만성 폐쇄성 폐질환의 약물치료

연세대학교 의과대학 내과학교실
장 준

Pharmacologic Treatment of COPD

Joon Chang
Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

약물치료는 증상의 발현을 예방하고 완화, 악화의 횟수와 중증도 감소, 건강 상태 향상, 운동 감내 능력 증진 등을 목적으로 시행한다. 그러나 COPD 질병 지표인 폐기능 저하를 장기적으로 변화시킬 수 있는 약물은 아직 없다(증거 A). 그렇다고 증상을 조절하기 위하여 약물을 사용할 필요가 없다는 것은 아니다. 안정기 COPD의 치료는 위중도에 따라 단계적으로 증량하여 치료한다(Table 1)[1,2].

기관지확장제

기관지확장제는 COPD 대증 요법에 중심적 역할을 한다(증거 A). 증상이 지속되거나 악화할 때 필요에 따라 수시 투여 방식으로 사용하거나, 증상 출현을 방지하거나 완화시키기 위해서 규칙적 투여 방식으로 사용할 수도 있다. 모든 종류 기관지확장제에서 투여 용량을 늘리면 FEV_1이 증가하는데 이 반응은 비교적 완만하다. 부작용은 약리학적으로 예견 가능한 양상으로 나타나므로, 용량이 늘수록 부작용이 더 많으면서 심하다. 흡입약제가 경구약제 보다 부작용이 적은 편이면서 투여 중단 시 부작용이 더 빨리 없어진다. 흡입 약물로 치료시 약물이 효과적으로 기도에 전달되도록 사용 방법을 잘 교육한다[1].

COPD 치료에 흔히 사용되는 기관지확장제는 베타2 교감신경자극제(이하 베타2자극제), 항콜린제, methylxanthines 등이 있다(Table 2). 이 중 약제 사용 가능성과 환자 반응에 따라 약제를 선정한다. 모든 기관지확장제가 COPD에서 운동 감내능력을 증가시키는 것이 입증되었으며, FEV_1이 유의하게 증가되지 않아도 운동능력 증가가 가능하다(증거 A)[1].

Address for correspondence : **Joon Chang, M.D.**
Department of Internal Medicine, Yonsei University, College of Medicine, 134, Shinchon, Seodaemun, Seoul 120-752 Korea
Phone : 02-2228-1952 Fax : 02-393-6884
E-mail : chang@yumc.yonsei.ac.kr

지속형 장기작용 기관지확장제(예: salmeterol, formoterol, tiotropium)를 규칙적으로 투여하면 속효성 단기 작용 기관지확장제(베타2 자극제, ipratropium) 투여보다 더 효과적이고 간편하지만 비용도 더 많이 든다(증거 A). 지속형 베타2 자극제(long acting beta2-adrenergics agonist: 이하 LABA)나 지속형 항콜린제를 규칙적으로 흡입하면 건강 상태 지수가 개선된다. Theophylline도 COPD에 효과가 있지만 부작용 때문에 흡입 형태 기관지확장제를 더 선호한다. COPD에서 theophylline의 유효성이 관찰된 연구는 모두 서방정을 사용하였으므로[1] 서방정 투여를 원칙으로 한다.

작용 기전이나 지속시간이 다른 약물을 병용 투여하면 부작용은 비슷하거나 적으면서도 기관지확장을 더 많이 시킬 수도 있다. 속효성 베타2 자극제와 항콜린제를 병용하면 이들 약물 단독 투여보다 FEV_1 개선이 더 크고 더 오래 지속되며, 90일 치료 연구에서 약물효과가 신속히 감소하는 속성 내성(tachyphylaxis)은 나타나지 않았다(증거 A)[1].

베타2 자극제, 항콜린제, theophylline 등을 병용하면 효과가 점점 늘어나는 방식으로 폐기능과 건강 상태가 개선될 수도 있다. 약물 가짓수를 늘리면 비용이 증가하는데, 부작용만 문제되지 않으면 한가지 기관지확장제를 증량하여 대등한 효과를 얻을 수도 있다. 그러나 이런 방식에 대하여 잘 평가해 보지는 못하였다[1].

급성 악화에서 베타2자극제나 항콜린제 용량을 증가시키면, 특히 분무기로 투여시, 주관적으로 좋아진다고 느낀다(증거 B). 일부 환자는 기관지확장제를 고용량으로 분무기 투여를 받기 원한다. 특히 급성 악화

Table1. Therapy at each stage of COPD[1]

Stage	Characteristics	Recommended treatment
All		Avoidance of risk factors Influenza vaccination
0: At risk	Chronic symptoms(cough, sputum) Exposure to risk factors Normal spirometry	
I : Mild COPD	$FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 \geq 80\%$ With or without symptoms	Add short-acting bronchodilator when needed
II: Moderate	$FEV_1/FVC < 70\%$, $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ With or without symptoms	Short-acting bronchodilator when needed Add regular treatment with one or more long acting brochodilators bronchodilators Rehabilitation
III: Severe	$FEV_1/FVC < 70\%$, $30\% \leq FEV_1 < 50\%$, With or without symptoms	Add short-acting bronchodilator when needed Add regular treatment with one or more long acting bronchodilators Rehabilitation Add inhaled corticosteroids if repeated exacerbations
IV: Very severe	$FEV_1/FVC < 70\%$, $FEV_1 < 30\%$ or $FEV_1 < 50\%$ plus chronic respiratory failure	Add short-acting bronchodilator when needed Add regular treatment with one or more long acting brochodilators Add inhaled corticosteroids if repeated exacerbations Rehabilitation Long-term oxygen therapy if chronic respiratory failure Consider surgical treatments

(From GOLD Executive Summary updated 2004 in www.goldcopd.com)

시 분무기로 고용량을 투여 받아 도움이 되었다고 주관적으로 느낀 적이 있는 환자들이다. 명백한 학문적 증거는 없지만 분무기로 고용량을 투여하면서 자가로 2주간 최대 호기류량(PFR)을 측정하여 하루 중 최대 호기류량 평균값이 개선되면 이를 계속하도록 하고 그렇지 않으면 정량식 흡입기를 사용하는 방안을 해 볼 수 있다. 일반적으로 안정적 환자에서 분무기 치료가 정량흡입기 통상적 용량 치료보다 더 낫다는 결과가 없는데도 분무기를 계속하는 것은 적절하지 않다[1].

이상의 GOLD 지침을 살펴 보고 각 약제별로 살펴보고자 한다. 일반적으로 안정기 COPD 치료에서 기관지확장제 사용의 문제점은 다음과 같다. 1. 약제와 흡입 방법에 대한 교육이 불충분하다. 2. 약제 용량이 최적이 아니어서 너무 적거나 너무 과다할 수 있다. 3. 치료 반응에 대한 측정이나 모니터가 부족하다. 새로운 치료가 시작될 때 마다 기류 측정, 증상, 운동 감내 능력, 수시 필요시 사용 약제 사용량, 외래나 응급실 진료를 필요하게 하는 상황 등을 모니터 하여 객관화하여야 좋다. 4. 활동 전에 미리 약물을 사용하는 전처치가 부족한 편이다.

1. 베타2 교감신경자극제

가끔 호흡곤란, 기침, 가래 끓는 소리, 휘파람 소리 같은 천명음 등 증세가 있는 환자에서 증상을 빠르게 회복시키기 위한 목적으로 베타2 자극제 정량 흡입기 치료를 한다. 대개 하루에 3-4회까지 1회에 1-2번 흡입하거나 혹은 운동 전 예방 목적으로 사용한다. 약물의 투입을 용이하게 하기 위해 흡입 보조기구(spacer)를 사용하면 좋다. 정량 흡입기를 적절한 방법으로 사용하면 대부분 분무 흡입기와 대등한 효과를 얻을 수 있다. 베타2 자극제는 흡입으로 투여하는 것이 가장 좋다. 흡입 치료를 할 수 없는 환자가 아니면 경구 약제는 사용하지 않는 것이 원칙이다. 속효성 단기 작용 약제는 5-10분 내에 기관지 확장을 일으키며, 15~30분에 최대 효과에 도달하여 4~5시간 동안 지속된다. 베타2 자극제를 장기간 사용하면 tolerance로 효과와 부작용이 감소할 수 있다. 약효 지속 시간은 기관지수

Table 2. Commonly used formulations of drugs for COPD[1]

Drug	Inhater (μg)	Solution for Nebulizer (mg/ml)	Oral	Vials for Injection (mg)	Duration of Action (hours)
β_2-agonists					
Short-acting					
Fenoterol	100-200 (MDI)	1	0.05% (Syrup)		4-6
Salbutamol (albuterol)	100, 200 (MDI & DPI)	5	5mg (Pill) Syrup 0.024%	0.1, 0.5	4-6
Terbutaline	400, 500 (DPI)	–	2.5, 5 (Pill)	0.2, 0.25	4-6
Long-acting					
Formoterol	4.5-12 (MDI & DPI)				12+
Salmeterol	25-50 (MDI & DPI)				12+
Anticholinergics					
Short-acting					
Ipratropium bromide	20, 40 (MDI)	0.25-0.5			6-8
Oxitropium bromide	100 (MDI)	1.5			7-9
Long-acting					
Tiotropium	18 (DPI)				24+
Combination short-acting β_2-agonists plus anticholinergic in one inhaler					
Fenoterol/ Ipratropium	200/80 (MDI)	1.25/0.5			6-8
Salbutamol/ Ipratropium	75/15 (MDI)	0.75/4.5			6-8
Methylxanthines					
Aminophylline			200-600 mg (Pill)	240 mg	Variable, up to 24
Theophylline (SR)			100-600 mg (Pill)		Variable, up to 24
Inhaled glucocorticosteroids					
Beclomethasone	50-400 (MDI & DPI)	0.2-0.4			
Budesonide	100, 200, 400 (DPI))	0.20, 0.25, 0.5			
Fluticasone	50-500 (MDI & DPI)				
Triamcinolone	100 (MDI)	40		40	
Combination long-acting β_2-agonists plus glucocorticosteroids in one inhaler					
Formoterol/ Budesonide	4.5/80, 160 (DPI) (9/320) (DPI)				
Salmeterol/ Fluticasone	50/100, 250, 500 (DPI) 25/50, 125, 250 (MDI)				
Systemic glucocorticosteroids					
Prednisone Methyl-prednisolone	10-2000 mg		5-60 mg (Pill) 4, 8, 16 mg (Pill)		

MDI=metered dose inhaler, DPI=dry powder inhaler
(From GOLD Executive Summary updated 2004 in www.goldcopd.com)

축 반응이 심하면 상대적으로 짧아진다.

흡입제가 가장 효과가 크고 빨리 나타나면서 체내 흡수되는 약물의 양과 부작용이 적다. 먹는 약은 흡입보다 지속 시간이 6 - 24시간이어서 더 긴 경향이지만 약효 시작이 더 늦고 최대 효과가 떨어지며 심장 계통 부작용도 더 많다. 경구약 중 bambuterol과 대조한 연구에서도 심각한 심장 부정맥은 그 빈도가 낮지만 흡입 보다 높았다. 빈도가 낮지만 심각할 수 있는 것은

피하는 것이 더 바람직하다. 베타2 수용체 선택성이 경구 복용이나 주사에서는 별로 없으며, 흡입도 양이 늘어나면 선택성이 상실된다. 약효 지속시간이 길어야 하는 환자는 12시간 까지도 지속될 수 있는 지속형 베타2 기관지확장제를 흡입할 수 있고, COPD는 고령자와 심장질환의 동반이 더 많으므로 천식보다 경구 베타자극제 약제 활용도가 더 떨어진다.

주사는 흡입을 할 수 없는 환자나 저혈압이나 쇼크로 다른 방법 투여 효과가 미미하다고 판단될 때 시행할 수 있지만, 베타2선택성이 없다시피 하며 효과 지속 시간도 흡입 보다 짧고 최대 효과도 약하다. 이는 심장 부작용 우려로 투여 용량을 높게 잡을 수 없고, 혈액 순환이 간을 통과할 때 약물 대사가 신속히 일어나기 때문이다.

12시간까지 약효가 지속하는 장시간 지속형 LABA인 salmeterol과 formoterol을 COPD에서도 사용하면 속효성 베타2 자극제를 틈틈이 흡입하는 횟수도 줄고 더 편리하나 값이 비싸다. 야간 혹은 새벽에 증상을 호소하는 환자에서 야간의 기도 경련을 예방하는데 도움이 될 수 있다. 물론 지속형 기관지확장제를 규칙적으로 흡입하면서 필요에 따라 속효성 베타2 자극제나 항콜린제 흡입기를 추가로 흡입할 수 있다. Salmeterol은 약효 시작이 30-60분으로 늦은데 비하여 formoterol은 작용 시작이 5-10분으로 속효성 교감신경 자극제에 비견할 정도로 신속하게 나타나는 특성도 갖추고 있다.

복용이나 흡입시 부작용으로 손떨림, 손과 발에 쥐가 나거나 뒤틀리는 경련, 손발 후들거림, 가슴 두근거림, 흥분, 정서 불안, 불면증 등이 올 수 있다. 이런 부작용은 불편하지만 대부분 건강에 직접 해로운 것은 아니다. 그러나 진찰시 이에 대하여 미리 설명하고 외래 방문시 물어 본다. 손떨림과 손발의 경련은 횡격근에도 베타2 교감신경 수용체가 있기 때문이다. 저칼륨혈증이 나타날 수 있으며 특히 급성기에 다량 투여시 유의한다. 베타2 자극제도 배뇨장애가 나타날 수 있다.

흡입 약제를 적절히 통상 치료 용량 이내(1회에 1-2번씩 하루 3-4회까지)로 사용하면 심장병을 나쁘게 한 경우가 입증된 바 없다. 과다하게 사용하면 심장 부정맥이 나타나거나 전해질 장애가 와서 위험할 수 있으니 주의를 요한다.

COPD의 기관지확장제 투여에 대한 메타분석에서 규칙적 흡입 치료를 하면 그 정도는 작지만 치료실패가 유의하게 감소하고 폐기능이 증가하며 호흡곤란이 감소한다는 문헌이 있지만, COPD도 속효성 베타2 자극제를 하루 4회 규칙적으로 투여하는 경우가 필요시 수시 흡입 방식으로 하는 경우에 비하여 FEV_1, 6분 보행 거리, 호흡곤란 지수 등에 유의한 차이가 없는 등 규칙적 투여의 잇점이 별로 없다는 것이 일반적 견해이다.

LABA를 규칙적으로 투여하면 위약에 비하여 기관지확장 효과가 유의하고 지속적으로 입증되지만 속효성 베타2자극제를 필요시 흡입하는 방식보다 확실하게 우월하다고 입증되지는 않았다. LABA 단독 치료도 COPD에서 유효하며, LABA에 의한 기관지보호작용도 초기에 최소한의 tolerance가 생길 것 같지만 속효성 베타2자극제에 비하면 훨씬 적다. 이러한 효과 감소는 초기 몇 주 동안에 나타나고 안정화 되어 더 이상 폐기능이나 기관지 보호 효과 감소가 추가로 일어나지 않는다. 즉 LABA를 사용하며 6개월 동안 추적하여도 기관지확장 효과 감소는 없다. Sameterol에서 6개월에 걸쳐 기관지확장 효과가 약간 나타난 보고가 있다. 영국지침에서 속효성 기관지확장제를 사용하여도 증상이 있는 환자에서 LABA를 병용하면 효과가 추가되므로 이를 사용하도록 추천하며(Grade A), 매년 2회 이상 악화를 겪는 환자에서도 LABA 사용을 추천한다(Grade D)[3].

LABA는 COPD에서 안전한 편이다. 그러나 최근 미국에서 23,000명 이상 참여한 Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial에서 사망예 증가가 특히 흑인에서 관찰되어 연구가 중단된 바 있어 추시가 필요하다[4].

COPD 급성 악화시 속효성 베타2 자극제 정량흡입기가 분무기 흡입과 효과가 대등할 수 있지만, 분무흡입 치료를 선호하는 경향이다. Albuterol은 정량 흡입기로 2회 흡입(200 mcg)하거나 분무기로 흡입한다. 분무흡입시 albuterol은 천식에서는 2.5 mg-5 mg을 1회에 투여하지만 COPD는 0.5-2.5 mg 씩 천식 보다 적은 양을 투여한다.

2. 항콜린제

COPD에서 항콜린 작용약제는 효과적이고, 부작용이 매우 적은 약물이다. 심장 질환자에서 부작용이 별로 없어 유용하며, 베타 차단제에 의한 기관지 수축을 상쇄하는데도 베타2 교감신경자극제 보다 유리하다. 일반적 추천 용량끼리 비교하면 대부분 연구에서 베타2 자극제 보다 더 효과적인 경우가 많았다. 매일 증상이 있어 하루에도 여러번 흡입 약물이 필요한 환자에서 규칙적으로 흡입하며 복용 약은 없다.

Ipratropium bromide의 작용은 30~90분에 최대에 도달하여 4~6시간 동안 지속된다. 일반적 추천 용량은 2회 흡입을 하루 4번 하는 것이지만 최적 용량은 아닐 수 있다. 한번에 3-6회 흡입하여 별 부작용 없이 효과가 더 늘어날 수 있다. 흡입보조기구를 끼우는 것이 좋다. 하루에 3~4회 한번에 2~4번 흡인한다. 한번에 8번 흡입하더라도 부작용 증가는 별로 없고, 사용량이 많을수록 효과가 커지는 것 보다는 작용 시간이 길어지는 양상이다. 베타2교감신경자극제와 비교하여 작용 시작 시간이 약간 느리고 지속 시간이 다소 길다. 작용 시작이 늦으므로 필요시 수시 흡입 보다 규칙적으로 사용하는 방식에 좀 더 적합한 편이며, 응급 상황에서 이 것만 단독으로 사용하는 것은 적절하지 못하다. 일반적으로 급성 악화 발작시 베타2자극제와 항콜린제가 대등하다고 하고 병용도 많이 하지만, 베타자극제를 항콜린제 보다 선호하는 경향이다. 점막에 자극적이므로 흡입보조기구를 끼우지 않으면 입안과 목젖 점막이 따가울 수 있다. 눈에 들어가도 따갑고 협각 녹내장이 있는 환자에서 안압이 갑자기 증가할 수 있으므로 분무흡입기 사용시 주의를 요하고 정량흡입기도 입에 물지 않고 2-4 cm 떨어져서 흡입하는 방식은 하지 않는다.

일반적으로 ipratropium과 tiotropium 등이 COPD에서 베타2 교감신경자극제에 비하여 효과가 크다고 한다. 그러나 이는 통상 추천 용량이나 연구에 사용된 용량에서 항콜린제가 효과가 더 큰 것으로 베타2 교감신경자극제도 용량을 늘리면 효과가 대등한 경우가 대부분이다. 그러나 심장 부작용 측면에서 항콜린제가 유리하다. 베타2 자극제에 반응하지 않는 COPD 환자 중 일부에서 항콜린제로 기관지확장이 나타나고, 객담 점성 변화 없이 객담 양을 감소시킬 수 있다는 점도 중요하다.

속효성 베타2 교감신경자극제인인 albuterol이나 fenoterol에 ipratropium을 병용하거나 혼합한 약제를 흡입하면 각각 단독으로 사용한 경우보다 효과가 증가한다. 이 역시 각 약제에 대하여 최대 최적용량보다 낮은 양을 사용한 경우인데 병용 치료 하면 효과가 가중된다. 혼합 약제는 규칙적 투여를 원칙으로 하여 2번씩 하루 3-4회 흡입하고 가급적 prn으로 추가 사용을 많이 하지 않도록 한다. 지나치게 많이 흡입하면 심장에 무리가 갈 수 있는 베타 기관지 확장제가 섞여 있기 때문이다.

흡입시 눈에 들어가면 따갑고 녹내장이 급성으로 악화할 수 있으며, 목안 점막이 따가울 수 있어 흡입보조기구를 끼우고 누른 후 흡입한다. 원칙적으로 점막에서 체내 흡수가 잘 되지 않지만 전립선 비대나 방광에 문제가 심한 환자에서 배뇨장애가 소수에서 있다.

M2 수용체가 활성화되면 acetylcholine 추가 생성을 억제하여 부교감신경을 통한 기관지수축으로부터 보호 작용이 생긴다. 따라서 이상적 항콜린제는 M1과 M3 수용체만 방해하고 M2 수용체는 방해하지 않는 것이지만, 현재의 항콜린제는 이 모두를 차단한다.

최근 하루 한번 흡입을 하는 tiopropium이 시판 되었는데 지속형이고 M1과 M3 수용체에 선택적이다. 일단 세 수용체 모두에 결합하지만 M2 수용체에서 신속하게 떨어져 나온다. 심한 COPD에서 tiotropium 1일 1회 투여군이 ipratropium 4회 투여군에 비교하여 기관지 확장 효과가 유의하게 더 크고 albuterol 사용량이 유의하게 적었다. 지속적으로 사용하여도 순응도가 높으면서 호흡곤란, 급성 악화, 과팽창 등이 감소하였고 야간 동맥혈 포화도도 개선되었다. 투여후 즉각적 기관지확장 반응 유무가 장기 사용 성적과 상관관계가 없었으며, 위약군에 비하여 폐기능이 개선되고 호흡곤란이 주관적으로 감소하였다. 최대 효과와 지속시간 등에서 ipratrpium 규칙적 흡입이나 지속형 교감신경 자극제에 비하여 더 효과적이다. 지속형 교감신경 자극제도 증량시 비슷한 효과를 얻을 수 있어

FEV_1 개선이 tiotiotropium과 대등할 가능성이 있지만 부작용 측면에서 불리하다. 그러나 tiotropium, salmeterol, 위약 등을 비교한 1200예 이상 연구에서 tiotropium군이 첫번 악화까지 기간이 유의하게 늦어지고 매년 악회 횟수가 감소하였다[5-7]. 다만 이 연구에서 악화의 정의는 3일 이상 호흡기 증상이 하나 보다 많은 경우로 되어 있어 통상 COPD에서 흡입 스테로이드에 의한 급성 악화 감소 효과에 관한 연구에 비하여 악화 수준은 경미한 상태임을 염두에 두고 받아들여야 한다.

3. Methylxanthines

Methylxanthines는 베타2-기관지확장제 혹은 항콜린작용약제와 비교하여 기관지 확장 효과가 비슷하거나 약하다. Theophylline은 먹는 약으로 투여하며, aminophylline은 먹는 약도 있고 정맥 주사로 투여할 수도 있다. COPD에서는 서방형 theophylline을 주로 사용하는데 효과가 비교적 약하고 독성 작용이 있어 과거에 비해 사용이 줄고 있다. 일반적으로 안정적 COPD에서 베타2 자극제 흡입이나 항콜린제 흡입 등 다른 치료에 반응이 부족한 환자에서 추가로 시도할 수 있는 3차 치료 약제이다. 논란이 있지만 일부 COPD 환자에서는 효과가 확실하게 나타난다. 영국지침은 속효성 기관지확장제와 LABA 투여후 혹은 흡입 치료를 할 수 없는 환자에서만 사용하라고 한다(Grade D)[3].

이 약물의 치료를 하는데 있어 혈중농도가 중요하다. 혈중 농도는 COPD에서 일반적으로 8-12 mcg/ml 범주로 적절할 수 있다. 서방정 제재로 안정적이고 일정한 혈중 농도를 얻을 수 있으며, 야간에 폐기능이 떨어지고 아침에 호흡기 증상이 나타나는 환자에서 장시간 지속되는 서방정을 야간에 투여하면 이를 완화시키는 경우가 있다. 혈중농도가 높을 경우에는 부작용으로 위 자극, 구역질, 속쓰림, 설사, 두통, 손떨림, 신경과민, 수면장애, 경련, 심 부정맥 등이 있을 수 있으므로 주의한다. 다른 약물의 복용에 의해 혈중농도가 변화하는 것을 잘 알고 있어야 한다. 환자마다 약물 대사에 차이가 나고 같은 환자에서도 병용하는 약물이나 질환 상태가 변할 때 약물 대사 상태가 변동할 수 있다. COPD 환자에서 theophylline 대사율이 떨어지는 상황을 기억하기 쉽게 예를 들면 COPD 환자가 폐렴이 발생하여 폐성심이 악화하고 우심실 부전이 발생하여 간울혈이 발생해서 중환자실에 입원하였다. 기계환기를 하면서 영양 공급을 위하여 포도당 주사를 포함하여 TPN을 하면서 cimetidine으로 위출혈을 예방하고자 시도하고 fluoroquinolone과 macrolide를 투여한다면 이 환자에서 폐렴, fluoroquinolone, macrolide, cimetidine, 고탄수화물 식이, 심부전, 간질환 등 theophylline 대사가 낮아지는 상황이 추가가 된 것이다. 여기에 대부분이 고령이다. 이처럼 COPD 환자에서는 theophlline 사용시 주의한다. 영국 지침은 급성 악화시 macrolide, fluoroquinolone 혹은 상호작용이 밝혀진 약제를 사용한다면 theophylline 용량을 감량하라고(Grade D) 주요 기준에 포함하여 제시한다[3].

부신피질 스테로이드

흡입 부신피질홀몬제(inhaled corticosteroid: ICS)로 규칙적 치료를 하여도 COPD 환자에서 장기간에 걸쳐 FEV_1이 감소하는 것을 변화시키지 못한다. 그러나 4개의 대규모 임상연구에서 부신피질홀몬제 흡입을 규칙적으로 하는 치료법이 FEV_1이 예측치의 50% 미만이면서 증상이 있는 COPD 환자(제 Ⅲ 단계: 중증 COPD와 제Ⅳ단계: 심한 중증 COPD)이면서 악화가 반복(예, 최근 3년 동안 3회) 되는 환자에서 적절하다는 증거를 얻었다(증거 A). 이 치료법으로 악화 횟수를 줄이고 건강 상태를 향상시킨다는 것이 관찰되었으며 ICS 중단시 일부 환자에서 악화가 유발되었다(증거 A). 부신피질홀몬제와 지속형 베타2 자극제를 병용한 것이 각각을 단독 투여한 경우 보다 더 효과적이었다(증거 A). COPD에서 ICS의 용량 반응 관계와 장기간 안전성에 대하여 밝혀지지 않았다[1].

급성 악화의 횟수에 대하여 최근 3년중 3회를 예로 들었지만[1], 영국지침에서는 12개월 동안 항생제나 경구 부신피질홀몬제를 필요로 하는 급성 악화가 2회 이상인 환자를 대상으로 기준을 제시하였다(Grade B)[3]. 아울러 ICS 치료로 사망률이 줄어들 가능성이 있다[3]. 효과를 입증하기에 필요한 ICS 최소량을 확립하기에

는 증거가 불충분하다[3]. Fluticasone 1일 1000 mcg 보다 많은 양(혹은 이에 상응하는 용량의 타약제)에 대한 임상 경험은 부족하며 더 효과적이라는 증거는 없다[3].

종래 많은 COPD 지침에서 장기간 경구나 ICS로 도움을 받을 수 있는 환자를 규명하기 위하여 단기간(2주) 경구 부신피질홀몬제를 투여하도록 추천하였다. 그러나 경구 부신피질홀몬제 단기 투여로 ICS 장기 투여가 도움이 될 COPD 환자를 잘 예견하지 못한다는 증거가 많아지고 있다[1].

경구 부신피질홀몬제 장기 투여는 COPD에서 추천하지 않는다(증거 A). 경구 부신피질 홀몬제 장기 투여가 장기간에 걸쳐 도움이 된다는 증거가 없다. 게다가 부신피질홀몬제 전신 투여를 장기간 하면 스테로이드 유발 근육병이 부작용으로 나타나서 COPD 진행예에서 근육약화, 기능성 저하, 호흡부전증 등에 기여할 수 있다[1].

COPD에서 위약과 대조하여 ICS를 사용한 대규모 연구는 Copenhagen City Lung Study, EUROSCOP, ISOLDE, Lung Health Study 등 4개이다[8-11]. 이는 모두 전향적 임의배정 위약 대조 시험으로 최소 3년간 추적 관찰 하였다. 포함 환자의 기류 폐쇄 정도가 주된 차이이고, 투여 약제와 용량의 차이는 이 보다 적은 편이다.

Copenhagen City Lung Study[8]는 진행중인 심장연구에 관한 역학 조사에서 290명을 선정하여 임의 배정하였다. 기관지확장제에 가역성이 있거나 prednisolone 10일 투여에 FEV_1이 5% 이상 증가한 환자는 배제하였다. $FEV_1/FVC < 0.7$로 하였지만 대상 환자 FEV_1 평균이 예측치의 86%이어서 비교적 경증 COPD가 대상임을 시사한다. Budesonide를 아침 800 mcg, 저녁 400 mcg 흡입으로 6개월간 하고, 400 mcg 씩 하루 2회로 30개월간 하였다. 3년후 매년 FEV_1 감소 속도를 평가한바 위약군에서 41.8 ml/년이고 budesonide군에서 45.1 ml/년으로 차이가 없었다. 증상이나 악화에 대한 치료 효과는 없었다. 다만 워낙 악화 빈도가 양군에 3년간 290명에서 316회 악화로 비교적 적어서 평가가 잘 되기는 어려웠을 것이다.

EUROSCOP 시험[9]은 현재 흡연중인 경증-중등증 COPD(FEV_1 평균이 예측치의 77%, FEV_1/FVC 평균이 61%)를 대상으로 budesonide 하루 800 mcg이나 위약을 투여하였다. FEV이 budesonide군에서 초기에 소량 증가하였으나, 그후 감소 속도는 양군간에 비슷하였다. 3년간 FEV_1 감소 정중값이 budesonide군에서 140 ml, 위약군 평균 180 ml이었다(P=0.05). 급성 악화 빈도에 대한 치료 효과는 평가하지 않았다. Budesonide군에서 피부 멍드는 현상과 목소리 발성 장애가 유의하게 많았다.

ISOLDE[10] 시험은 중등증-중증 COPD 751명을 fluticasone 1일 1000 mcg군과 위약군으로 임의 배정하였다. ICS나 위약 흡입 시작 전에 prednisolone 0.6 mg/kg을 14일간 경구 복용하였다. 3년에 걸쳐서 FEV_1 감소율을 평가하는 것이 주목적이었는데 양군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 fluticasone군에서 악화 횟수 감소 효과가 소량 관찰되고, 건강상태 지수 감소가 더 느렸다.

Lung Health Study[11]는 4개 연구중 가장 많은 1116명을 대상으로 하였으며 이들의 기관지확장제 투여전 FEV_1 평균이 예측치의 64%이었다. 1일 triamcinolone 1200 mcg이나 위약으로 임의 배정하였다. 평균 40개월 추적 관찰에서 FEV_1 감소율에 차이는 없었다. 그러나 triamcinolone군에서 methacholine에 대한 기도반응이 유의하게 덜 했고, 호흡기 증상이 더 적으며 호흡기 증상 때문에 외래 방문하는 횟수가 더 적었다. 골약화와 피부 멍드는 현상은 더 많았다.

이 4개 연구에서 연구 기획과 수행에 약간의 제한점이 있다. Copenhagen City Lung Study에는 이제는 COPD라고 진단하지 않는 환자가 일부 포함되었다. Copenhagen City Lung Study와 EUROSCOP은 경구 부신피질홀몬제 복용후 FEV_1이 약간 증가한 환자도 배제하였고 이 연구에 주된 대상인 경증 환자들은 실제 임상에서는 일반적으로 부신피질홀몬제 투여 대상이 아니다. 이런 방법상 문제가 다소 있어도 결론적으로 COPD 진행에 ICS가 효과가 없다고 평가할 수 있다.

안정적 COPD에서 경구 부신피질홀몬제를 투여하면 10-20% 환자에서 추가로 폐기능에 기류 개선이 된다. 그러나 이런 환자나 COPD 급성 악화에서 부신피질홀몬제 경구 복용이나 정맥주사로 효과가 있었다고 하여

장기간 복용으로 득이 있다고 예견할 수는 없다. 종래 장기간 경구 스테로이드의 투여는 폐기능상의 이득이 분명하게 입증될 때에만 사용한다고 했으나 최근 득은 적고 부작용 부담이 크므로 COPD 안정 상태에서 피한다. 다른 치료를 최대한 하여도 기류제한이 심하고 증상이 계속되는 환자에서 부득이 사용을 하게 되어도 장기 투여는 기류개선이 입증된 환자에서만 하며 최소량으로 유지를 한다. COPD에서 격일 투여나 ICS 효과가 입증되지는 않았지만 이를 채택하는 것이 좋다.

안정시 폐기능 검사로 1초 호기량이 예측치의 50% 미만인 COPD환자에서 급성 악화시 prednisolone 1일 30 - 40 mg 10-14일 투여하는 것을 검토한다. 고령의 만성폐질환 환자는 피부 손상, 백내장, 당뇨, 골다공증, 그리고 이차적 감염 같은 합병증이 발생할 위험성이 더 높기 때문에 신중하게 투여해야 한다[1].

LABA와 ICS 병용치료

지속형 기관지확장제 salmeterol과 ICS인 fluticasone 혼합제제, 지속형 기관지확장제formoterol과 ICS인 budesonide 혼합제제가 있다. 천식에서는 이렇게 혼합된 약제 사용이 도움이 될 가능성이 시사되었고 투약이 간편하다는 장점이 있다.

812예의 중등도에서 중증 COPD(FEV_1 평균 예측치의 36%)에서 12개월간 1일2회budesonide/formoterol 160/4.5 mcg, budesonide 200 mcg, formoterol 4.5 mcg, 위약군 등으로 이중 맹검 위약 대조 시험을 하였다. Budesonide/formoterol군에서 환자당 매년 당심한 악화 횟수가 위약군에 비하여 24%, budesonide군에 비하여 9% 감소하였고 FEV_1은 위약군에 비하여 15%, budesonide군에 비하여 9% 증가하였다. Budesonide/formoterol군에서 증상 점수와 속효성 베타자극제 사용이 위약군과 budesonide군에 비하여 유의하게 감소하였고, health-related quality of life(HRQL) 지수가 위약군에 비하여 낮았다[12].

25개국 1465명의 COPD에서 1일 2회 salmeterol 50 mcg, fluticasone 500 mcg, salmeterol 50 mcg과 fluticasone 500 mcg, 위약 등으로 12개월간 시험하였다. 약물을 투여한 세군 모두에서 폐기능, 증상, 건강 상태 지수 등이 개선되고 완화 약제 사용과 악화 빈도가 감소하였다. 약물 투입을 하지 않고 측정한 FEV_1이 병용 투여군에서 위약군(차이 133 ml), salmeterol군(차이 73 ml), fluticasone군(차이 95 ml) 보다 유의하게 높았다. 병용 치료군이 건강 상태 지수와 매일 증상 점수도 유의하게 감소되었으며 부작용은 차이가 없었다[13].

1022명의 COPD(확장제 투여전 FEV_1 평균이 예측치의 36%)에서 2주간 매일 2회formoterol 9 mcg 흡입과 prednisolone 30 mg/일을 투여한 후 매일 2회 budesonide/formoterol 320/9 mcg, budesonide 400 mcg, formoterol 9 mcg, 위약 등으로 임의 배정을 하고 12개월간 추적하였다. Budesonide/formoterol 병용군이 다른 군 보다 중도 탈락이 적고, 위약군에 비하여 첫번 악화까지 걸리는 시간이 길며(254일 대 96일), FEV_1이 더 높게 유지되었다(기저치의 99% 대 87%). Budesonide/formoterol 병용군이 각각 성분 단독 투여군 보다 첫번 악화까지 걸리는 시간과 FEV_1 유지에 더 효과적이었다[14].

영국 지침은 이 두가지 약제 뿐 아니라 베타2자극제와 항콜린제, 베타2자극제와 theopylline, 항콜린제와 theopylline 등 모든 약제 병용 치료에 대하여 병용치료를 시작하고 증상, 일상 생활 활동, 운동 능력, 폐기능 등을 평가하여 개선이 되는지 임상 평가를 하여 병용치료 4주후에 이득이 없으면 중지할 것을 추천한다(Grade D)[3].

기타 약물 치료법

1. 예방 접종

인플루엔자 예방주사가 COPD 환자에서 심각한 병증과 사망을 절반 정도 감소시킬 수 있다. 멸균 백신이나 생 약독화 백신을 추천하며 매년 한번(가을) 혹은 두 차례(가을과 겨울) 접종하여야 한다(증거 A). 하지만 23종의 병원성 아형을 함유한 폐구균 백신 예방주사를 COPD 환자에 일반적으로 사용하라고 권장할 만한 증거는 부족하다(증거 B)[1].

2. Alpha-1 antitrypsin 보충 치료

중증 유전적 alpha-1 antitrypsin 결핍이 있고 폐기종이 진행된 젊은 환자가 이 치료의 대상이 될 수 있다. 그러나 이 치료법은 매우 비싸고 대부분 국가에서 약제를 구할 수 없으며, alpha-1 antitrypsin 결핍과 관련 없는 COPD에서는 추천하지 않는다[1]. 우리나라에는 아직 이런 대상 환자가 입증되지 않았다.

3. 항생제

COPD에서 감염에 의한 악화나 기타 세균성 감염이 아닌 경우에 항생제 투여는 추천하지 않는다(증거 A)[1].

열이 나거나, 혈액 검사상 백혈구가 증가하거나, 객담의 양이 늘거나 색깔이 누렇거나 연두색으로 변하는 경우 등 급성 기도 감염이 의심되면 항생제 투여가 필요한지 검토를 받는다. 이렇게 급성 기도 감염이 의심되는 경우도 1/3 이상에서 세균이 원인이 아니고 바이러스성이나 대기 오염 등 비세균성이므로 항생제 도움이 적을 수 있다. 일반적으로 객담 양 증가, 객담 누런색 증가, 호흡곤란 증가 중 세가지가 모두 있으면 항생제 투여가 득이 될 가능성이 있고 한 가지 만 있으면 대부분 도움이 되지 않는다. 기저 심폐질환이 심할수록 항생제 투여에 대하여 너무 늦추지 않도록 한다. 항생제 치료는 보통 7-10일간 필요하다. 겨울철에 반복되는 감염이 빈번하게 발생하는 일부 환자를 제외하고 일반적으로 항생제를 예방적으로 계속 복용할 필요는 없다[1-3].

4. 점액용해제(점액활성제, 점액 조절제: ambroxol, erdosteine, iodinated glycol)

끈끈한 객담이 있는 약간의 환자에서 점액용해제가 간혹 도움이 될 수도 있겠지만, 그 전반적인 효과는 매우 적다. 그러므로 현재까지의 증거를 근거로 하면 이들 약제를 광범위하게 사용하는 것은 권장하지 않는다(증거 D)[1].

미국 FDA에서 새로운 약이 효과가 있다고 모두 승인하지는 않는다. 기존 약제보다 효과가 우월하고 부작용이 적으면 승인을 하는 것이 당연하다. 최소한 기존 치료와 부작용이 비슷하거나 적으면서 치료 효과가 더 좋거나, 기존 치료와 효과는 대등하지만 부작용이 적은 경우 중 하나는 충족하여야 승인 대상이 된다. 이런 방침은 새로운 치료 약제를 채택할 때 전반적으로 고려하여야 하는 사항으로 객담 용해제나 거담제에 대한 평가에서 염두에 두어야 한다.

COPD에서는 일반적으로 점액의 양이 많고, 끈적끈적하기 때문에 이것이 감염과 폐 손상을 촉진시킬 수 있어서 객담을 제거하려고 점액단백질의 분해를 촉진하는 점액용해제와 점액조절제를 이용하는 의사도 있다. 이러한 약제들을 경구적 혹은 분무법으로 투여할 수도 있다. 그러나 이들 약제는 물 1-2잔 마시는 것에 추가하여 투여할 때 득이 별로 없다.

COPD에서 객담을 묽게 하거나 객담 제거를 개선시키면 임상적으로 호전된다는 증거는 거의 없다. 물이나 고농도 생리식염수를 분무기로 흡입하여도 효과가 입증되지 않았고, 오히려 기도를 자극하여 기관지 수축을 일으킬 가능성은 있다.

Guaifenessin, iodides, bromhexine 등은 위장관 자극으로 위와 기도 분비물이 늘도록 하는 약제이다. 종래 iodinated glycerol이 COPD에서 투여하여 증상 개선이 된 연구를 근거로 미국 FDA승인을 얻었으나 그 후 추가 연구에서도 기류개선이나 기타 객관적 증거는 없었고 iodine 때문에 갑상선 부작용이 나타나서 승인이 취소되었다.

Acetylcysteine 분무흡입이 만성 기관지염에서 사용된다. 분비물을 묽게 하지만 기류 개선이나 객담 생성량 등에서는 효과가 없고 기관지수축을 일으킬 가능성은 있다. 이의 경구약제는 항산화 효과로 대규모 임상을 진행하여 최근 발표되었다[15].

이외에 sulfhydril기를 끊는다는 경구 약제로 carboxymethylcysteine, letocysteine, erdosteine 등이 있으나 이 역시 고가이면서 위장 장애도 있을 수 있고 객관적으로 효과 입증이 없거나 미미하다. 이들 약제로 효과가 입증된 경우도 이 보다 부작용이 적고 저렴한 다른 치료로 비슷하거나 효과가 더 좋으므로 치료에 채택할 근거가 되지 않는다.

Erdosteine이 객관적 효과 입증이 있고 amoxycillin

조직내 농도를 높인다고 한다. 기류 개선이나 기타 객관적 증거가 입증되었다 하여도 기관지 확장제 흡입이나 기타 표준치료 보다 나은 것이 아니며, 표준 치료를 하면서 점액 용해제를 추가하여 효과가 늘어나지 않았으면 이를 채택할 필요가 없다. 객담 용해제에서 이런 연구를 진행하여 효과를 입증한 바는 없으며 현존하는 약제에서 효과 입증의 가능성은 낮다. 최근 영국 지침에서 경구 점액용해제에 대하여 만성 기침과 객담이 있으면 투여를 고려한다고 하며(Grade B), 증상 개선(예: 기침 횟수와 객담 생성 감소)이 있으면 계속 투여하여야 한다(Grade D)고 채택하였다[3]. 영국에서는 현재 carbocisteine만 2003년 2월부터 처방이 가능하다고 한다[3]. 필자는 다른 표준 치료에 추가하여 득이 되는지 평가를 하여 득이 될 때에 한하여 사용하는 것이 낫다고 생각한다.

그리고 erdosteine 투여시 하루 amoxicillin 1.5 g을 투여하여 amoxicillin의 조직과 기관지 분비물내 농도가 높아졌다고 하나 다른 항생제에 대하여는 입증하지 못하였고 amoxicillin은 저렴하므로 경구 투여량을 증량하면 훨씬 저렴하게 조직내 농도를 높일 수 있다. 우리나라 처럼 베타락탐 내성 폐구균 감염이 의심되는 상황에서 원외획득 폐렴, 만성 기관지염 급성 악화, 부비동염 치료의 경험적 투여에서 amoxicillin 투여양은 1 g 8시간 간격을 추천한다.

수분 섭취가 정상보다 부족하고 탈수가 되면 가래 배출이 지장을 받을 수 있다. 탈수가 있지 않는 한 수분 섭취 증량으로 도움이 되지 않는다. 즉 정상 보다 많은 양의 수분을 마시는 것이 더 좋다는 증거는 없다. 따라서 배뇨장애가 흔한 고령자가 많은 COPD에서 과다한 수분 섭취를 권하기 보다는 갈증이 나지 않을 정도로 적절한 수분 섭취를 하는 것이 좋다.

5. 항산화제

특히 N-acetylcysteine 같은 항산화제가 악화 횟수를 줄이는 것이 관찰되었고 반복성 악화를 겪는 환자에서 역할을 할 수 있다(증거 B)[1]. 그러나 통상적 사용을 권장하기 전에 현재 진행중인 임상 시험 결과를 면밀히 평가하여야 한다[1]. 이 역시 채택하려면 다른 표준 치료보다 우월하거나 잇점이 있는지 혹은 표준 치료에 추가하여 혜택이 있는지 검증될 필요가 있다.

이에 대하여 기다리던 대규모 임상의 결과가 금년 5월 보고되었다. 유럽 50개 센터에서 523명의 COPD 환자를 무작위 이중 맹검으로 3년간 추적하였다. N-acetylcysteine 하루 600 mg을 투여한 군이 위약군에 비하여 FEV_1 감소 속도와 악화 횟수에 있어 차이가 없었다[15]. 2차 분석에서 흡입 스테로이드를 사용하지 않는 환자에서 N-acetylcysteine군에서 위약군에 비하여 악화에 대한 risk ratio가 0.79(P = 0.04)로 나왔다[15]. 그러나 흡입 스테로이드에 비하여 미흡한 결과이므로 표준 치료로 추천할 수 없다.

6. 면역조절제(면역촉진제)

COPD에서 면역촉진제를 투여하여 악화의 빈도는 아니지만 중증도가 감소되었다는 연구가 하나 발표되었지만, 이런 결과가 추가로 검증되지 않고 있다. 그러므로 현재까지 증거를 근거로 이런 약물을 규칙적으로 투여하도록 권장할 수 없다(증거 B)[1].

7. 진해제

COPD에서 기침이 가끔 괴로운 증상이지만 기침이 객담 배출을 촉진하는 등 상당하게 질병 상태에 대하여 보호 작용을 한다. 그러므로 안정적 COPD에서 진해제를 규칙적으로 투여하는 것은 금기이다(증거 D)[1].

8. 혈관확장제

안정적 COPD에서 산화질소 흡입으로 환기 관류 균형에 대한 저산소성 조절에 변화가 일어나서 가스 교환이 악화될 수 있으므로 금기이다[1].

9. 폐성심 치료

COPD에 의한 폐성심에서 산소 흡입과 표준 치료가 중심이다. 그럼에도 이뇨제와 angiotensin 전환효소 억제제가 일부 환자에서 선별적으로 도움이 될 가

능성이 있다. 산소 흡입 치료를 선행하면서 전해질 장애와 저혈압 같은 부작용에 유의하고 객관적으로 효과가 있는지 모니터 하면서 투여한다. Digoxin은 심인성 폐부종이나 흉막 삼출이 동반되거나 심초음파상 심실 구출률이 감소하는 등 좌심실 부전이 있지 않으면 사용하지 않는 것이 좋다. Digoxin 효과가 비교적 좋으면서 다른 약제로 조절이 잘 되지 않는 심방세동 같은 심실상부빈맥증이 동반되어도 고려할 수 있다. Digoxin 투여시 저칼륨증 뿐 아니라 저산소혈증도 심각한 심장 부정맥을 초래하는 요인이다. 그러므로 digoxin은 일반적으로 COPD 폐성심에서 산소흡입과 표준 치료에 추가하여 효과가 증가할 수 있는 환자는 소수인데 부작용 위험이 증가하는 약제이다.

참 고 문 헌

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2001;163: 1256-76.
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004;23:932-46.
3. The National Collaborating Center for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax 2004;59(Suppl I):1-232.
4. Donohue JF. Therapeutic responses in asthma and COPD: bronchodilators. Chest 2004;126:125S-37S.
5. 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.
6. Brusasco V, Hodder R, Miravitlles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. Thorax 2003;58:399-404.
7. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest 2004;125:249-59.
8. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 1999; 353:1819-23.
9. Pauwels RA, Lofdahl C, Laitinen LS, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. N Engl J Med 1999;340:1948-53.
10. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. BMJ 2000;320: 1297-303.
11. Lung Health Study. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2000;343: 1902-9.
12. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21: 74-81.
13. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. Lancet 2003; 361:449-56.
14. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;22:912-9.