

소아 호흡기 환자에서 경구 투여된 Formoterol이 Theophylline의 혈중농도에 미치는 영향의 연구

장진경^a · 정낙균^b · 이숙향^a · 조혜경^c

^a숙명여자대학교 임상약학대학원, ^b가톨릭대학교 의과대학 소아과, ^c이화여자대학교 약학대학

Effect of Formoterol on the Plasma Levels of Theophylline after the Oral Administration to the Children with Respiratory Diseases

Jin Kyung Jang^a, Nak Gyun Jung^b, Sook Hyang Lee^a, and Hea Kyoung Cho^c

^aGraduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University

^bDepartment of Pediatrics, College of Medicine, Catholic University of Korea

^cSchool of Pharmacy, Ewha Women's University

Theophylline and β -adrenergic agonists are frequently used together in patients with respiratory diseases. However the clinical impact of β -adrenergic agonists on the blood concentration of theophylline is not fully evaluated. Formoterol, a newly available oral β_2 -adrenergic agonist is frequently used in pediatric respiratory patients. The objective of this study was to investigate the effect of oral formoterol on theophylline's blood concentration. Randomized prospective study was conducted. Twenty-four children were enrolled on the study. Their age ranged 2 to 73 months (mean 35.8 months). Theophylline group (12 patients) received 10 mg/kg/day of theophylline orally. Theophylline/formoterol group (12 patients) received 10 mg/kg/day of theophylline and 4 μ g/kg/day of formoterol orally. All medications were administered at least for 5 days starting on admission day. Theophylline's trough concentrations were obtained on days 3 and day 5. Pulse rates were recorded before the study medications were given on admission, and days 3 and day 5. Statistical significance was calculated by two-tailed Student's t-test. Theophylline's levels in children given theophylline and formoterol together were lower than those given theophylline alone (6.38 \pm 0.90 μ g/ml vs 7.43 \pm 0.77 μ g/ml on day 3 ($p < 0.05$), 5.62 \pm 0.56 μ g/ml vs. 6.78 \pm 0.61 μ g/ml on day 5 ($p < 0.05$)). In both groups, theophylline's trough concentration on day 5 were lower than day 3. There was no significant side effects in both groups. In conclusion, the new β_2 selective adrenergic agonist formoterol reduced serum theophylline levels in children with respiratory diseases. Further investigation is needed to clarify the long term effect of this drug interaction.

□ Key words – Theophylline, Formoterol, Pharmacokinetics, Drug interaction

Theophylline은 xanthine계 기관지 확장제로서 천식, 만성 폐색성 호흡기질환, 성인 호흡부전 증후군, 신생아 무호흡증 등 다양한 호흡기 질환 치료에 유용한 약물이다. 그러나, 이 약은 유효치료 혈중농도의 범위가 좁으므로 타 약제와의 병용시 약물상호작용에 주의가 필요하다.¹⁾ 투여된 theophylline의 80-90%는 간의 cytochrome P450에서 대사되며 cimetidine, ciprofloxacin, erythromycin, phenobarbital, phenytoin, propra-

nolol, rifampin 등 간의 cytochrome P450에 영향을 미치는 약물의 병용 투여시 theophylline의 clearance가 변화되어 효과와 안전성에 유의한 문제가 발생할 수 있음이 보고되어 있다.²⁾

β -adrenergic agonists는 교감신경을 자극하여 기관지 평활근을 이완하는 약물로서 주사, 경구, 흡입 등의 방법으로 성인과 소아의 호흡기질환에 광범위하게 사용되고있다. β -agonist에 의한 기관지확장은 theophylline과 서로 상승적 효과가 있으므로 임상에서 흔히 같이 처방되고 있는데, 이들 약물간의 상호작용에 대해 여러 가지 다른 임상 결과가 보고되어 있다.^{3,9)} Terbutaline, albuterol을 병용한 환자군에서 theophylline

교신저자: 조혜경 Pharm.D.

서울시 서대문구 대현동 11-1

이화여자대학교 약학대학 $\#$ 120-750

TEL: 02-3277-3044, FAX: 02-3277-2851

의 혈중농도가 감소하였다는 보고가 있으며,^{4,6)} metaproterenol, isoproterenol의 병용투여시에는 변화가 없거나, theophylline의 혈중농도가 상승했다는 보고도 있다.^{7,9)} 그러므로 약물의 종류, 투여경로 등을 고려한 β -agonist와 theophylline의 약물상호작용의 유의성에 대한 연구가 필요하며, 또한 두 약물 모두 심혈관계를 자극하므로 병용에 따른 부작용 여부에 대한 규명도 중요하다.

Formoterol은 새로운 selective β_2 adrenergic agonist로서 기관지 천식, 급만성 기관지염, 폐기종, 천식성 기관지염 등의 질환이 있는 소아에게 1일 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 2회 내지 4회로 분할하여 경구로 사용하는 약물이다.¹⁰⁾ 기관지 확장작용의 상승을 기대하여 theophylline과 임상에서 흔히 함께 사용되고 있으나 병용 투여에 따른 영향의 연구는 아직 미진한 상태이다. 따라서 본 연구에서는 호흡기 질환을 가진 소아에서 formoterol과 theophylline병용에 따른 약리학적 효과와 안전성을 theophylline의 혈중 농도 변화와 심혈관계기능의 변화를 조사하여 평가해 보고자 하였다.

연구방법

연구대상

호흡기질환(천식, 기관지염, 폐렴 등)으로 2000년 3월부터 5월까지 가톨릭대학교 성모자애병원에 입원한 소아 24명을 대상으로 전향적 공개시험을 시행하였다. 비만(>75% percentile)이거나 cromoglycate, gluco-corticoids, 다른 β_2 -adrenergic agonists, erythromycin, roxithromycin, tetracycline, barbiturates, phenytoin, salicylate 등을 경구, 주사 또는 nebulizer로 사용했을 환자는 연구 대상에서 제외되었다. 또한, 연구 기간 동안 theophylline을 함유한 약물이나 초콜릿 같은 xanthine 유도체를 함유한 음식물은 제한하였다.

연구약물과 투여방법

환아 12명에게는 theophylline이 투여되었으며, 다른 12명에게는 theophylline과 formoterol이 병합 투여되었다. 투여약물의 선택은 담당의사의 임상적 판단에 의하여 시행되었다.

Theophylline 단독 투여군은 theophylline (Theoclear[®], H-Pharm) 10 mg/kg를 1일 4회 분복하여 경구 투여하였고, theophylline과 formoterol병용 투여군은 theophylline (Theoclear[®], H-Pharm) 10 mg/kg와 formoterol(Atock[®], 삼아약품) 4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 를 1일 4회 분복하여 투여하였다. 약물투여 기간은 적어도 5일 이상 지속하였다.

채혈 및 theophylline 혈중 농도 측정

각각의 환자로부터 약투여 3일째와 5일째 아침의 투약 직전에 정맥혈 2 ml를 채취하였다. 채혈한 혈액은 시험관에 취하여 임상병리과로 보낸 후 2시간 이내에 분석하였다. Theophylline의 혈중 농도 측정은 가톨릭대학교 성모자애병원 임상병리과에서 형광 편광 면역법 (fluorescence immunoassay: TDxIx, Abbott Diagnostics, USA)으로 분석하였으며 측정 범위는 40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 까지이고 민감도(sensitivity)는 0.82 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 였다.

심장 박동수 측정 및 부작용 모니터링

각각의 환자에게 있어서 입원 당일 약물 투여 전, 입원 3일째, 5일째 오전 6시에 심장 박동수를 측정하여 기록하였고 구토, 오심, 발진발생 여부에 대해서도 매일 기록하였다.

통계학적 분석방법

모든 통계치는 평균 \pm 표준편차로 표기하였으며 양군의 theophylline 농도는 two-tailed Student's t-test로 비교 검정하였고 p-value가 0.05미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

실험결과

연구대상

본 연구는 처음에 30명의 환아로 시작하였었는데 단독 투여군 3명과, 병합 투여군 2명은 5일째 채혈하지 못하였고, 병합 투여군 1명은 치료중 roxithromycin사용으로 제외되어 24명이 연구에 참여하게 되었다. Theophylline을 단독으로 투여 받은 군과 theophylline과 formoterol을 병합 투여 받은 군의 평균나이, 체중, 신장은 유의한 차이가 없었으며, 전체 24명중 10명은 여아였다. SGOT, SGPT 및 BUN, 크레아틴 수치는 모

Table 1. Baseline characteristics of patients in each treatment group

Characteristics	Theophylline only (n=12)	Theophylline + Formoterol (n=12)
Male/Female	7/5	7/5
Age (month)	36.2 \pm 24.2	35.5 \pm 22.9
Weight(kg)	12.9 \pm 3.4	13.7 \pm 4.3
SGOT (u/L)	28 \pm 10.8	30.5 \pm 9.3
SGPT (u/L)	27 \pm 7.2	27.5 \pm 4.6
BUN (mg/dl)	8.8 \pm 1.8	8.2 \pm 2.8
Scr (mg/dl)	0.6 \pm 0.2	0.6 \pm 0.2

(p>0.05)

든 환자에게서 정상 범위 이내였다. 각 환자군의 특징은 Table 1에 정리되었다.

Theophylline 농도 비교

Theophylline 단독 투여군의 3일째 혈중농도는 $7.43 \pm 0.77 \mu\text{g/ml}$ 이었고 theophylline과 formoterol 병합 투여군은 $6.38 \pm 0.90 \mu\text{g/ml}$ 으로 theophylline 단독 투여군보다 유의하게 낮았다. (Table 2, $p < 0.05$) Theophylline 단독 투여군의 5일째 혈중농도는 $6.78 \pm 0.61 \mu\text{g/ml}$ 이었고 theophylline과 formoterol 병합 투여군은 $5.62 \pm 0.56 \mu\text{g/ml}$ 으로 역시 theophylline 단독 투여군에 비해 농도가 유의하게 낮았다. (Table 2) 단독 투여군과 병합 투여군 모두에서 5일째의 theophylline 농도가 3일째보다 유의하게 낮게 나왔으며(Figure 1, Figure 2).

Table 2. Comparison of theophylline trough concentrations on days 3 and 5

Concentration (ug/ml)	Theophylline only	Theophylline+ formoterol	P
Day 3	7.43 ± 0.77	6.38 ± 0.90	$p < 0.05$
Day 5	6.78 ± 0.61	5.62 ± 0.56	$p < 0.05$

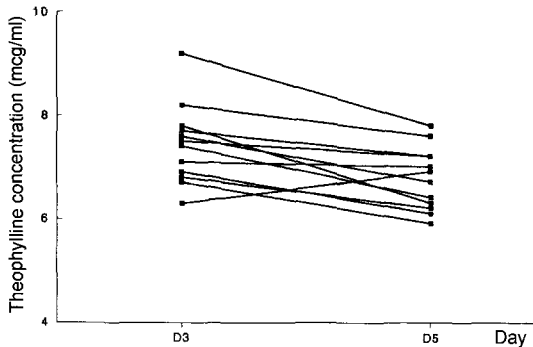


Fig. 1. Changes of theophylline concentrations in the group with theophylline only

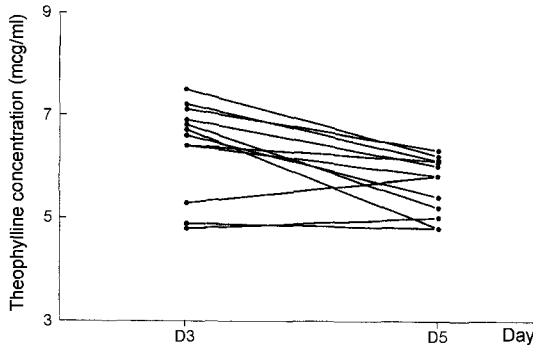


Fig. 2. Changes of theophylline concentrations in the group with theophylline and formoterol

Table 3. Comparison of heart rates on day 3 and 5

Heart rate (/min)	Theophylline only	Theophylline + Formoterol	P
Before drug administration	98 ± 6.7	100 ± 7.0	$p > 0.05$
Day 3	95 ± 10.8	98 ± 10.2	$p > 0.05$
Day 5	92 ± 9.5	94 ± 10.2	$p > 0.05$

양군 모두에서 연령에 따른 theophylline 농도는 서로 상관관계가 없는 것으로 나타났다.

심장 박동수 비교

입원당일, 약물투여 3일째와 5일째에 기록된 심장 박동수는 theophylline 단독 투여군과 theophylline 과 formoterol 병합 투여군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 다른 임상적으로 유의한 부작용도 관찰되지 않았다(Table 3).

고 찰

Theophylline은 5-15 $\mu\text{g/ml}$ 의 좁은 치료 혈중농도 범위를 가지는 약물로서 약효의 유지와 부작용의 방지를 위해 지속적인 therapeutic drug monitoring (TDM)과 약물상호작용에 대한 유의가 필요하다. 특히 소아 임상에서 β -adrenergic receptor agonists와 기관지 확장의 상승 효과를 목적으로 빈번하게 사용되어지므로 이들 약물간의 상호작용을 규명하는 것은 중요하다.

새로운 β_2 selective adrenergic receptor agonist인 formoterol은 본 연구 결과 theophylline과 병용 투여시 theophylline의 혈중 농도를 유의성있게 감소시키는 것으로 나타났다. 본 연구의 결과로 볼 때, formoterol과 theophylline을 병용 투여할 경우 theophylline의 혈중 농도가 저하될 수 있으며, 이것이 환자의 치료에 부정적인 결과를 줄 가능성이 있다고 여겨진다. 하지만 그 정도는 환자의 개인의 임상적 상태이나 투여량, 반응 결과등을 고려하여 판단해야 할 것이며, theophylline의 용량조절은 그 판단에 따라 필요한 경우에 고려되어야 할 것이다.

Salbutamol과 terbutaline을 theophylline과 병용 투여할 때 저칼륨혈증이나 부정맥, 고혈당증, 고혈압, 빈맥 등의 부작용을 유발할 수 있다는 보고가 있으나 본 연구에서는 양군에서 맥박수에서 서로 유의한 차이를 보이지 않았으며 기타 부작용도 발생하지 않았다.⁸⁾ 단기적으로 소수의 환자에게 시행된 본시험은 두 약물의 상호작용에 의한 부작용을 판단하기에는 충분하지 않

있다고 볼 수 있다. 다른 시험의 결과들을 고려하여볼 때, 심장이나 약물대사기관의 기능이 비정상적인 환자에서는 theophylline과 β -adrenergic receptor agonist의 병용 투여가 필요할 때에는 부작용의 발생가능성을 유의하여야 할 것으로 보인다.

본 연구에서는 단독 투여군에서 11명과 병합 투여군에서 10명의 3일째 theophylline 농도가 5일째 가서는 떨어지는 것을 볼 수 있는데, 질병초기에 발열이 있는 아이들이 질병이 나가는 과정에서 열이 떨어지므로 간의 약물대사효소의 기능이 호전하여 그러한 결과가 도출된 것이 아닌가 생각된다¹¹⁾.

본 연구는 소수의 환자에게서 시행되었으며, 천식, 기관지염, 폐렴 등의 다양한 호흡기 질환을 가진 환자들을 대상으로 하였기 때문에 해석의 어려움이 있었다. 좀더 많은 환자를 대상으로 하며, 질병에 따른 영향을 배제할 수 있는 시험이 시행되어야 하겠다. 또한 β_2 -selective adrenergic agonists인 formoterol이 theophylline의 clearance를 증가시키는 약동학적 기전의 규명 연구도 되어야 할 것이다.

결 론

소아에서 경구용 theophylline과 formoterol을 병합 투여 할 때 theophylline을 단독 투여할 때보다 theophylline의 혈중 농도가 낮아지는 본 연구의 결과로 미루어보아 formoterol이 theophylline의 혈중 농도를 낮추는 상호 작용을 하였음을 알 수 있었다. 따라서 소아 임상에서 경구용 theophylline과 formoterol을 병용 투여할 때에는 theophylline의 혈중농도에 대한 TDM와 환자의 상태에 대한 지속적인 유의가 필요하다.

참고문헌

1. McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs* 1988; 36: 83-110
2. Skinner MH. Adverse reactions and interactions with theophylline. *Drug Saf* 1990; 5(4): 275-85
3. Roddick LG, South RT, Mellis CM. Value of combining an oral sympathomimetic agent with oral theophylline in asthmatic children. *Med J Aust* 1979; 118: 153-154
4. Lonnerholm G, Foucard T, Lindstrom B. Combined treatment with sustained release theophylline and beta-2 adrenoreceptor stimulating agents in chronic childhood asthma. *Br Med J* 1981; 282: 1029-1031
5. Danziger Y, Garty M, Volwitz B et al. Reduction of serum theophylline levels by terbutalin in children with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 469-471
6. Dawson KP, Fergusson DM. Effect of oral theophylline and oral salbutamol in the treatment of asthma. *Arch Dis Clin Immunol* 1982; 57: 674-676
7. Hemstreet MP, Miles MV, Rutland RO. Effect of intravenous isoproterenol on theophylline kinetics. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 360
8. Amirav I, Amitai Y, Avital A, Godfrey S. Enhancement of theophylline clearance by intravenous albuterol. *Chest* 1988; 94: 444-445
9. Conrad KA, Woodworth JR. Orciprenaline does not alter theophylline elimination. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 756-757
10. Bartow RA, Brogden RN. Formoterol, an update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs*, 1998; 55(2): 303-22
11. Yamaguchi A, Tateishi T, Okano Y, et al. Higher incidence of elevated body temperature or increased c-reactive protein level in asthmatic children showing transient reduction of theophylline metabolism. *J Clin Pharmacol* 2000; 40(3): 284-9