

VII Stable Clinical Course of COPD with LAMA/LABA

강노을, 신선혜, 박혜윤

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 호흡기내과

Dual bronchodilators of two different classes in same device (long-acting beta2-agonist [LABA] and long-acting muscarinic antagonist [LAMA]) is widely used in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) treatment, while reserving inhaled corticosteroids (ICS) for the subset of patients with frequent exacerbations. LAMA/LABA dual bronchodilator therapy can provide early improvements in lung function and symptom controls, compared to the mono-bronchodilator therapy in the stable COPD patients. In addition, LAMA/LABA dual bronchodilator therapy is well-maintained in the stable COPD patients and delays progression to the triple therapy.

Key Words: COPD, Bronchodilator, Inhaled corticosteroid

Corresponding author: Hye Yun Park, M.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: hyeyunpark@skku.edu

1. 서론

흡입지속성기관지확장제는 만성폐쇄성폐질환(COPD) 치료의 핵심 약물이다. 안정적인 COPD 환자는 흡입지속성기관지확장제로 치료를 하나, 흡입지속성기관지확장제 치료에도 불구하고 빈번하게 급성 악화가 발생하거나 응급실 방문 혹은 입원이 필요할 정도의 중증 악화가 발생한 경우에는 흡입지속성기관지확장제에 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)를 추가하여 치료한다. 최근 몇 년 동안 단일 흡입기에 지속성 항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)와 지속성 베타-2작용제(long-acting beta2-agonist, LABA)를 병합하여 사용하는 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료(dual bronchodilator therapy)가 도입되었고, 이어서 단일 흡입기에 LAMA, LABA 그리고 ICS를 병합한 3제 요법(triple therapy)이 개발되었다. 이후 3제 요법이 LAMA/LABA 이중 기관지확장제 치료에 비해 급성 악화 예방 측면에서 더 우수하다는 연구 결과들이 발표되었다. 하지만 전체 COPD 환자에서 일부(29%) 환자만이 잦은 급성 악화를 경험하는 잦은 악화군이며, 중등도의 COPD 환자군($50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predicted)에서는 약 22%만이 COPD 급성 악화를 경험하고 있어, 실질적으로 대부분의 COPD 환자들은 안정적인 임상경과를 보인다¹. 모든 COPD 환자들이 ICS 치료에 반응을 보이는 것이 아닐뿐더러 장기간 ICS 사용 시의 부작용 또한 무시할 수가 없다. 이에 본 종설에서는 안정적인 COPD 환자군에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제의 중요성을 논의해보고자 한다.

2. LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료

흡입지속성기관지확장제 중 LABA는 베타-2교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근 수축을 억제하기 때문에 FEV₁의 호전과 증상 개선 효과를 보인다². LAMA는 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에 대한 아세틸콜린의 기관지 수축 효과를 차단하고, 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있는 억제성 신경 수용체 M2를 차단한다³. 이처럼 작용기전이 서로 다른 두 약제 LAMA와 LABA를 하나의 흡입기로 사용할 수 있는 고정 용량 병합제제(fixed-dose combination, FDC)가 최근 개발되었다. LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 단일 흡입지속성기관지확장제의 용량을 증가시켜 사용하는 것보다 부작용의 위험은 줄이면서 기관지 확장 효과는 증가시켰으며⁴, 예상했던 우려와도 달리 단일 흡입지속성기관지확장제 사용 시와 비교하였을 때 심혈관계 위험도를 증가시키지 않은 것으로 알려졌다^{5,6}.

단일 흡입지속성기관지확장제인 LAMA 혹은 LABA와 비교하였을 때 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 폐기능을 호전시키고^{6,7}, 호흡곤란 및 삶의 질을 개선하였을 뿐 아니라, 일부 연구에서는 급성 악화의 빈도 또한 감소시켰다⁸. 특히 최근 발표된 EMAX study는 LAMA 혹은 LABA 단일 흡입지속성기관지확장제에 비해 이중 흡입지속성기관지확장제(UMEC/VI)가 비교적 짧은 시간 내에 폐기능과 증상을 개선시키고 임상적 악화(clinically important deterioration, CID)의 위험도를 낮출 수 있음을 보고하였다⁹. 이 연구는 현재까지의 많은 임상시험과는 달리 1년 이내의 중등도 악화가 1회 이하이고, 중증악화는 경험한 적이 없으며, ICS를 사용하지 않는 환자를 대상으로 하였다는 점에서 안정적인 COPD 환자에서 적극적인 증상 개선을 위해 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료를 단일 흡입지속성기관지확장제보다 우선적으로 사용할 수 있음을 시사한다. 이는 2020년 미국흉부학회와 진료 지침에서 권고하는 바와 같으며¹⁰, 이보다 앞서 우리나라 만성폐쇄성폐질환 진료지침의 ‘나’군에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제를 일차치료로 권고하는 바를 뒷받침한다.

한편 ICS/LABA로 대표되는 흡입 스테로이드와 지속성 기관지 확장제의 병합요법은 수십년간 COPD 치료로 광범위하게 사용되어 왔는데¹¹, ICS/LABA가 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료에 비해 폐기능 및 건강상태 개선 혹은 급성 악화 예방에 더 우월하지 않았다¹². 아직 국내에는 도입되지 않았지만 단일 흡입기를 사용한 3제 요법이 개발되면서 3제 요법이 단일 흡입지속성기관지확장제 혹은 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료에 비해 더 유익한 효과를 보여주는 일련의 연구들이 발표되었다¹³⁻¹⁵. 단일 흡입기를 이용한 3제 요법에 관한 메타 분석에서는 3제 요법이 이중 흡입지속성기관지확장제 치료에 비해 중등도 혹은 중증 악화의 발생을 유의하게 감소시키며 폐기능(FEV₁), 호흡곤란(transition dyspnea index), 삶의 질(St George’s respiratory questionnaire score)이 유의하게 호전되는 결과를 보였다¹⁶. 하지만 이러한 임상지표들은 실질적으로 임상적으로 유의한 정도의 차이(meaningful clinically important difference, MCID)를 보이지 않았으며, 3제 요법이 LAMA/LABA 병합요법에 비해 전체 사망률 감소 효과가 없는 반면(risk ratio, 0.77; 95% CI, 0.58~1.03; p=0.07), 폐렴 발생의 위험도는 일관되게 3제 요법에서 증가하였다¹⁰.

3. LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료 중 3제요법으로의 진행

흡입지속성기관지확장제 치료에도 불구하고 빈번한 COPD 급성 악화가 발생하거나 응급실 방문, 혹은 입원이 필요한 중증 악화가 발생한 경우에 ICS를 추가한 3제 요법이 권장된다. 하지만 실제 임상에서는 경증 혹은 중등도의 외래 환자에서도 필요 이상으로 빈번하게 ICS가 처방되어 왔다. 미국의 대규모 청구 데이터베이스 연구에 따르면 3제 요법을 받는 환자의 75% 가량이 경증 혹은 중등도 COPD 환자였다¹⁷. 2014년부터 2017년까지의 국내 처방전을 분석한 한 국내 다기관 코호트 연구결과, ICS 처방은 해가 지날수록 감소하는 반면 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 처방은 증가하였다. 그럼에도 불구하고 ICS를 사용한 COPD 환자들의 절반 가량은 ICS 사용 적응증에 해당되지 않았다¹⁸.

LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료가 도입되기 전 시행된 영국의 연구에서는 LAMA 단일 요법으로 시작한 환자의 26.8%가 12개월 이내에 3제 요법으로 진행하였다¹⁹. 미국의 의료청구 데이터를 사용한 연구에서도 LAMA 단독 요법(중앙값 244일) 또는 ICS/LABA (중앙값 281일)을 사용한 환자의 50% 이상이 12개월 이내에 3제 요법으로 진행했다²⁰.

LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료 도입 후의 연구들에 따르면 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제를 처방받은 COPD 환자에서 3제 요법으로 진행하는 경우를 감소 및 지연시킬 수 있는 것으로 밝혀졌다. 미국 건강보험 청구 데이터를 이용한 한 연구에서는 LAMA 단독 요법(tiotropium)을 처방받은 환자들이 LAMA/LABA (UME/VI)을 처방받은 환자들에 비하여 3제 요법으로 진행할 위험도가 87% 높았고(hazard ratio, 1.87; 95% confidence interval, 1.4~2.5; p=0.001), LAMA 단독 요법을 사용한 환자군에서 3제 요법을 더 빨리 시작하였다(중앙 값 5.6 vs 6.5개월)²¹. 국내의 한 단일기관 코호트 연구에서는 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제를 사용한 환자들을 치료 시작 후 12개월 그리고 24개월되는 시점에서 평가하였는데, 전체 환자의 87%, 77% 가량이 ICS 추가 없이 LAMA/LABA만으로도 안정적으로 유지되는 것으로 밝혀졌다²². 종합하면 대다수의 COPD 환자에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료를 잘 유지할 수 있으며 3제 요법으로의 진행 또한 지연시킬 수 있다.

4. 결론

LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 안정적인 COPD 환자의 일차 치료로 권고되며 대다수의 COPD 환자에서 LAMA/LABA 이중 흡입지속성기관지확장제 치료는 잘 유지되어 3제 요법으로의 진행을 감소 및 지연시킬 수 있다.

References

1. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
2. Sestini P, Cappiello V, Aliani M, Martucci P, Sena A, Vaghi A, et al. Prescription bias and factors associated with improper use of inhalers. *J Aerosol Med* 2006;19:127-36.
3. Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015;8:479-501.
4. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:257-67.
5. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG, Cazzola M. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* 2016;149:1181-96.
6. Oba Y, Sarva ST, Dias S. Efficacy and safety of long-acting β -agonist/long-acting muscarinic antagonist combinations in COPD: a network meta-analysis. *Thorax* 2016;71:15-25.
7. Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(10): CD008989.
8. Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, et al. Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:199-209.
9. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, Jones PW, Watkins ML, Tombs L, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD not receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomised trial. *Respir Res* 2019;20:238.

10. Nici L, Mammen MJ, Charbek E, Alexander PE, Au DH, Boyd CM, et al. Pharmacologic management of chronic obstructive pulmonary disease. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;201:e56-69.
11. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34.
13. Ferguson GT, Rabe KF, Martinez FJ, Fabbri LM, Wang C, Ichinose M, et al. Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2018;6:747-58.
14. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med* 2018;378:1671-80.
15. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, Corradi M, Prunier H, Cohuet G, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1076-84.
16. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Triple therapy versus single and dual long-acting bronchodilator therapy in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2018;52:1801586.
17. Simeone JC, Luthra R, Kaila S, Pan X, Bhagnani TD, Liu J, et al. Initiation of triple therapy maintenance treatment among patients with COPD in the US. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016;12:73-83.
18. Lee SH, Lee JH, Yoon HI, Park HY, Kim TH, Yoo KH, et al. Change in inhaled corticosteroid treatment and COPD exacerbations: an analysis of real-world data from the KOLD/KOCOSS cohorts. *Respir Res* 2019; 20:62.
19. Wurst KE, Punekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One* 2014;9:e105296.
20. Lane DC, Stemkowski S, Stanford RH, Tao Z. Initiation of triple therapy with multiple inhalers in chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of treatment patterns from a U.S. retrospective database study. *J Manag Care Spec Pharm* 2018;24:1165-72.
21. Hahn B, Hull M, Blauer-Peterson C, Buikema AR, Ray R, Stanford RH. Rates of escalation to triple COPD therapy among incident users of LAMA and LAMA/LABA. *Respir Med* 2018;139:65-71.
22. Shin SH, Kang N, Cho J, Choi Y, Cho HK, Choi HS, et al. Stable clinical course of chronic obstructive pulmonary disease patients in the era of double bronchodilator therapy: a single referral center experience. *J Clin Med* 2020;9:2547.