

새로 나온 천식치료제, 나만 모르고 있었나?

한양대학교 의과대학 내과학교실, 한양대학교병원 호흡기알레르기내과

윤호주

천식 관리의 장기적 목표는 천식 증상을 조절하고 항후 위험을 줄이는 데에 있다.¹⁾ 즉 천식증상의 발생을 최대한으로 줄여 일상적인 생활을 유지할 수 있도록 하는 것뿐 아니라 악화발생을 예방하고, 폐기능 저하와 약물에 의한 부작용을 줄이는 등의 위험을 최소화하는 것을 목표로 하여야 한다(Fig. 1).²⁾ 따라서 천식의 약물치료는 이 목표를 효과적으로 달성하기 위하여 가장 효과적인 치료약물을 선택하여 사용하여야 하며, 반복적으로 천식의 조절 정도를 평가하고 이에 따라 적절한 치료단계를 적용하여야 한다.³⁾ 천식 조절제로는 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)와 지속성 베타2항진제(long acting β 2 agonist, LABA), 류코트리엔 수용체 길항제(leukotriene receptor antagonist, LTRA), 테오필린, 항 IgE 등이 사용되어 왔다. 이 글에서는 천식의 약물치료에서 그 동안 사용되어 온 천식 치료제의 최신 지견을 알아보고, 최근 한국에서 천식치료제로 승인된 약물들을 소개하고자 한다.

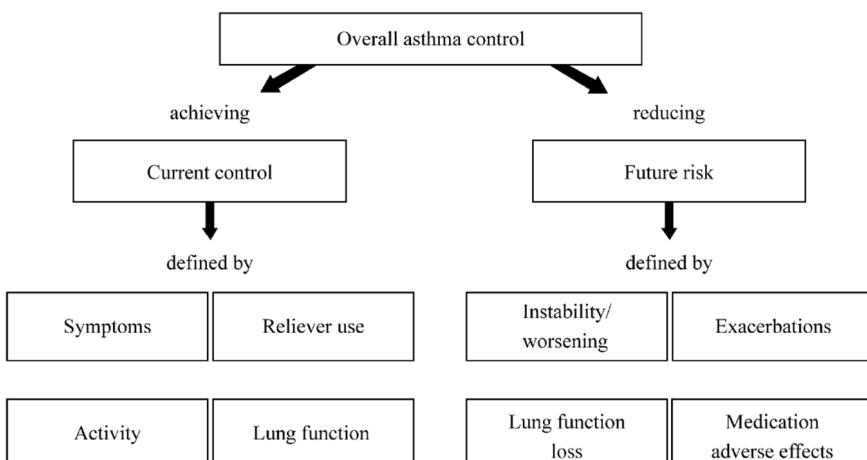


Fig. 1. 천식 관리의 목표와 천식 조절의 요소.

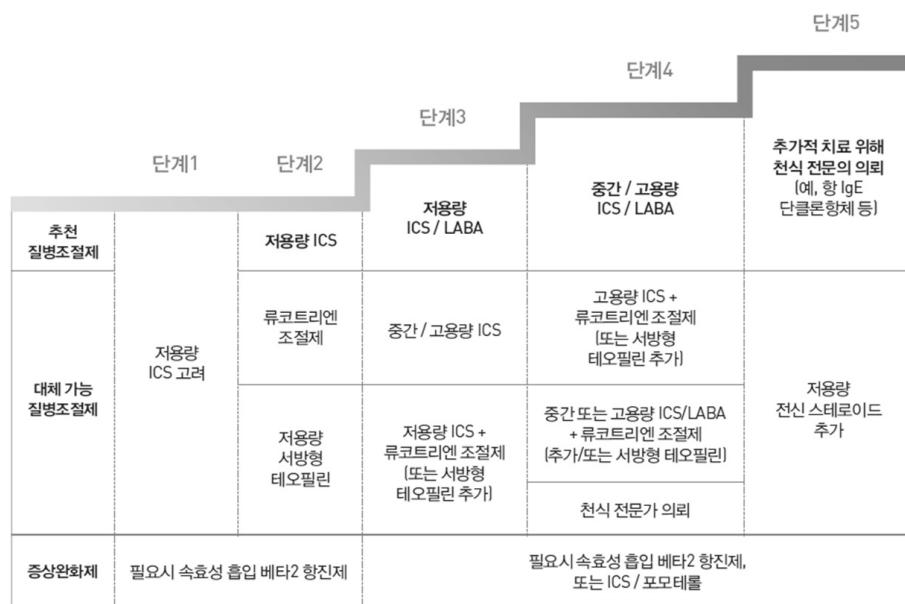
천식 조절제

1. 흡입스테로이드(ICS)

ICS는 천식조절제 중에서 가장 중요한 약물로 치료의 중심을 지키고 있다. ICS는 천식의 조절을 이루는데 가장 효과적인 치료약물이며, 천식으로 인한 사망률을 낮추는 효과가 있다.⁴⁾ ICS의 입증된 효능과 안전성에도 불구하고 우리나라 뿐 아니라 미국 등에서도 여전히 실제 ICS를 조절제로 사용하고 있는 환자의 비율이 높지 않으며 현실에서는 조절이라는 목표를 유지하고 있는 환자는 예상외로 적다.^{5,6)} 국가적인 프로그램 운영을 통하여 ICS사용과 천식조절을 향상시켜 천식관리의 모범을 보인 핀란드 등의 사례를 참고한다면 국내에서 천식환자 관리에 보다 많은 노력이 필요함을 알 수 있다.⁷⁾

2. 지속성 베타2항진제(LABA)

ICS에 이어 가장 강조할 천식의 조절제는 LABA이다. ICS의 용량을 두-세 배로 늘려 중등-고용량으로 사용하는 것보다, 저용량의 ICS에 LABA를 추가하여 사용하는 것이 더 뛰어난 조절효과를 보인다.⁸⁾ GOAL study에서는 ICS에 LABA를 추가하는 step up 전략을 통해 많은 환자들이 천식을 잘 조절할 수 있음을 보여주었다.⁹⁾ 또한 ICS와 LABA 제제를 다른 용기에 따로 사용하는 것보다 하나의 용기에 함께 투여하는 ICS/LABA 복합제가 환자의 순응도를 높이는 효과를 보여,¹⁰⁾ 현재 천식약물 치료에서 ICS/LABA 복합제는 천식 치료약물 중 주요한 자리를 차지하고 있다. 특히 작용시간이 빠른 LABA인 formoterol을 사용하는 ICS/formoterol 복합제는 천식조절제 뿐 아니라 완화제로도 사용(single inhaler as both maintenance and reliever therapy,



ICS: 흡입 스테로이드제; LABA: 지속성 흡입 베타2 항진제

Fig. 2. 천식 약물치료의 단계적 접근(한국천식진료지침 2015).

SMART)하였을 때 천식악화를 예방하는 효과를 보여주었고¹¹⁾ 국내에서는 budesonide/formoterol (Symbicort[®])과 beclomethasone/formoterol (Foster[®]) 복합제가 사용가능하다. GINA 진료지침과 한국천식진료지침 모두에서 SMART의 적용을 인정하고 있다(Fig. 2). 지난 수년 동안에 국내에서 여러 종류의 ICS/LABA 복합제가 천식 치료제로 새로 승인을 받아 선택의 폭이 다양해졌다(Table 1). ICS/LABA 복합제를 선택할 때에는 각 약물의 약물학적 특성 외에도 흡입제의 유형과 장단점, SMART를 적용할지 등을 고려하여 선택하여야 한다.

3. 류코트리エン 수용체 길항제(LTRA)

현재 우리나라에는 LTRA로 montelukast, pranlukast, zafirlukast 등의 LTRA가 사용되고 있다. 천식치료에서 LTRA는 일종의 이차제제(second-line therapy)로 여겨지고 있는데, step 2에서는 ICS를 대체할 수 있는 이차약물로, step 3에서는 저용량 ICS/LABA에서 LABA 대신에 사용할 수 있는 약물이다. 그러나 ICS/LABA를 사용하여 잘 조절되는 환자에서 ICS를 대신하여 사용할 수는 없다.¹²⁾ LTRA는 천식의 특정한 표현형에서 좀더 뛰어난 효과를 보일 수 있다는 점이 주목 받고 있는데, 흡연으로 인하여 스테로이드 반응이 저하된 천식환자,¹³⁾ 아스피린 불내성 천식환자, 비만한 천식환자, 알레르기비염이 동반된 환자, 운동에 의한 기관지수축을 보이는 환자에서 조절제로 유용하게 사용할 수 있다.

4. 항IgE

천식에 대한 이해가 깊어지면서 여러 생물학적 제재가 개발되어 효과와 안전성을 확인하기 위한 노력이 집중되었으나, 현재 환자치료에 승인되어 치료지침에 반영된 제재는 항IgE 치료제인 omalizumab (Xolair[®])이 유일하다. Omalizumab은 단클론성 항IgE 항체로서 순환하는 IgE와 결합하여, IgE 수용체와 작용을 방해하고, 호흡기구와 비만세포에서 수용체 발현을 감소시켜 화학매개체 분비와 알레르기 염증을 억제하는 효과를 나타낸다. INNOVATE study¹⁴⁾ 등을 통해 조절되지 않는 천식환자에 추가적으로 사용하여 천식 악화를 감소하고 증상과 삶의 질을 개선하는 효과가 증명되었고 현재 고용량 ICS/LABA로 조절되지 않는 중증 천식의 치료에 사용할 수 있다. 12세 이상의 연령에서 통년성 알레르겐에 대한 피부시험 양성 또는 특이항체 양성인 경우, 즉 알레르기성 중증 천식에만 적응이 된다.

Table 1. 한국에서 시판되는 ICS/LABA 복합제

| Brand | Company | ICS | LABA | DPI | MDI | SMART |
|-----------|-------------|------------------------|------------|-----|-----|-------|
| Seretide | GSK | Fluticasone propionate | Salmeterol | ✓ | ✓ | |
| Relvar | GSK | Fluticasone Furoate | Vilanterol | ✓ | | |
| Symbicort | AstraZeneca | Budesonide | Formoterol | ✓ | ✓ | ✓ |
| Foster | Kolon | Beclomethasone | Formoterol | | ✓ | ✓ |
| Flutiform | Mundipharma | Fluticasone propionate | Formoterol | | ✓ | |
| Airflusal | Sandoz | Fluticasone propionate | Salmeterol | ✓ | | |
| Fluterol | Hanmi | Fluticasone propionate | Salmeterol | ✓ | | |

ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long acting beta2 agonist; DPI, dry powder inhaler; MDI, metered dose inhaler; SMART, single inhaler as both maintenance and reliever therapy

새로 나온 천식치료제

최근 천식의 치료에 승인 받은 치료제가 국내에 도입되어 천식치료에서 선택의 폭과 기회가 넓어졌다. 각 치료제의 특성과 장점, 그리고 기대와 우려에 대하여 정리하였다.

1. 하루 한 번 사용하는 ICS/LABA

새로운 ICS/LABA 복합제인 fluticasone furoate (FF)와 vilanterol (VI) 복합제가 2015년 천식치료제로 미국 FDA 승인을 받은 데 이어 국내에서도 시판되었다. FF는 fluticasone propionate (FP)와 구조적으로 다른 새로운 스테로이드로서 FP와 비교하여 glucocorticoid receptor (GR)에 결합능이 더 높고, 혈내에서 작용이 오래 지속되는 특징이 있다.¹⁵⁾ VI는 기도평활근에 작용하여 기관지확장효과가 24시간 이상 지속되어 ultra-LABA로 분류된다.¹⁶⁾ FF/VI 복합제(Relvar[®])는 임상시험에서 FP/salmeterol 복합제와 비교하여 비슷한 정도의 폐기능 개선효과와 안전성을 보여주었다.¹⁷⁾ 100/25 μ g과 200/25 μ g의 두 가지 제형이 있으며 하루 한 번, 1회 흡입하는 방법으로 사용한다. 따라서 하루 두 번 사용하던 ICS/LABA를 한 번만 사용한다는 점에서 천식치료에서 문제가 되는 흡입제 순응도(adherence)를 보다 향상시킬 수 있을 것으로 주목 받고 있으며, 이를 증명하기 위하여 현재 진행중인 임상시험의 결과가 기대된다.¹⁸⁾

2. Budesonide/formoterol 정량식흡입기

Budesonide/formoterol 복합제는 SMART 치료 적용이 가능한 ICS/LABA라는 장점이 있지만, 국내에서는 dry powder inhaler (DPI)인 터부헬러 밖에 시판되지 않았다. 최근 Symbicort[®] metered dose inhaler (MDI) 제형인 라피헬러가 식약처의 승인을 받아 흡입제형 선택의 기회가 넓어졌다.¹⁹⁾ 국내에 ICS/LABA 복합제 대부분이 DPI였던 점을 고려하면 새로운 MDI은 환자의 특성과 선호에 따른 흡입제형의 선택이 더 넓어지고 이에 따라 환자 순응도를 높일 수 있게 되었다는 점에서 환영할 만하다. MDI는 DPI와 비교하여 높은 흡입속도를 필요로 하지 않는다는 장점이 있어 노인에서처럼 흡입속도가 낮은 경우 더 유용하다.²⁰⁾ 또한 fluticasone/formoterol (Flutiform[®])에 이어 새로 도입되는 MDI가 FDA 권고에 따라 용량창(dose counter)를 포함한 제형으로 출시되는 것도 환자 편의성을 높인다는 점에서 의의가 있다.

3. 지속성 항콜린제

아세틸콜린은 3형 무스카린 수용체에 작용하여 기도평활근 수축과 기도염증에 관여한다.²¹⁾ 지속성 항콜린제(long acting muscarinic antagonists, LAMA)는 효과적인 기관지확장제로서 만성폐쇄성폐질환의 치료에 널리 사용되어 왔으나 천식에서는 LABA에 비하여 효능이 낮아 조절제로 인정받지 못하였다. 최근 임상시험에서 ICS/LABA로 조절되지 않는 중증 천식환자에서 tiotropium을 추가로 사용하였을 때 유의한 폐기능 개선과 중증악화 감소가 확인되었다.²²⁾ 이에 따라 2015년에 개정된 GINA 진료지침 개정안에는 18세 이상에서 악화병력이 있는 경우 step 4, 5로도 조절되지 않을 때 tiotropium soft mist inhaler (Spiriva Respimat[®])를

추가로 사용하는 것을 포함하였다. 향후 실제 임상에서 효능과 안전성에 대한 보다 많은 정보가 뒤따를 것으로 기대한다.

REFERENCES

1. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, Boulet LP, Cruz AA, Drazen JM, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622-39.
2. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, Peterson S, Ostlund O, Sears MR, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:600-8, 8 e1-8 e6.
3. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002-14.
4. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-Dose Inhaled Corticosteroids and the Prevention of Death from Asthma. *New England Journal of Medicine* 2000;343:332-6.
5. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:263-8.
6. Colice GL, Ostrom NK, Geller DE, Anolik R, Blaiss M, Marcus P, et al. The CHOICE survey: high rates of persistent and uncontrolled asthma in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:157-62.
7. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, Klaukka T, Erhola M, Kaila M, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-70.
8. Greening AP, Ind PW, Northfield M, Shaw G. Added salmeterol versus higher-dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Allen & Hanburys Limited UK Study Group. *Lancet* 1994;344: 219-24.
9. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma ControL study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
10. Stoloff SW, Stempel DA, Meyer J, Stanford RH, Carranza Rosenzweig JR. Improved refill persistence with fluticasone propionate and salmeterol in a single inhaler compared with other controller therapies. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:245-51.
11. Rabe KF, Atienza T, Magyar P, Larsson P, Jorup C, Laloo UG. Effect of budesonide in combination with formoterol for reliever therapy in asthma exacerbations: a randomised controlled, double-blind study. *Lancet* 2006;368:744-53.
12. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long-acting beta-agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:228-34.
13. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90.
14. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
15. Rossios C, To Y, To M, Ito M, Barnes PJ, Adcock IM, et al. Long-acting fluticasone furoate has a superior pharmacological profile to fluticasone propionate in human respiratory cells. *Eur J Pharmacol* 2011;670:244-51.
16. Slack RJ, Barrett VJ, Morrison VS, Sturton RG, Emmons AJ, Ford AJ, et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting beta2-adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;344:218-30.
17. Bateman ED, O'Byrne PM, Busse WW, Lotvall J, Bleeker ER, Andersen L, et al. Once-daily fluticasone furoate (FF)/vilanterol reduces risk of severe exacerbations in asthma versus FF alone. *Thorax* 2014;69:312-9.
18. New JP, Bakerly ND, Leather D, Woodcock A. Obtaining real-world evidence: the Salford Lung Study. *Thorax* 2014;69:1152-4.

19. Noonan M, Rosenwasser LJ, Martin P, O'Brien CD, O'Dowd L. Efficacy and safety of budesonide and formoterol in one pressurised metered-dose inhaler in adults and adolescents with moderate to severe asthma: a randomised clinical trial. *Drugs* 2006;66:2235-54.
20. Price D, Roche N, Christian Virchow J, Burden A, Ali M, Chisholm A, et al. Device type and real-world effectiveness of asthma combination therapy: an observational study. *Respir Med* 2011;105:1457-66.
21. Lipworth BJ. Emerging role of long acting muscarinic antagonists for asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2014;77:55-62.
22. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.