

□ 원 저 □

## 천식치료에서 서방형 Theophylline의 1일 1회 제형과 1일 2회 제형의 비교

전북대학교 의과대학 내과학교실, 임상의학연구소\*

이양덕, 박성주, 이홍범\*, 이용철\*, 이양근\*

= Abstract =

### Comparisons of 12-Hour and 24-Hour Sustained-Release Theophyllines in the Management of Asthma

Yang Deok Lee, M.D., Seoung Ju Park, M.D., Heung Bum Lee, M.D.\*,  
Yong Chul Lee, M.D.\*, Yang Keun Rhee, M.D.\*

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School,  
Research Institute of Clinical Medicine\*, Chonju, Korea

**Background :** Sustained-release theophylline, which is generally prescribed as a twice-daily equal-dose regimen, is one of the more common asthma treatments. The development of a sustained-release drug delivery technology that enables improved control of the theophylline blood levels represents a significant advancement in both the efficacy and safety of dosing.

**Method :** A crossover study was conducted with 25 adult chronic asthmatic patients requiring daily bronchodilator therapy. The study group included thirteen males and twelve females with ages ranging from 19 to 71 years. The overall approach was to place the patients first on the twice-daily preparation(Etheophyl®) for 28 days at 8 AM and 8 PM, and measure the pulmonary function and theophylline level on the 28th day. The patients were subsequently switched to the once-daily preparation(Uniphyll®) in the same daily dose at 8 PM on the 29th day and the same parameters were measured on the 56th day.

**Results :** The mean serum levels of theophylline were  $8.18 \pm 1.66$   $\mu\text{g/ml}$  in the Etheophyl®-treated period and  $8.00 \pm 1.75$   $\mu\text{g/ml}$  in the Uniphyll®-treated period. In addition, the FEV<sub>1</sub> showed  $71.40 \pm 7.48$  percent in the Etheophyl®-treated and  $69.18 \pm 9.00$  percent in the Uniphyll®-treated period. Thus there were no significant differences between the once-daily and twice-daily preparation.

---

Address for correspondence :

Yang Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School

634-18 Keum-Am Dong, Duckjin-Gu, Chonju, 561-712, Korea

Phone : 063-250-1660 Fax : 063-254-1609 E-mail : ryk@moak.chonbuk.ac.kr

**Conclusion :** The results indicated little clinical differences between the two medications. The two drugs are equally effective in controlling asthma over the four weeks of treatment. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 293-299)

**Key words :** Asthma, Theophylline, Dosing interval.

## 서 론

Theophylline은 천식 치료에 있어, 국내의 경우 일반적으로 널리 사용되고 있는 약물 중의 하나이지만 몇 가지의 단점이 있다. 그 중 중요한 것으로는 환자간 생체 이용율의 현저한 차이를 보일 수 있으며, 치료영역이 좁아 복용량의 변화나 theophylline 대사에 영향을 미치는 다른 약제와 병용시 혈청농도의 예상하지 못한 변화에 의해 독성증상이 나타나거나 약물효과를 나타내지 않는 경우가 발생할 수 있다는 점이다. 또한 하루에 두 번 복용하는 일상적인 방법은 환자의 순응도를 저하시킬 수 있다<sup>1-4</sup>. 그러나 최근 1일 1회 제형의 사용으로 환자의 순응도를 높게 할 수 있다. 이 제형들은 우수한 서방정 시스템으로 약물의 과량방출이 없고, 식사내용에 의한 영향을 거의 받지 않아 상대적으로 일정한 혈중농도를 유지하며 1일 1회 저녁에 복용하므로 환자의 순응도를 높일 수 있고, 특히 야간부터 이른 아침에 걸쳐 발생하는 천식 발작을 억제하는 장점이 있다고 알려져 있다<sup>5-10</sup>. 그러나 국내에서는 1일 1회 제형과 1일 2회 제형의 비교연구가 없으며 아직까지 1일 1회 제형의 사용이 보편화되지 않은 실정이다. 이에 저자들은 12시간 지속형 제형인 에테오펴(Etheophyl<sup>®</sup>)과 24시간 지속형 제형인 유니필(Uniphyll<sup>®</sup>)을 만성 천식환자에게 투여후 theophylline 혈청농도측정과 폐기능 검사를 시행하여 두 제형의 약효비교와 한국인에서도 1일 1회 제형의 사용이 보편화될 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

환자군은 전북대학교병원 호흡기내과에서 기관지 천

식으로 진단되어 6개월 이상 theophylline을 지속적으로 복용하고 있는 환자로 FEV<sub>1</sub>이 예측치의 60% 이상으로 비교적 안정적이며 간기능이나 신기능 등의 장애가 없는 25명을 대상으로 하였다. 천식 이외에 급성 또는 만성 호흡기 질환, 흡연, 관상동맥질환, 조절되지 않는 고혈압, theophylline 대사에 영향을 주는 약물을 복용하는 환자는 제외하였다. 모든 환자는 임상실험에 대한 자세한 설명을 듣고 동의서를 작성하였다. 기관지 천식의 진단은 병력상 간헐적인 발작적 호흡곤란이나 기침을 호소하는 환자에 대해, 청진상 천명음을 청진할 수 있으며  $\beta_2$ -agonist 흡입 후 시행한 FEV<sub>1</sub>이 15% 이상 상승하거나, methacholine bronchial provocation test상 PC<sub>20</sub> 값이 8 mg/ml 이하인 경우를 기관지 천식으로 진단하였다. 모든 환자에게 28일동안 에테오펴<sup>®</sup> 400 mg이나 200 mg을 하루 2회 오전 8시와 오후 8시에 분복하도록 하였으며, 28일째 오후 8시에 theophylline 혈청 농도와 폐기능 검사를 시행하고 29일째부터 동량의 유니필<sup>®</sup>을 오후 8시에 하루 1회 복용하도록 하였다. 58일째 오후 8시에 theophylline 혈청 농도와 폐기능 검사를 다시 시행하였다. 위 기간동안 대상 환자에게는 다른 약제의 사용이나 콜라, 사이다, 커피 등의 카페인 함유음식은 금하도록 하였으며, theophylline 대사에 영향을 미칠 수 있다고 판정되는 steroid<sup>11</sup>와 같은 약물은 투여하지 않았다. 또한 증상이 악화되는 경우에는 속효성  $\beta_2$ -agonist 만을 필요에 따라 흡입하도록 하였다. Theophylline 혈중 농도는 채취된 혈액을 3000rpm에서 15분간 원심 분리하여 혈청을 분리한 후, 2000  $\mu$ L를 Fluorescence polarization immunoassay를 이용하는 Stratus II immunoassay system(Baxter, USA)을 이용하여 측정하였다.

Table 1. Demographic of 25 patients

Patient No.	Age (yr)	Sex	Theophylline dose, mg	Serum level of theophylline, $\mu\text{g}/\text{m}\ell$		FEV <sub>1</sub> (% predicted)	
				Etheophyl®	Uniphyl®	Etheophyl®	Uniphyl®
1	56	F	400	5.75	5.6	85	84
2	48	M	400	8.68	8.57	63	55
3	70	M	400	9.16	10.37	76	63
4	52	F	200	6.01	8.42	64	80
5	45	M	400	7.01	NC	65	NC
6	67	F	200	8.83	8.75	72	78
7	59	M	400	9.5	9.6	65	67
8	45	F	200	10.2	9.6	78	65
9	48	M	400	8.6	9.1	68	70
10	36	M	400	8.2	NC	76	NC
11	65	F	200	7.2	6.8	66	60
12	45	F	400	8.2	NC	62	NC
13	56	M	400	8.8	8.2	75	74
14	66	F	200	6.5	6.3	62	60
15	19	F	400	9.2	8.7	68	62
16	47	M	400	7.6	7.5	85	82
17	71	M	400	5.6	5.3	61	58
18	55	F	400	8.6	9.3	79	85
19	57	F	400	8.9	9.1	75	76
20	35	M	400	7.6	7.3	80	76
21	71	M	400	7.6	6.2	62	58
22	36	F	400	12.2	10.2	72	68
23	48	M	400	7.6	7.8	68	69
24	29	F	200	5.8	3.65	79	65
25	49	M	400	10.2	9.7	68	67

Patient 5 had pneumonia, patient 10 and 12 used steroid due to aggravation of asthma.

NC : not checked.

폐기능 검사는 Sensor Medics 사의 model No. 2900 폐활량 검사기로 15분간 안정 상태에서 노력성 1초 호기량(FEV<sub>1</sub>), 노력성폐활량(FVC), 노력성 1초 호기량/노력성 폐활량(FEV<sub>1</sub>/FVC) 등을 측정하였다. 세 명의 환자에서 임상실험을 지속할 수 없었는데, 한 명의 남자 환자에서는 폐렴이 발병하였고 한 명의 남자 환자와 한 명의 여자 환자에서 증상의 악화로 스테로이드를 사용하였다.

통계 분석은 SPSS 프로그램(version 9.0)의

Wilcoxon's signed rank test를 이용하였다. p값이 0.05미만, 신뢰구간 95% 이상인 경우 통계적인 유의성이 있다고 판정하였다.

## 결 과

환자군의 남녀비는 남자 13명, 여자 12명으로 남자가 많았다. 연령 분포는 19세에서 71세로 다양하였으며, 10대 1명, 20대 1명, 30대 3명, 40대 8명, 50대

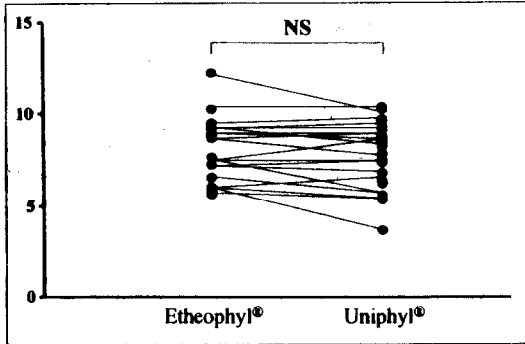


Fig. 1. There was no significant difference in the theophylline serum levels between the Etheophyl®-treated and the Uniphyl®-treated period.

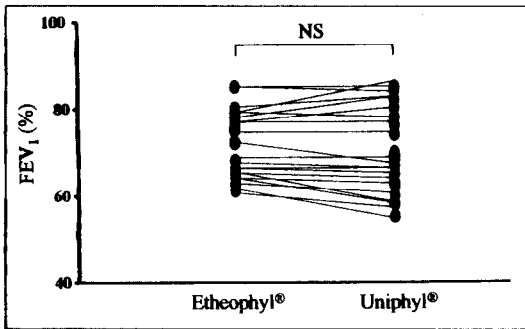


Fig. 2. There was no significant difference in the FEV<sub>1</sub> between the Etheophyl®-treated and the Uniphyl®-treated period.

6명, 60대 3명, 70대 3명이었다(Table 1). 모든 환자는 천식으로 6개월 이상의 치료를 받아왔으며 주로 theophylline과  $\beta_2$ -agonist를 사용하고 있었다. Theophylline 하루 용량은 19명이 400 mg이었고, 6명 외 환자는 200 mg을 투여하였다. 폐기능 검사와 혈청 theophylline 농도는 일중 변화에 의한 오류를 최소화하고 최저 혈청농도측정을 위해 가능한 오후 7시 경에 검사를 시행하였다.

평균 theophylline 혈청 농도는 에테오피® 투여기간에서  $8.18 \pm 1.66 \mu\text{g/ml}$ , 유니필® 투여기간에  $8.00 \pm 1.75 \mu\text{g/ml}$ 로, 유니필® 투여기간에서 낮은 농도를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다

(Fig. 1). 또한 폐기능 검사 결과 노력성 1초 호기량은 에테오피® 투여기간에서  $71.40 \pm 7.48\%$ , 유니필® 투여기간에서  $69.18 \pm 9.00\%$ 로 역시 유니필® 투여기간에서 낮은 경향을 보였으나 통계학적으로는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2).

## 고 찰

Theophylline의 기관지 확장효과는 혈청농도와 밀접하게 연관되어 있는데, 혈청농도  $4-5 \mu\text{g/ml}$ 에서도 효과가 있다는 보고<sup>12</sup>가 있으나,  $10 \mu\text{g/ml}$  내외에서 효과가 급증하여<sup>13</sup>,  $20 \mu\text{g/ml}$ 까지 혈청농도에 비례한다고 알려져 있다<sup>14</sup>. 부작용 또한 혈청농도와 비례하여  $15 \mu\text{g/ml}$  이하에서는 나타나지 않고<sup>15</sup>,  $20 \mu\text{g/ml}$ 를 초과하면 오심, 구토와 같은 미약한 소화기 부작용 외에도 저혈압, 심실 부정맥, 발작 등의 중독한 부작용을 초래할 수 있다고 보고되어 있다<sup>16</sup>. 따라서 theophylline 사용시에는 독성이 나타나지 않으면서 효과적인 기관지 확장기능을 나타내는 농도, 즉  $10-20 \mu\text{g/ml}$ 를 유지해야 한다. 최근까지 천식치료에서 보편적인 theophylline 투약방법은 12시간 지속형 제형을 하루에 두 번 동량을 복용하여 24시간 동안 일정한 혈청 농도를 유지하는 것이었다. 최근 서방형 제형의 기술적인 발달로 theophylline 사용에 있어서 많은 안정성과 효율성이 향상되었고, 24시간 지속형 제형도 임상에서 이용할 수 있게 되었다. 12시간 지속형 제형을 동일한 시간간격으로 동량을 투여하는 이유는 낮과 밤의 theophylline 요구량이 같으리라는 가정에 의한다. 그러나 이러한 이론적 가정은 낮 동안에 적절한 theophylline 농도를 유지하고도 천식증상이 밤에 더욱 악화되는 환자를 볼 때, 설득력이 없다고 볼 수 있다<sup>17</sup>. Barnes 등<sup>18</sup>은 야간천식을 저녁에 1일 1회 서방형 theophylline을 투여함으로써 효과적으로 예방할 수 있음을 보고하였고 여러 임상실험에서도 1일 1회 제형과 1일 2회 제형이 약동학적 특성에서는 큰 차이가 있지만 천식치료의 효과면에서는 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 알려졌다<sup>19-21</sup>. 그러나 현재

까지 Theo24®, Theodur®, Uniphyll® 등 1일 1회 요법으로 FDA 공인을 받았던 서방형 제형들도 24시간 동안 지속적으로 적정 혈청 농도를 유지하지 못하였으며, 1일 1회 요법으로는 적정 치료 농도유지에 불충분하다는 보고도 있다<sup>22-23</sup>. 그러나, 국내에서는 1일 1회 제형의 사용이 보편화되지 않았고 1일 2회 제형과의 비교연구가 없는 실정이다. 본 연구에서는 1일 1회 제형과 1일 2회 제형의 임상적 효과를 25명의 환자에서 비교하였다. 결과적으로 유니필® 투여기간과 기존의 에테오필® 투여기간을 비교할 때 통계적으로 유의한 차이가 없는 정도의 theophylline 혈청 농도와 노력성 1초 호기량을 보여줌으로써 천식치료에서 1일 1회 제형의 유니필® 사용의 객관적 근거로 제시될 수 있었다. 그러나 본 연구는 이중맹검(double-blind)이 아니었기 때문에 환자의 증상을 통계 처리하여 임상적 결과를 낼 수 없다는 단점이 있었다. 만약에 순응도 등을 평가하는 방법이 있었다면 유니필® 투여가 상대적으로 도움이 될 수 있다는 결론을 내릴 수도 있었을 것으로 생각된다. 환자들은 검사 동의서를 작성하고 나서 28일분의 유니필®을 무상으로 제공받을 수 있었으며, 새로운 신약을 복용하게 된다는 점과 하루에 1회 복용으로 기존의 2회 복용의 효과를 얻을 수 있다는 기대감을 갖게 되어, 선택바이어스(selection bias) 및 상기바이어스(recall bias)이 발생했을 수도 있다. 앞으로 이러한 문제를 배제하고, 국내에서도 1일 1회 제형의 보편화가 타당성을 얻기 위해서는 표본수를 늘릴 수 있는 다기관 연구와 1일 1회 제형군에 아침에 위약(placebo)을 투여하는 이중 맹검(double-blind)검사를 시행하므로써 여러 가지 바이어스를 배제한 자료를 얻을 수 있는 연구가 필요하리라 사료된다.

## 요 약

### 연구 배경 :

Theophylline은 천식 치료에 있어 효과적이고 쉽게 사용할 수 있는 약물 중의 하나이다. 그러나 치료영역

이 좁아 혈청농도의 적은 변화에도 독성증상이 나타나거나 약물효과를 나타내지 않는 경우가 발생할 수 있다. 또한 일상적인 1일 2회 제형은 1일 1회 제형에 비해 순응도를 낮은 단점이 있다. 저자들은 1일 2회 제형인 에테오필®과 1일 1회 제형인 유니필®을 천식 환자에게 투여 후 혈청 농도측정과 폐기능 검사를 시행하여 두 제형의 약효비교와 한국인에서도 1일 1회 제형의 사용이 보편화될 수 있는지에 대해 알아보고자 하였다.

### 방 법 :

28일동안 에테오필® 200mg 이나 400mg을 하루 2회 오전 8시와 오후 8시에 분복하도록 하였으며 28일째 오후 7시에 theophylline 혈청 농도와 폐기능 검사를 시행하고 29일째부터 동량의 유니필®을 오후 8시에 하루 1회 복용하도록 하였다. 56일째 오후 7시에 theophylline 혈청 농도와 폐기능 검사를 다시 시행하여 비교하였다.

### 결 과 :

Theophylline 혈청 농도는 에테오필® 투여기간에  $8.18 \pm 1.66 \mu\text{g/ml}$ , 유니필® 투여기간에서  $8.00 \pm 1.75 \mu\text{g/ml}$ 로 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다. 폐기능 검사에서 노력성 1초 호기량 역시, 에테오필® 투여기간에  $71.40 \pm 7.48\%$ , 유니필® 투여기간에는  $69.18 \pm 9.00\%$ 로 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다.

### 결 론 :

유니필® 투여기간과 기존의 에테오필® 투여기간을 비교할 때, 통계적으로 유의한 차이가 없는 정도의 theophylline 혈청 농도와 노력성 1초 호기량을 보여줌으로써 천식치료에서 1일 1회 제형의 유니필® 사용의 객관적 근거로 제시될 수 있었다.

## 참 고 문 헌

1. Eney RD, Goldstein EO. Compliance of chronic asthmatics with oral administration of theophylline as measured by serum and salivary level. Pe-

- diatics 1976;57:513-17.
2. Oglivie RI, Clinical pharmacokinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinetics* 1978;3:267-293.
3. French IW, Mildon CA. The pharmacokinetics of theophylline. *Curr Med Res Opin* 1979;6:3-13.
4. Alfredsson L, Bergman U, Eriksson R. Theophylline three times daily—when are the doses actually taken? Pharmacokinetic ideals versus clinical practice. *Eur J Respir Dis* 1982;63:234-38.
5. Williamx RL, Upton RA, Bostrom A. Relative bioavailability of two sustained-release theophylline formulations versus an immediate release preparation. *J Asthma* 1983;20:27-30.
6. Tinkelman DG, Vanderpool GE, Carroll MS, Page EG, Spangler DL. Compliance differences following administration of theophylline at six and 12-hour intervals *Ann Allergy* 1980;44:283-86.
7. Steenhoek A, Palmen FMLHG. Sustained-release theophylline preparations: a comparative study of 467 patients. *Respiration* 1984;45:1-15.
8. Kelly HW, Murphy S. Efficacy of a 12-hour sustained-release preparation in maintaining therapeutic serum theophylline levels in asthmatic children. *Pediatrics* 1980;66:97-102.
9. Anderson O, Nielson MK, Eriksen PB, Fenger M, Kundsén PJ. Absorption kinetics and steady-state plasma concentrations of theophylline following therapeutic doses of two sustained-release preparations. *J Pharm Sci* 1983;72:158-61.
10. Dahlqvist R, Billing B. Pharmacokinetic properties of a new sustained-release theophylline preparation. *Int J Clin Pharm Ther Tox* 1983;21:69-72.
11. LaForce CF, Szeffler SJ, Miller MF, Ebling W, Brenner M. Inhibition of methylprednisolone elimination in the presence of erythromycin therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:34-9.
12. Jenne JW, Wyze MS, Rood FS, MacDonald FM. Pharmacokinetics of theophylline. Application to adjustment of the clinical dose of aminophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:349-60.
13. Nicholson DP, Chick TW. A re-evaluation of parenteral aminophylline. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:241-7.
14. Levy G, Koysooko R. Pharmacokinetic analysis of the effect of theophylline on pulmonary function in asthmatic children. *J Pediatr* 1975;86:789-93.
15. Jacobs MH, Senior RM, Kessler G. Clinical experience with theophylline. Relationships between dosage, serum concentration, and toxicity. *JAMA* 1976;235:1983-6.
16. Hendeles L, Weinberger M, Bighley L. Absolute bioavailability of oral theophylline. *Am J Hosp Pharm* 1977;34:525-7.
17. D'Alonzo GE, Smolensky MH, Feldman S, Gianotti LA, Emerson MB, Staudinger H, et al. Twenty-four hour lung function in adult patients with asthma. Chronooptimized theophylline therapy once-daily dosing in the evening versus conventional twice-daily dosing. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:84-90.
18. Barnes PJ, Greening AP, Neville L, Timmers J, Poole GW. Single-dose slow-release aminophylline at night prevents nocturnal asthma. *Lancet* 1982;1:299-301.
19. Fradette M, Babich M, Friesen EG, Archibald JS, Babul N. Serum theophylline profile with once-daily theophylline(Uniphyll) following conversion from intravenous theophylline in adult asthmatic patients. *Clin Ther.* 1994;16:160-8.
20. Tang RB, Wu KG, Chao T, Chang YR, Hwang B. Evaluation of a once-a-day theophylline preparation in asthmatic children. *J Asthma.* 1992;

- 29:273-80.
21. Goldenheim PD, Schein LK. Chronotherapy of reversible airways disease with once-daily evening doses of a controlled-release theophylline preparation. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;618:490-503.
22. Karim A, Burns T, Janky D, Hurwitz A. Food-induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations. Part II. Importance of meal composition and dosing time relative to meal intake in assessing changes in absorption. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:642-7.
23. Milavetz G, Vaughan LM, Weinberger MM, Harris JB, Mullenix TA. Relationship between rate and extent of absorption of oral theophylline from Uniphyll brand of slow-release theophylline and resulting serum concentrations during multiple dosing. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:723-9.
24. Weinberger MM. Theophylline QID, TID, BID and now QD? A report on 24-hour dosing with slow-release theophylline formulations with emphasis on analyses of data used to obtain Food and Drug Administration approval for Theo-24. *Pharmacotherapy* 1984;4:181-98.
-