

만성폐쇄성폐질환 환자에서 Tiotropium 1일 1회, 1회 18 μ g 요법과 Ipratropium 1일 4회, 1회 40 μ g 요법의 치료효과 및 안전성 비교

가톨릭의대¹, 고려의대², 연세의대³, 경북의대⁴, 한양의대⁵, 경희의대⁶, 성균관의대⁷, 전북의대⁸, 서울의대⁹, 부산의대¹⁰, 연세원주의대¹¹, 중앙의대¹², 울산의대¹³, 충남의대¹⁴, 전남의대¹⁵, 국립의료원¹⁶

김승준¹, 김명숙¹, 이상학¹, 김영균¹, 문화식¹, 박성학¹, 이상엽², 인광호², 이창률³, 김영삼³, 김형중³, 안철민³, 김성규³, 김경록⁴, 차승익⁴, 정태훈⁴, 김미옥⁵, 박성수⁵, 최천웅⁵, 유지홍⁶, 강홍도⁶, 고원중⁷, 함형석⁷, 강은혜⁷, 권오정⁷, 이양덕⁸, 이흥범⁸, 이용철⁸, 이양근⁸, 신원혁⁹, 권성연⁹, 김우진⁹, 이철규⁹, 김영환⁹, 심영수⁹, 한성구⁹, 박혜경¹⁰, 김윤성¹⁰, 이민기¹⁰, 박순규¹⁰, 김미혜¹¹, 리원연¹¹, 용석중¹¹, 신계철¹¹, 최병휘¹², 오연목¹³, 임채만¹³, 이상도¹³, 김우성¹³, 김동순¹³, 정성수¹⁴, 김주옥¹⁴, 고영춘¹⁵, 김영철¹⁵, 유남수¹⁶

A Comparison of Tiotropium 18 μ g, Once Daily and Ipratropium 40 μ g, 4 Times Daily in a Double-Blind, Double-Dummy, Efficacy and Safety Study in Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Seung Joon Kim, MD.¹, Myung Sook Kim, MD.¹, Sang Haak Lee, MD.¹, Young Kyoon Kim, MD.¹, Hwa Sik Moon, MD.¹, Sung Hak Park, MD.¹, Sang Yeub Lee, MD.², Kwang Ho In, MD.², Chang Youl Lee, MD.³, Young Sam Kim, MD.³, Hyung Jung Kim, MD.³, Chul Min Ahn, MD.³, Sung Kyu Kim, MD.³, Kyung Rok Kim, MD.⁴, Seung Ick Cha, MD.⁴, Tae Hoon Jung, MD.⁴, Mi Ok Kim, MD.⁵, Sung Soo Park, MD.⁵, Cheon Woong Choi, MD.⁶, Jee Hong Yoo, MD.⁶, Hong Mo Kang, MD.⁶, Won Jung Koh, MD.⁷, Hyung Suk Ham, MD.⁷, Eun Hae Kang, MD.⁷, O Jung Kwon, MD.⁷, Yang Deok Lee, MD.⁸, Heung Bum Lee, MD.⁸, Yong Chul Lee, MD.⁸, Yang Keun Rhee, MD.⁸, Won Hyuk Shin, MD.⁹, Sung Yeon Kwon, MD.⁹, Woo Jin Kim, MD.⁹, Chul Gyu Yoo, MD.⁹, Young Whan Kim, MD.⁹, Young Soo Shim, MD.⁹, Sung Koo Han, MD.⁹, Hye Kyung Park, MD.¹⁰, Yun Seong Kim, MD.¹⁰, Min Ki Lee, MD.¹⁰, Soon Kew Park, MD.¹⁰, Mi Hye Kim, MD.¹¹, Won Yeon Lee, MD.¹¹, Suk Joong Yong, MD.¹¹, Kye Chul Shin, MD.¹¹, Byoung Whui Choi, MD.¹², Yeon Mok Oh, MD.¹³, Chae Man Lim, MD.¹³, Sang Do Lee, MD.¹³, Woo Sung Kim, MD.¹³, Dong Soon Kim, MD.¹³, Sung Soo Jung, MD.¹⁴, Ju Ock Kim, MD.¹⁴, Young Chun Ko, MD.¹⁵, Young Chul Kim, MD.¹⁵, Nam Soo Yoo, MD.¹⁶

Department of Internal Medicine, ¹Catholic University, ²Korea University, ³Yonsei University, ⁴Kyungpook University, ⁵Hanyang University, ⁶Kyung Hee University, ⁷Sungkyunkwan University, ⁸Chonbuk University, ⁹Seoul University, ¹⁰Pusan University, ¹¹Yonsei Wonju University, ¹²ChungAng University, ¹³Ulsan University, ¹⁴Chungnam University, ¹⁵Chonnam University, ¹⁶National Medical Center

Background : This study compared the bronchodilator efficacy and safety of tiotropium inhalation capsules (18 μ g once daily) with a ipratropium metered dose inhaler (2 puffs of 20 μ g q.i.d.) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Method : After the initial screening assessment and a two-week run-in period, patients received either tiotropium 18 μ g once daily or ipratropium 40 μ g four times daily over a period of 4 weeks in a double blind, double dummy, parallel group study. The outcome measures were the lung function, the daily records of the peak expiratory flow rate (PEFR), the patients' questionnaire, and the use of concomitant salbutamol. The forced expiratory volume in one second (FEV₁) and the forced vital capacity (FVC) were measured 5 minutes before inhalation, and 0.5, 1, 2 and 3 hours after inhaling the study drug on days 0, 14 and 28.

Result : In 16 centers, 134 patients with a mean (SD) age of 66 (7) years and a predicted FEV₁ of 42 (12)% were analyzed. The trough FEV₁ response was significantly higher in the tiotropium group than in the ipratropium group after a four-week treatment period. The weekly mean morning PEFR of the tiotropium group was consistently higher than that of the ipratropium group during the 4-week treatment period with differences ranging from 12.52 to 13.88 l/min, which were statistically significant. Tiotropium was well tolerated by the COPD patients during the 4-week treatment period and had a similar safety profile to ipratropium.

Conclusion : This study shows that tiotropium administrated once daily has a superior bronchodilator effect with a similar safety profile in treating COPD patients compared with ipratropium, inhaled four times daily.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 58: 498-506)

Key words : Tiotropium, Ipratropium, COPD, Efficacy, Safety

Address for correspondence : **Sung Hak Park, M.D.**
Department of Internal Medicine, Kangnam St.
Mary's Hospital, The Catholic University of Korea,
505 Banpo-dong, Seocho-gu, Seoul, 137-701, Korea
Phone : 02-590-1114 Fax : 02-599-3589
E-mail : cmcphsh@catholic.ac.kr
Received : Apr. 14. 2005
Accepted : May. 6. 2005

서론

수십 년 전까지도 COPD는 치료적인 면에서 상당히 제한되었으나 최근에는 여러 가지 약제 및 흡입제의 개발, 수술, 폐이식, 호흡재활치료 등 다양한 접근으로 치료할 수 있다. 하지만 아직까지 치료는 금연을

포함하여 주로 내과적인 경구용 약제나 흡입치료가 근간이 된다¹⁻³.

테오필린의 서방형제제의 도입, 흡입기구의 개발, 항콜린제와 속효성 및 지속성 베타2-항진제의 개발 및 병합요법 등 다양한 치료약제가 사용되며 좀더 효과적이고 간편하며 부작용이 적은 약물이 개발되고 있다^{4,7}.

COPD환자의 기도는 콜린성 작용이 항진되어 수축하는 기전이 중요하므로^{8,9} 흡입용 항콜린제를 이용한 치료가 효과적인 것으로 알려져 있어 전 세계적으로 치료지침에서 COPD환자의 1차 선택약제로 추천된다¹⁻³.

흡입용 항콜린제인 ipratropium은 기관지확장 효과가 우수하고 부작용이 적으며 장기간 사용하여도 약물내성이 발생하지 않아 COPD환자의 1차 치료약제로 지금까지 널리 사용되고 있다¹⁰. 하지만 ipratropium은 단기작용성 항콜린제로서 그 효과가 약 4내지 6시간 정도로 짧고 모든 무스카린수용체를 비선택적으로 차단하므로 M₂ 수용체를 차단하는 경우에는 paradoxical하게 기관지수축을 유발할 수도 있는 단점을 가지고 있다.

Tiotropium은 quaternary ammonium compound로서 ipratropium과 구조적으로는 유사하지만 시험관내에서 독특하게 M₂ 수용체보다는 M₃와 M₁ 수용체에 선택적으로 작용하는 특징을 가졌으며 M₃와 M₁ 수용체에서도 ipratropium보다 100배 정도 천천히 유리하는 특징을 보여 그 효과가 장시간동안 유지되는 장점을 가지고 있다¹¹⁻¹⁵.

본 임상시험은 COPD를 가진 성인 환자를 대상으로 tiotropium 18 μ g 1일 1회 투여와 ipratropium 40 μ g 1일 4회 투여의 기관지확장 효과 및 안전성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 7월부터 2003년 3월까지 16개 기관의 병원에서 40세 이상의 안정적인 기도폐쇄를 보이는 COPD 환자로서, FEV₁이 추정 정상치의 65% 이하, FVC가 70% 이하이며 10갑년 이상의 흡연력을 가진 환자를

대상으로 하였다. 본 시험은 각 기관의 임상시험심의 위원회에서 심의되고 승인된 후 시작되었으며 모든 환자는 설명서를 통해 임상시험과 관련된 모든 정보를 제공 받고 자발적으로 임상시험에 참여하였다.

간장애 환자 (AST, ALT> 정상치 상한의 2배, 빌리루빈> 정상치 상한의 1.5배) 및 신장애 환자 (혈청 크레아티닌> 정상치 상한의 125%), 최근 1년 이내 심근경색이 있었던 환자, 최근 3년 이내 심부전이나 약물요법이 필요한 심장 부정맥을 가졌던 환자, 산소요법을 사용하는 환자, 활동성 결핵 환자, 최근 5년 이내 암 기왕력이 있던 환자, 낭포성섬유증 또는 기관지확장증 환자, 폐절제술 또는 개흉술 (pulmonary resection)을 했던 환자, 최근 6주간 또는 2주간의 준비기간 (run-in period)동안 상기도 감염이 있었던 환자, 항콜린성 약물, lactose 또는 흡입캡셀 및 에어로솔 성분에 과민증이 있는 환자, 전립선 비대증 환자, 혈우각 녹내장 환자, cromolyn sodium이나 nedocromil sodium으로 치료 받고 있던 환자, 항히스타민제로 치료받고 있던 환자, 경구용 스테로이드를 불규칙적으로 투여 받고 있거나 일정한 용량을 6주미만으로 투여 받고 있던 환자, 매일 prednisolone 10mg 또는 격일로 prednisolone 20mg이상의 용량으로 투여 받고 있던 환자, 임신부, 수유부 또는 적절한 피임을 하고 있지 않은 가임여성, 천식, 알레르기성 비염, 아토피 또는 혈중 총 호산구수 > 400/ μ l 이상 (남성), 320/ μ l 이상 (여성)의 기왕력을 가졌던 환자, 알코올 남용 또는 약물 남용 환자, 본 임상시험에 참여하기 1개월 전 다른 임상시험에 참여한 경험이 있는 환자는 제외하였으며 흡입용 스테로이드 제제를 쓰던 환자는 시험기간 동안 용량변화 없이 사용하도록 하였다.

2. 연구 방법

시험기간은 총 6주로서 2주간의 준비기간과 4주간의 치료기간으로 구성되었다. 선별방문 (방문1)에서 적합하다고 판단된 환자는 2주간의 준비기간을 가지도록 하였는데 이 준비기간 동안 환자들은 규칙적으로 사용하던 테오필린이나 ipratropium과 같은 기관지확장제는 계속 사용하도록 하였고 또한 보조치료약

으로 살부타몰을 제공하여 필요시마다 흡입할 수 있도록 하였다. 다른 흡입용 기관지확장제를 사용하던 피험자는 ipratropium과 살부타몰 (필요시 사용)로 바꾸어 사용하도록 하였다. 이 준비기간은 필요에 따라 25일까지 연장할 수 있도록 하였다.

초기 선별방문 (방문1) 후 2주간의 준비기간을 거친 환자가 모든 선정기준 및 제외기준을 만족할 경우 방문2에서 무작위배정을 실시하여 1일 1회 tiotropium 또는 1일 4회 ipratropium을 투여 받았다.

Tiotropium 흡입캡셀을 사용한 군은 치료기간동안 1일 1회 핸드헬러로 환자가 스스로 매일 오전 8시에서 10시 사이에 같은 시간에 흡입하였으며 위약으로 에어로솔을 같이 사용하였다. Ipratropium을 사용한 군은 1일 4회 2 퍼프 (puff)씩 매일 오전 8시에서 10시 사이에 동일한 시간에 시작하고 다음은 점심, 저녁, 취침 시 흡입하였으며 위약으로 흡입캡셀을 같이 사용하였다.

환자들은 2주 마다 시험기관을 방문하여 폐기능검사 및 기타 시험계획서에 명시된 항목을 실시하였고, 폐기능검사는 방문2 (무작위배정방문)와 치료 14일후 (방문3) 및 치료 종료 시 (방문4)에 투약 5분 전 및 투약 후 30분, 60분, 120분, 180분에 실시하였다.

주요유효성 변수는 trough FEV₁ 반응으로 하였는데 이는 baseline FEV₁에 대하여 치료 4주 후의 FEV₁의 차이로 정의하였다. 보조유효성 변수는 trough FVC 반응, 매 폐기능 검사일에 시험약 흡입 후 3시간 동안 FEV₁ AUC₍₀₋₃₎ 반응 및 FVC AUC₍₀₋₃₎ 반응, 기상시와 취침시의 최대호기유속 (PEFR), 환자평가 설문조사¹⁶와 보조치료 약물 (살부타몰)의 사용량으로 하였다. 환자평가 설문조사는 7개 항목, 즉 기침의 빈도 및 중증도, 흉부 불편감, 호흡곤란, 추가적 기관지확장제의 필요성, 담배출 용이성, 전반적인 평가로 하였으며 각 항목별로 중증도에 따라서 증상이 없는 경우를 0점으로 하였고 가장 심한 경우를 6점으로 하여 체크하도록 하였다. PEFR 측정 및 보조치료약물 (살부타몰)의 사용량은 환자가 일일기록카드에 기록한 데이터를 분석하였다. 안전성 결과변수는 모든 이상 반응, 임상실험실적 검사치, 생명징후 (맥박 및 혈압), 심전도, 신체검사 소견으로 하였으며, 생명징후는 폐

기능검사와 같이 측정하였고, 이상반응은 준비기간 및 치료기간에 걸쳐 관찰 기록하였다.

3. 통계처리

모든 유효성 변수에 대한 분석은 치료군과 시험기관을 모수인자로 하고 각 유효성 평가변수의 baseline을 공변량으로 한 공분산 분석을 실시하였다. 치료군과 시험기관간의 상호작용항에 대한 검정은 주요유효성 변수에 대해서만 실시하였다. 환자설문조사는 독립변수를 치료군으로 한 proportional odds model을 이용하여 분석하였다.

결 과

1. 대상의 특성

16개 시험기관에서 총 178명의 피험자가 본 임상시험에 참여하여 선별검사를 받았으며, 이 중 시험에 적합한 것으로 결정된 141명이 tiotropium군 (72명) 또는 ipratropium군 (69명)으로 무작위배정을 받았다. 약물을 투여한 141명 중 134명에서 유효성 평가를 분석할 수 있었고, 124명이 4주간의 예정된 치료기간 동안 약물을 복용하고 계획된 시험을 종료하였다. 두 군간의 조기종료 비율은 거의 유사하였다(Table 1). 분석에 포함된 환자 134명의 대부분이 남자였으며 그 이외에 연령, 신장, 체중, COPD 유병기간, 흡연력, FEV₁, FEV₁/FVC, 시험 전 사용한 호흡기계 병용약물 등에서 두 군은 유사한 양상을 보였다(Table 2).

2. Trough FEV₁과 trough FVC 반응

주요 유효성 변수인 trough FEV₁ 반응의 분석결과 치료 4주후에 tiotropium군의 효과가 ipratropium군의 효과보다 유의하게 높게 나타났으며 baseline으로부터 보정평균 변화차이는 0.085 L (95% CI: 0.032L, 0.138L, p=0.002)이었다. 특히 시간경과에 따라서 증가하는 추세를 보임으로써 치료기간에 따라 기저폐활량이 호전되고 있음을 보여주었다. Trough FVC 반응은 두 군

Table 1. Patients randomized and the reason for withdrawal from the tiotropium and ipratropium groups

| | Tiotropium | Ipratropium |
|---|------------|-------------|
| Randomized | 72 (100.0) | 69 (100.0) |
| Efficacy population | | |
| No | 6 (8.3) | 1 (1.4) |
| Yes | 66 (91.7) | 68 (98.6) |
| Completed trial | 63 (87.5) | 61 (88.4) |
| Withdrawn | 9 (12.5) | 8 (11.6) |
| Withdrawn due to adverse events | 2 (2.8) | 3 (4.3) |
| Worsening of disease under study | 0 (0.0) | 1 (1.4) |
| Worsening of other pre-existing disease | 0 (0.0) | 1 (1.4) |
| Other adverse event | 2 (2.8) | 1 (1.4) |
| Withdrawn for other reason | 6 (8.3) | 5 (7.2) |
| Non compliant with protocol | 5 (6.9) | 4 (5.8) |
| Lost to follow-up | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Consent withdrawn | 1 (1.4) | 1 (1.4) |
| Other | 1 (1.4) | 0 (0.0) |

Data are presented as n (%).

Table 2. Demographic data and previous respiratory medication use on the prestudy for the tiotropium and ipratropium groups

| | Tiotropium | Ipratropium |
|---|---------------|---------------|
| Subject (n) | 66 | 68 |
| Age (years) | 65.3 ± 8.0 | 67.2 ± 6.2 |
| Sex (M/F) | 65/1 | 68/0 |
| Height (cm) | 166.0 ± 5.7 | 164.6 ± 6.4 |
| Weight (kg) | 59.4 ± 8.1 | 56.8 ± 10.5 |
| COPD duration (years) | 6.3 ± 5.1 | 6.1 ± 4.8 |
| Smoking (pack-years) | 46.7 ± 21.7 | 42.9 ± 20.7 |
| Ex-Smoker | 40 (60.6) | 50 (73.5) |
| Current Smoker | 26 (39.4) | 18 (26.5) |
| FEV ₁ (l) | 1.11 ± 0.36 | 1.09 ± 0.34 |
| FEV ₁ % pred | 41.38 ± 11.51 | 42.64 ± 12.26 |
| FVC (l) | 2.70 ± 0.65 | 2.63 ± 0.71 |
| FEV ₁ /FVC (%) | 41.86 ± 10.58 | 42.05 ± 8.98 |
| Respiratory medication use n (%) | | |
| Glucocorticoids (inhaled) | 5 (7.6) | 2 (2.9) |
| Glucocorticoids (oral) | 1 (1.5) | 3 (4.4) |
| Anticholinergics (inhaled) –short acting | 29 (43.9) | 36 (52.9) |
| Beta adrenergics (inhaled) –short acting | 19 (28.8) | 28 (41.2) |
| Theophyllines | 43 (65.2) | 48 (70.6) |

The data is presented as mean ± SD or n (%). COPD: chronic obstructive pulmonary disease; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity; % pred: percentage of the predicted value.

간의 유의한 차이가 없었으나 tiotropium군이 ipratropium 군보다 높은 경향을 보였다(Fig. 1).

3. FEV₁ AUC_(0-3h)와 FVC AUC_(0-3h) 반응

보조 유효성 변수인 FEV₁ AUC_(0-3h)와 FVC AUC

(0-3h) 반응을 분석한 결과 양 군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다(Fig. 2). 하지만 방문일 3 시간 동안의 측정에서 단기 작용성인 ipratropium군에서는 작용발현 시간이 짧아 신속하게 증가를 보이고 흡입 2시간 후부터는 서서히 감소하는 경향을 보이거나 장기 작용성인 tiotropium군은 3시간동안 효과가

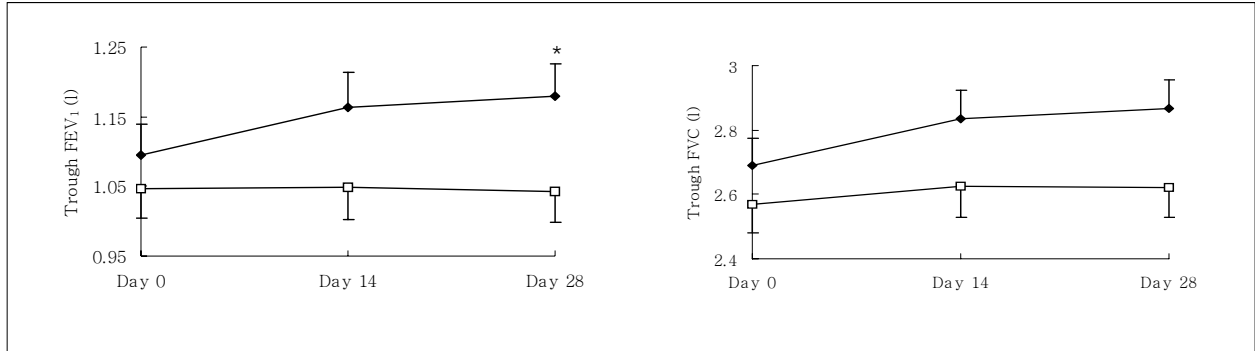


Figure 1. Mean change (Δ) in trough forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced vital capacity (FVC) following inhalation of tiotropium (◆) or ipratropium (□) at day 14 and day 28 (**p* = 0.002).

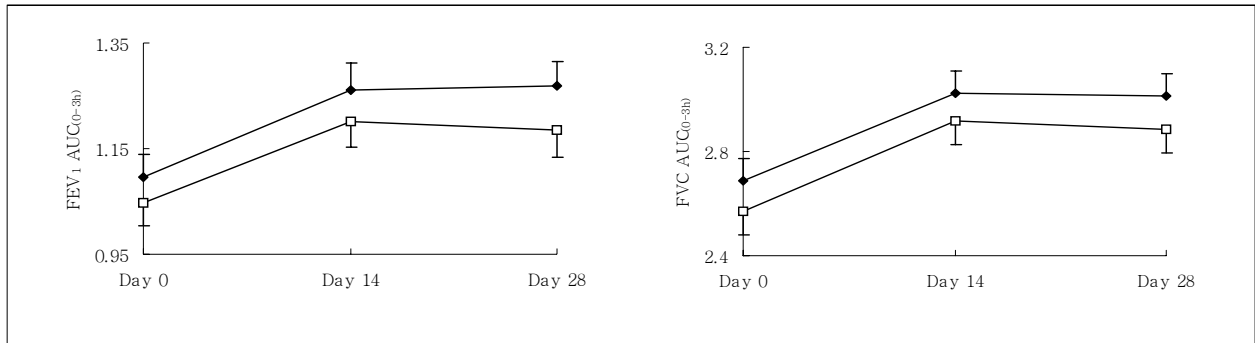


Figure 2. Mean change (Δ) in FEV₁ AUC_(0-3h) and FVC AUC_(0-3h) following inhalation of tiotropium (◆) or ipratropium (□) at day 14 and day 28.

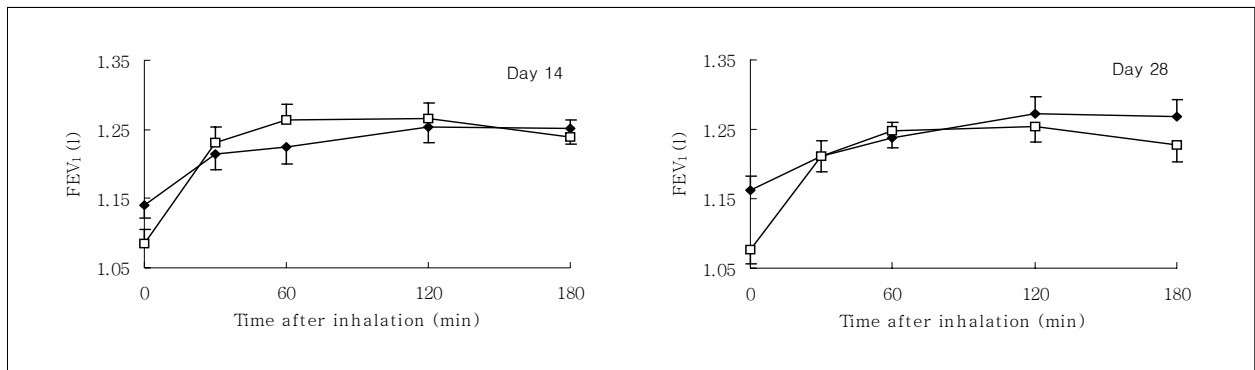


Figure 3. Mean forced expiratory volume in one second (FEV₁) before and during the 3 hr following inhalation of tiotropium (◆) or ipratropium (□) at day 14 and day 28.

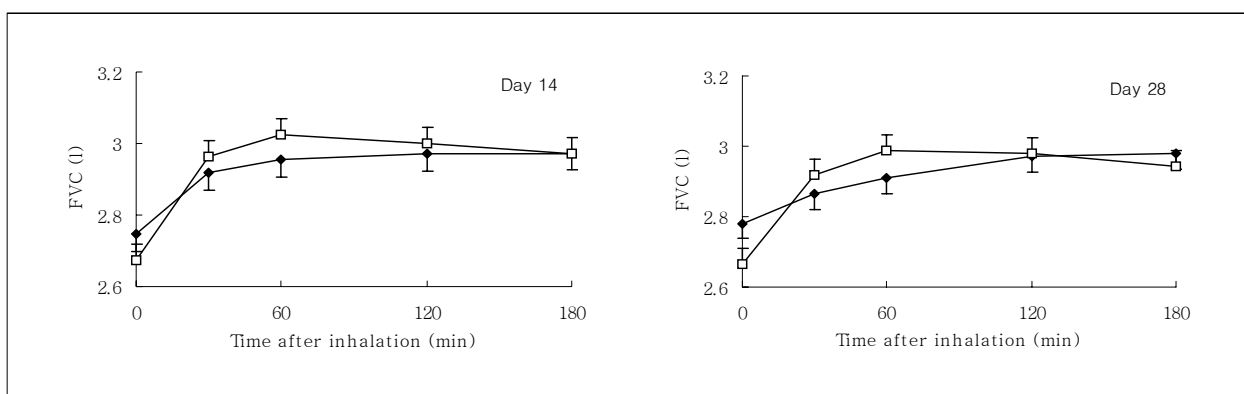


Figure 4. Mean forced vital capacity (FVC) before and during the 3 hr following inhalation of tiotropium (◆) or ipratropium (□) at day 14 and day 28.

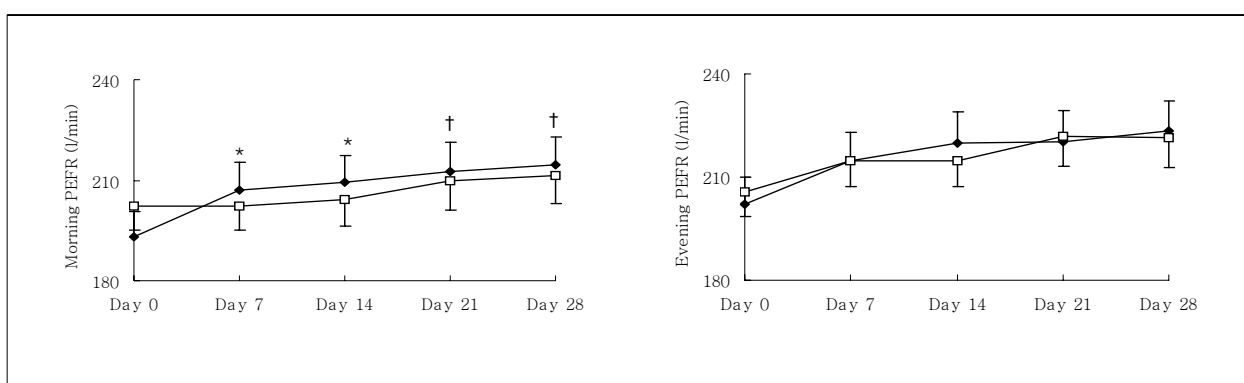


Figure 5. Mean change (Δ) in morning and evening peak expiratory flow rate (PEFR) following inhalation of tiotropium (◆) or ipratropium (□) throughout 28 day trials (* $p < 0.01$, † $p < 0.05$).

Table 3. Patient's evaluation questionnaire score of the tiotropium and ipratropium groups

| | Item | Tiotropium | Ipratropium |
|--------|-----------------------------|---------------|---------------|
| Day 14 | Frequency of cough episodes | 0.870 ± 0.104 | 0.852 ± 0.102 |
| | Severity of cough episodes | 0.705 ± 0.094 | 0.864 ± 0.092 |
| | Chest discomfort | 0.920 ± 0.091 | 0.913 ± 0.089 |
| | Difficulty of breathing | 1.294 ± 0.087 | 1.423 ± 0.084 |
| | Need of PRN bronchodilator | 1.056 ± 0.105 | 1.285 ± 0.103 |
| | Ease in bring up sputum | 3.310 ± 0.134 | 3.371 ± 0.129 |
| | Global evaluation | 2.862 ± 0.121 | 3.235 ± 0.120 |
| Day 28 | Frequency of cough episodes | 0.823 ± 0.119 | 0.932 ± 0.116 |
| | Severity of cough episodes | 0.764 ± 0.104 | 0.952 ± 0.101 |
| | Chest discomfort | 0.703 ± 0.090 | 0.747 ± 0.088 |
| | Difficulty of breathing | 1.234 ± 0.088 | 1.332 ± 0.086 |
| | Need of PRN bronchodilator | 1.039 ± 0.101 | 1.215 ± 0.100 |
| | Ease in bring up sputum | 3.049 ± 0.152 | 2.979 ± 0.146 |
| | Global evaluation | 2.542 ± 0.135 | 2.696 ± 0.134 |

Data are presented as mean ± SE. There were no statistically significant differences between the two groups.

Table 4. Mean doses of supplemental salbutamol per day during tiotropium and ipratropium treatment

| Amount of salbutamol therapy | | Tiotropium | Ipratropium |
|------------------------------|-----------|---------------|---------------|
| Week 1 | Night | 0.602 ± 0.127 | 0.928 ± 0.119 |
| | Day | 2.044 ± 0.229 | 2.110 ± 0.216 |
| | Total day | 2.737 ± 0.304 | 2.975 ± 0.288 |
| Week 2 | Night | 0.635 ± 0.145 | 0.896 ± 0.136 |
| | Day | 1.897 ± 0.255 | 1.939 ± 0.241 |
| | Total day | 2.671 ± 0.366 | 2.749 ± 0.347 |
| Week 3 | Night | 0.614 ± 0.139 | 0.814 ± 0.130 |
| | Day | 1.818 ± 0.225 | 1.933 ± 0.213 |
| | Total day | 2.505 ± 0.316 | 2.699 ± 0.300 |
| Week 4 | Night | 0.589 ± 0.139 | 0.817 ± 0.130 |
| | Day | 1.715 ± 0.225 | 1.920 ± 0.213 |
| | Total day | 2.370 ± 0.315 | 2.698 ± 0.298 |

Data are presented as mean ± SE. There were no statistically significant differences between the two groups.

유지되는 것을 알 수 있었다(Fig. 3, 4).

고 찰

4. PEFR 변화, 환자평가 설문조사, 보조치료제 살부타몰 사용

아침 흡입 전 측정된 PEFR은 지속적으로 tiotropium군의 평균유속이 통계적으로 유의하게 높게 나타났다(차이: 12.52-13.88 l/min). 취침 전 PEFR은 양 군간에 통계적으로 유의하지는 않았다(Fig. 5). 환자평가 설문조사결과와 보조치료제 살부타몰의 사용량은 tiotropium군과 ipratropium군 간에 유의한 차이를 보이지는 않았다(Table 3, 4).

5. 안전성 평가

투약기간 중 모든 이상반응은 tiotropium군에서 15명 (20.8%), ipratropium군에서 20명 (29.0%) 발생하였으나 연구자가 시험약과의 연관성이 있다고 판단한 이상반응은 tiotropium군에서는 2명 (2.8%)에서 6건이 발생하였고(심계항진, 눈물 증가, 오심, 흉부 압박감, 후각착오, 불면증), ipratropium군에서는 3명 (4.3%)에서 6건이 발생하였다(구강건조, 체중증가, 다음다갈증, 빈뇨, 기침, 시야장애).

기관지확장제는 COPD환자의 기본적인 치료제로서 작용기전, 투여방법, 투여횟수, 작용시간, 작용기간, 증상호전정도, 부작용 등에 따라 여러 종류로 나눌 수 있다. 흡입용 제제는 표적장기인 기관지에 직접 작용하여 기관지확장 효과가 우수할 뿐만 아니라 내약성도 좋아서 일반적으로 많이 선호되고 있으며 그중에서도 흡입용 항콜린제는 COPD환자에서의 1차 치료약제로 알려져 있다.

지금까지 COPD의 치료에 사용하고 있는 흡입용 항콜린제인 ipratropium은 단기작용성 제제로서 하루 4번씩 투여해야 효과가 유지되는 단점이 있어 이에 상응하는 약물학적 특성을 가지면서 오랫동안 효과가 지속되는 약물의 필요성이 대두되었다.

Tiotropium은 최근 새로 개발된 흡입용 항콜린제로서 M₃ 무스카린수용체를 지속적으로 길항하는 작용으로 하루 한번 사용으로 그 효과가 24시간동안 유지되는 것으로 알려져 있다. 뿐만 아니라 장기간 사용시에도 다른 흡입용 항콜린제와 마찬가지로 약물내성이 발생하지 않는 장점이 있는 것으로 알려져 있다.

Donohue 등¹⁷은 지속성 베타2-항진제인 salmeterol과 tiotropium의 효과를 비교한 연구에서, 6개월 동안

장기간 사용하였을 때 tiotropium 사용군은 기관지확장 효과가 오랫동안 유지되는 반면, salmeterol 사용군은 초기에 보였던 기관지확장 효과가 후에 점차로 감소하는 결과를 보였다. 이는 이전 연구에서¹⁸⁻¹⁹ 베타2-항진제는 장기간 사용하는 경우에 약물내성이 발생하기 때문이라고 하였다. 따라서 장기간 약제를 사용해야 하는 COPD환자에서는 베타2-항진제보다 tiotropium이 더욱 우수한 적응증이 될 수 있다고 하였다.

Ipratropium과 tiotropium의 효과를 비교한 몇몇 연구들은 본 연구에서 보인 결과와 약간의 차이를 보였다. Vincken 등²⁰은 ipratropium과 tiotropium의 효과를 1년 동안 비교하였는데, tiotropium군에서 FEV₁, PEFR 등의 폐기능검사상의 호전을 보일 뿐만 아니라 살부타몰 사용횟수, 환자의 주관적인 증상의 호전, COPD 급성악화빈도, 급성악화의 첫 발현기간 및 첫 입원하기까지 기간 등도 유의한 호전을 보였다고 하였다. 본 연구에서는 폐기능 검사상 trough FEV₁과 morning PEFR이 통계적으로 유의하게 tiotropium군이 ipratropium군보다 향상되었으나 이러한 유의한 폐기능의 호전을 보인 것에 비해 기침의 빈도 및 중증도, 흉부 불편감, 호흡곤란, 추가적 기관지확장제의 필요성, 담배출 용이성, 전반적인 평가 등 7개 항목으로 조사한 환자평가 설문조사 및 살부타몰 사용량에서 tiotropium군이 개선된 경향을 보였으나 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이는 아마도 Vincken 등²⁰의 연구에서는 본 연구보다 피험자수가 많았고 본 연구에서 치료기간이 4주인데 반해 연구기간도 1년으로 길었기 때문에 유의한 결과가 나왔을 것으로 생각한다.

Noord 등²¹은 흡입제 사용 후 6시간까지 폐기능을 비교하였는데 양군에서 모두 초기에는 빠른 폐기능의 호전을 보였지만 2시간이후부터는 유의하게 tiotropium군이 폐기능의 호전을 나타냈다. 본 연구에서는 흡입제 사용 후 3시간까지 폐기능을 측정하였는데 3시간이 가까워질수록 tiotropium군에서의 폐기능이 ipratropium군보다 증가하는 경향을 보였으며 이후에 폐기능을 측정하였으면 Noord 등²¹의 결과와 마찬가지로 유의한 폐기능의 호전을 나타냈을 것으로 생각된다. 이는 tiotropium의 작용시간이 ipratropium보다 길기 때문에 나타나는 현상으로 보이며 특히 아침 흡입 전

에 측정된 tiotropium군의 PEFR이 유의하게 높게 나타나는 것은 tiotropium군의 작용지속시간이 적어도 24시간 동안 유지되는 것으로 생각할 수 있다.

Vincken 등²⁰은 tiotropium군에서 ipratropium군보다 구강건조가 좀 더 높은 빈도로 나타났다고 하였으나 본 연구에서는 약제와 관련된 부작용은 tiotropium군과 ipratropium군 간에 차이가 없었으며 기존연구결과와 유사한 안전성을 보여주었다.

결론적으로 이상의 결과들로부터 1일 1회 흡입용 항콜린제인 tiotropium이 1일 4회 흡입용제제인 ipratropium에 비해 COPD환자를 치료하는데 더 우수한 기관지확장 반응을 보여주었고 4주 치료기간 동안 좋은 내약성과 함께, ipratropium과 유사한 안전성을 나타냈다.

요 약

연구배경 :

본 연구는 COPD환자를 대상으로 기관지확장제인 tiotropium 1일 1회, 1회 1캡셀 18 μ g과 ipratropium 1일 4회, 1회 2퍼프(퍼프당 20 μ g)의 유효성 및 안전성을 비교 평가하고자 하였다.

방 법 :

초기 선별방문 후, 환자는 2주간의 관찰기간에 들어갔으며, 이 기간을 마친 환자는 이중맹검, 무작위배정 하에 위약과 함께 1일 1회 tiotropium 또는 1일 4회 ipratropium을 투여 받았다. 유효성평가는 폐기능검사, 일중 PEFR측정, 환자평가 설문조사, 보조치료약물(살부타몰) 사용량으로 하였다. 폐기능검사는 치료 시작 시(0일), 치료 14일후와 치료종료 시(28일)에 하였는데, 이때 투약 5분 전, 투약 후 30분, 60분, 120분 및 180분에 시행하였다.

결 과 :

16개 기관에서 134명의 환자가 분석되었다. 환자의 평균(표준편차) 나이는 66(7)세이었고 FEV₁은 예측치의 42(12)%였다. 4주 치료 후 trough FEV₁ 반응은 ipratropium군에 비해 tiotropium군에서 유의하게 높았으며 PEFR경우에도 4주 동안 지속적으로 아침 흡입 전 측정된 PEFR이 tiotropium군에서 높게 나타났다

(차이: 12.52-13.88 l/min). 4주 치료 기간동안 tiotropium은 좋은 내약성과 함께, ipratropium과 유사한 안전성을 나타냈다.

결 론 :

1일 1회 흡입용 항콜린제제인 tiotropium이 1일 4회 흡입용제제인 ipratropium에 비해 COPD환자를 치료하는데 더 우수한 기관지확장 반응을 보여주었고 안전성에서는 유사하였다.

참 고 문 헌

1. American Thoracic Society Statement. *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-S120.
2. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. *Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (executive summary)*. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2001.
4. Matera MG, Cazzola M, Vinciguerra A, di Perna F, Calderaro F, Caputi M, et al. *A comparison of the bronchodilating effects of salmeterol, salbutamol and ipratropium bromide in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Pulm Pharmacol* 1995;8:267-71.
5. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. *Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD*. *Chest* 1999;115:957-65.
6. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, et al. *Use of a long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1087-92.
7. LeDoux EJ, Morris JF, Temple WP, Duncan C. *Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled metaproterenol in COPD*. *Chest* 1989;95:1013-6.
8. Gross NJ, Skorodin MS. *Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema*. *N Engl J Med* 1984;311:421-5.
9. Gross NJ, Skorodin MS. *Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators*. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:

- 856-70.
10. Gross NJ. *Ipratropium bromide*. *N Engl J Med* 1988;319:486-94.
11. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ, Wald FD, Cornelissen PJ. *Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Eur Respir J* 1995;8:1506-13.
12. Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JC, Haddad EB, O'Connor B. *Tiotropium bromide (Ba 679 Br), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease*. *Life Sci* 1995;56:853-9.
13. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. *Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease*. *Life Sci* 1999;64:457-64.
14. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. *Long-acting bronchodilation with once daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable COPD*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-42.
15. Casaburi R, Briggs DD Jr, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ Jr. *The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial*. *Chest* 2000;118:1294-302.
16. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW. *A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease*. *Thorax* 1987;42:773-8.
17. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED, Langley SJ, Lee A, Witek TJ Jr, et al. *A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol*. *Chest* 2002;122:47-55.
18. Bhagat R, Kalra S, Swystun VA, Cockcroft DW. *Rapid onset of tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol*. *Chest* 1995;108:1235-9.
19. Giannini D, di Franco A, Bacci E, Dente FL, Bartoli ML, Vagaggini B, et al. *Tolerance to the protective effect of salmeterol on allergen challenge can be partially restored by the withdrawal of salmeterol regular treatment*. *Chest* 2001;119:1671-5.
20. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. *Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium*. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
21. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. *A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of COPD*. *Thorax* 2000;55:289-94.