대상으로 하였다. 제외기준으로는 임상적으로나 실험적으로 통제되지

않는 심각한 질환을 갖고 있는 환자, 지난 28일 이내에 호흡기계 감염증을 경험했던 환자, 지난 28일 이내에 가역성 기도 질환으로 입원을 경험한 자, 유지요법으로 1일 prednisolone 20mg 이상의 경구 투여가 필요한 중증 천식 환자, 지난 28일 이내에 steroid를 투여받은 기왕력이 있는 환자, 임신부 또는 수유기의 산모,  $\beta$ -수용체 약제에 과민 반응이 있는 환자 그리고  $\beta$ -차단제로 치료를 받고 있는 환자들은 제외시켰다.

## 2. 시험 방법

시험 방법은 대상환자 44명을 무작위추출 개방시험 방법으로 salmeterol 투여군과 salbutamol 투여군으로 나누어 시행하였다. 모든 대상환자들은 2주간의 치료 준비 동안, 필요한 경우 salbutamol 100g 씩 2회를 흡입하는 경우를 제외하고는 어떤 기관지 천식 약제를 금지시켰으며 그 후 6주간의 치료기간을 설정하여 salmeterol 군에서는 salmeterol 50g을 1일 2회, 기상직후와 취침직전에 흡입하도록 하였고, salbutamol군에서는 salbutamol 200g을 1일 4회, 기상직후 부터 4시간 간격으로 흡입하도록 하였다.

## 3. 환자의 추적검사 및 통계처리

환자의 치료전 준비기간 2주간은 1주일에 한 번씩 병원에 방문하여 폐기능 검사의 변화율을 관찰하고 나이, 성별, 신장, 체중, 혈압, 심박동수, 여러 가지 생화학 검사 및 소변 검사 등을 시행하고 약물에 대한 복용여부 및 다른 병력을 가지고 있는가 조사한 뒤 치료기간으로 들어갔다. 치료기간 6주동안은 2주간격으로 병원을 방문하게 하여 체중, 혈압 및 맥박, 기본 폐기능 검사 그리고 천식증상의 평가를 하며 다른 약물에 대한 복용여부, 부작용 등을 조사하였다. 또한 환자 기록카드의 작성을 확인하며 환자가 정확하게 임상평가서와 PEFR 측정치를 기록하였는가 확인하였다. 부작용에 대하여서는 여러 가지 생화학 검사와 심박동수 및 두근거림 그리고 tremor(전율) 등을 조사하였다.

통계처리는 student-t-test를 사용하여  $p < 0.05$ 인 경우를 유의성이 있다고 판정 하였다.

## 실험 결과

본 실험 대상은 처음에 44명을 대상으로 시작 하였으

Table 1. Characteristics of the study subjects

Variables	Salbutamol (n = 20)	Salmeterol (n = 15)	
Age(years)	32.11 $\pm$ 8.75	34.00 $\pm$ 9.25	NS
Sex(M/F)	14/6	11/4	NS
Height(cm)	161.42 $\pm$ 7.62	160.35 $\pm$ 8.15	NS
Weight(kg)	52.62 $\pm$ 10.49	51.45 $\pm$ 9.25	NS
FEV1			
Liter	2.16 $\pm$ 0.85	2.12 $\pm$ 0.76	NS
% predictive	63.15 $\pm$ 14.92	64.76 $\pm$ 13.72	NS

**Table 2. Analysis of symptom score**

	Salbutamol	Salmeterol	
Daily symptom score	1.02 ± 0.95	0.65 ± 0.45	p < 0.05
Day-time			
Night-time	1.08 ± 0.45	0.59 ± 0.45	p < 0.05

**Table 3. Number of days for additional bronchodilator requirements**

	Salbutamol	Salmeterol	
Day-time	22.42 ± 12.76	18.68 ± 15.32	p > 0.05
Night-time	28.23 ± 13.45	16.52 ± 12.62	p < 0.05

**Table 4. Number of puffs for additional bronchodilator requirements**

	Salbutamol	Salmeterol	
Day-time	42.75 ± 33.62	18.25 ± 14.26	p < 0.05
Night-time	38.68 ± 23.52	16.24 ± 13.25	p < 0.05

**Table 5. Percentage increase of FEV1 after bronchodilator inhalation**

	Salbutamol	Salmeterol	
2 weeks after inhalation	3.52 ± 6.14	12.95 ± 8.81	p < 0.05
6 weeks after inhalation	6.85 ± 7.62	14.82 ± 10.51	p < 0.05

나 잘 순응하지 않은 환자를 제외한 35명을 대상으로 하였다. Salmeterol군은 15명(여:남 = 11:4) 이었고, salbutamol군은 20명(여:남 = 14:6) 이었고, 양군의 기본검사서 나이, 성별, 키, 몸무게, 기본 폐기능 검사상 통계학적 차이는 없었다(표 1.)

### 1. 주간 및 야간증상의 평가

주간 천식증상 평가와 야간 천식증상 평가는 표 2와 같이 salmeterol 치료기간중 안 각각 0.65 ± 0.45, 0.59 ± 0.54와 salbutamol 1.02 ± 0.95, 1.08 ± 0.45로 각각 통계학적으로 유의하게 salmeterol군에서 적은 것을 알 수 있었다(p < 0.05).

### 2. 기관지 확장제(salbutamol)의 추가 사용량

양군에서 치료기간 6주동안 천식발작으로 인한 salbutamol의 추가 사용날짜는 표 3에서와 같이 주간에는 차이가 없었으나 야간에는 salbutamol군에서 유의하게 많았으며 (p < 0.05) 추가사용 횟수는 주간과 야간에 salbutamol군에서 유의하게 많았다 (p < 0.05) (표 4).

### 3. 폐기능 검사의 변화 (FEV<sub>1</sub>)

6주간 치료한 양 군에서 FEV<sub>1</sub>의 변화를 치료후 2주와 6주후에 각각 측정하여 비교한 결과 주간이나 야

간에 모두 salmeterol군에서 salbutamol군에 비해 유의있는 폐기능 검사치의 증가 ( $p < 0.05$ )를 볼 수 있었다(표 5).

#### 4. 안정성

양군 일부환자에서 가슴이 두근거린다거나 약간의 전율을 호소한다고 하였으나 심전도상 차이가 있거나 약을 중단 해야 할 경우는 없었으며 여러 가지 생화학 검사상 변화를 초래하는 경우는 한명도 관찰하지 못하였다.

### 고 찰

Salmeterol은 이미 야간성 발작성 천식의 치료에 50g씩 1일 2회 사용하였을 때 효과가 있다고 보고 되었으며<sup>13)</sup>, 기관지 확장제로써 매우 효과적일 뿐만 아니라 천식의 증상으로 수면을 취하지 못하는 경우에 첫 번째로 사용할 수 있는 약제이며 부작용도 미미하다고 하였다<sup>14)</sup>.

본 연구에서는 salmeterol 50g씩 하루에 아침, 저녁으로 2회 흡입하게 하여 salbutamol 200g씩 하루에 4번 아침부터 저녁까지 4시간 간격으로 흡입시켜 증상과 폐기능 검사를 비교 시험한 결과 규칙적인 salbutamol 흡입에 비하여 증상과 폐기능 검사가 더욱 호전됨을 알 수 있었고 추가적으로 사용하는 salbutamol 횟수도 줄일 수 있었다. 지금까지 아드레날린 수용체는 1989년에 ephedrine이 합성되어 환자에게 처음으로 사용되었고 근래에는  $\beta_2$ -수용체에 선택성이 강하고 비교적 부작용이 적은 albuterol, terbutaline 그리고 fenoterol 등의 흡입용 제제가 기관지 확장제로 널리 사용되고 있고 강력한 기관지 확장 효과 뿐만 아니라 염증매개 물질의 유리억제와 부교감 신경의 전도 억제 효과까지 가지고 있어 천식치료 뿐만 아니라 운동기인성 천식의 치료에 매우 유용한 것으로 알려져 있다<sup>15, 16)</sup>.

이등<sup>17)</sup>의 실험 결과에서 본 것과 같이 salmeterol 흡입은 salbutamol에 비해 추가적인 salbutamol 횟수를 줄일 수 있었고, 야간숙면유지, 일상생활 수행에 유의한 호전과 폐기능 검사의 호전을 관찰하였다. 또한 David등<sup>12)</sup>의 보고에서도 유사한 결과를 보고하였으며, salmeterol 치료군과 salmeterol과 부신피질 호르몬 병용 흡입치료군간의 천식치료 효과는 비슷하다고 하였다. 그러나 심한 천식환자에서는 부신피질 호르몬과 병합요법이 더욱 효과적일 것으로 사료된다.

본 연구에서는 주간 및 야간 천식 증상 평가가 salbutamol에 비해 유의있는 호전이 있었으나 이등<sup>17)</sup>의 보고에서는 주간천식증상 평가만 유의성 있게 차이가 있었다. 추가 salbutamol 사용횟수나 사용날짜는 이등<sup>17)</sup>에 의하면 주간에만 사용횟수가 유의있게 줄었다고 하였으나 본 연구에 의하면 주간이나 야간에서 모두 사용횟수 및 사용날짜를 줄일 수 있었다. 이러한 결과는 salmeterol이 야간 발작 천식에 유용하다는 것을 반영한다고 할 수 있다.

폐기능검사에 있어서도 FEV<sub>1</sub>의 증가는 이등<sup>17)</sup>의 결과와 유사하여 salmeterol군에서 유의하게 높게 나타났으며, 이러한 결과는 Ullman 등<sup>18, 19)</sup>의 결과와 유사하였다. 투여 2시간후의 FEV<sub>1</sub>은 양군에서 비슷하였지만, 6시간후 측정된 FEV<sub>1</sub>은 salmeterol 투여군에서 유의한 증가를 유지한 반면 salbutamol 투여군은 거의 기저치와 비슷하였다. 이는 salmeterol의 작용시간이 좀 더 길기 때문이다.  $\beta_2$ -수용체 항진제에 대한 과내성은 이미 실험을 통해 잘 알려져 있지만<sup>15, 20, 21)</sup>, salmeterol에 대한 보고는 아직 잘 알려져 있지 않다. 본 실험에서도 특별한 과내성은 발견할 수 없었지만 이러한 문제는 장기간 사용후 추후 연구해야 할 과제이다. Salmeterol에 대한 부작용은 일부환자에서 경미한 손떨림이나 두근거림이 있었지만 salbutamol 군과는 차이가 없었으며 치료를 중단할 환자는 없어 비교적 안전하게 장기간 사용할 수 있는 약제라고 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

$\beta_2$ -수용체에 매우 선택성을 가지고 있는 salmeterol 은 작용시간이 길고 부작용이 적어 최근 기관지 천식의 치료에 많이 사용되며 특히 야간성 발작이 있는 환자에서 좋은 효과가 있다고 보고되고 있다. 이에 저자는 경증 또는 중증도의 가역성이 있는 천식 환자에서 salmeterol과 salbutamol을 흡입 투여 하였을 때의 효과와 안정성을 비교 평가하고자 본 연구를 시행하였다.

### 방 법 :

대상환자 35명을 무작위추출 개방시험 방법으로 salmeterol 투여군과 salbutamol 투여군으로 나누어 시행하였다. 모든 대상환자들은 2주간의 치료 준비동안, 필요한 경우 salbutamol 100g씩 2회를 흡입하는 경우를 제외하고는 어떤 기관지 천식 약제를 금지시켰으며 그 후 6주간의 치료기간을 설정하여 salmeterol 군에서는 salmeterol 50g을 1일 2회, 기상직후와 취침직전에 흡입하도록 하였고, salbutamol군에서는 salbutamol 200g을 1일 4회, 기상직후 부터 4시간 간격으로 흡입하도록 하였다. 그후 2주동안은 규칙적인 흡입제를 중단하고 증상에 따라 salbutamol을 임식적으로 사용하였다.

### 결 과 :

주간 및 야간 천식 증상 평가에 있어서 salmeterol 치료군이 salbutamol 치료군에 비해 유의있는 호전이 있었다( $p < 0.05$ ).

추가 salbutamol 사용횟수나 사용날짜는 주간이나 야간에서 salmeterol 치료군에서 사용횟수 및 사용날짜를 줄일 수 있었다( $p < 0.05$ ).

폐기능검사에 있어서 FEV<sub>1</sub>의 증가율은 2-4주간의 흡입 후에 salmeterol군에서 유의하게 높게 나타났다.

Salmeterol에 대한 부작용은 일부환자에서 경미한 손떨림이나 두근거림이 있었지만 salbutamol 군과는 차이가 없었으며 치료를 중단한 환자는 없었다.

### 결 론 :

이상의 실험 결과로 흡입용 salmeterol은 부작용이 비교적 적고 안전하며 효과적임을 알 수 있고, 특히 야간성 발작성 천식에 매우 효과적인 기관지 확장제로 생각된다.

## REFERENCES

1. Johnson M : Mechanisms of action of  $\beta$ -adrenoceptor agonists. In Beta Agonists in the Treatment of Asthma (Costello JF, Mann RD, editors). Parthenon Publishing Group, New York, 27-42, 1992
2. Chaieb JC, Belcher N, Rees PJ : Maximum achievable bronchodilation in asthma. *Respir Med* 83(6) : 497, 1989
3. Nelson HS : Beta adrenergic therapy. In Allergy Principles and Practice (Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, editors). CV Mosby, St. Louis, p785, 1993
4. Sears MR, Tatlor DR, Print CG, et al : Regular inhaled beta agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet* 336 : 1391, 1990
5. Nelson HS, Szefer SJ, Martin RJ : Regular inhaled beta-adrenergic agonists in the treatment of bronchial asthma : Beneficial or detrimental. *Am Rev Respir Dis* 144 : 249, 1991
6. Beasley R, Pearce N, Crane J, Burgess C : Withdrawal of fenoterol and the end of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Int Arch Allergy Immunol* 107 : 325, 1995
7. Spitzer WO, Suissa S, Ernst P, et al : The use of beta-agonists and risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 326 : 501, 1992
8. Tilles SA, Nelson HS : Long-acting inhaled beta-agonists. *J Asthma* 32(6) : 397, 1995
9. Bradshaw J, Brittain RT, Coleman RA : The de-

- sign of salmeterol a long acting selective  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. Br J Pharmacol supplement 92 : 590, 1987
10. Ball DI, Coleman RA, Denyer LH, Nials AT, Sheldrick KE : In vitro characterization of the  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist salmeterol. Br J Pharmacol supplement 92 : 591, 1987
  11. Dall DI, Coleman RA, Danyer LH, Nials AT, Sheldrick KE: Bronchodilator activity of salmeterol, a long acting  $\beta_2$ -adrenoceptor agonist. Br J Pharmacol supplement 92 : 746, 1987
  12. David S, Pearlman, Paua Chervinsky : A comparsion of salmeterol with albuterol in the treatment of mild to moderate asthma. N Eng J Med 327 : 1420, 1992
  13. Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ : Salmeterol in nocturnal asthma : a double-blind, placebo controlled trial of a long-acting inhaled  $\beta_2$  agonist. Br Med J 301 : 1365, 1990
  14. Muir JF, Bertin L, Georges D : Salmeterol versus slow-release theophylline combined with ketotifen in nocturnal asthma. Eur Respir J 5 : 1197, 1992
  15. Svedmyr N, Lofdahi CG : Physiology and pharmacodynamics of beta-adrenergic agonists. In Jenne JW, Murphy S : Drug therapy for asthma p177 New York : Marcel Dekker, 1987
  16. Tattersfield AE, Britton JR, Beta-adrenoceptor agonist. In Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, Asthma basic mechanisms and clinical management p563 : 590, Academic Press, London 1988
  17. 이상표, 김봉식, 박인원, 최병휘, 허성호 : 경증 및 중증도의 가역성 기도폐색 환자에 있어서 살메테롤과 살부타몰의 치료효과 비교. 알레르기 12 : 528, 1992
  18. Ullman A, Svedmyr N : Salmeterol, a new long acting inhaled beta-2-adrenoceptor agonist. A comparsion with salbutamol. Thorax 43 : 674, 1988
  19. Ullman A, Hedner J, Svedmyr N: Inhaled salmeterol and salbutamol in asthmatic. Am Rev Respir Dis. 142 : 571, 1990
  20. Conolly ME, Hui Kit Ka, Borts SE, Jenne JW : Beta-adrenergic tachyphlaxis(desensitization) and functional antagonisim. In Jenne JW, Murphy S, Drug thrapy for asthma p259, Marcel Dekker 1987
  21. Vathene AS, Higgins BG, Knox A J, Britton JR, Tattersfield AE: Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline: Lancet. 1 : 554, 1988