

6

Pharmacologic Prevention of AECOPD

이현우

서울대학교 의과대학 내과학교실 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation and frequent acute exacerbations, which significantly impact disease progression and patient outcomes. Effective prevention of exacerbations is essential for reducing hospitalizations and improving quality of life. This review synthesizes evidence on pharmacologic interventions such as long-acting β 2-agonists (LABAs), long-acting muscarinic antagonists (LAMAs), and inhaled corticosteroid (ICS) combinations, which are effective in reducing exacerbation rates and improving lung function. Triple therapy (ICS/LABA/LAMA) is shown to be superior to dual therapy for patients with frequent exacerbations and severe symptoms. Emerging treatments like ensifentrine, a dual PDE-3/4 inhibitor, provide additional therapeutic options in managing COPD. Dupilumab, an anti-IL-4R α monoclonal antibody, shows promise for COPD patients with type 2 inflammation and high eosinophil counts. Optimal management requires individualized strategies tailored to exacerbation history, symptom severity, and biomarker profiles, with advanced treatment options offering potential benefits in improving long-term outcomes.

Key words: Pulmonary disease, chronic obstructive; Symptom flare up; Bronchodilator agents; Anti-inflammatory agents; Prevention and control

Corresponding author: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Hyun Woo Lee, M.D.

Mobile: +82-10-9755-6172 Tel: +82-2-870-3432 Fax: +82-2-831-0714

E-mail: athrunzara86@snu.ac.kr / athrunzara86@gmail.com

서론

만성폐쇄성폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)은 점진적으로 진행되는 기류 제한과 만성적인 호흡기 증상, 그리고 급성 악화를 특징으로 하는 폐 질환이다. 급성 악화는 주로 호흡기 감염이나 환경 오염 물질 등에 의해 유발되며, 호흡곤란이 더 심해지고, 객담의 양과 농도가 증가하는 증상으로 나타난다. COPD 관리에서 급성 악화의 예방은 중요한 치료 목표 중 하나로, 이를 통해 환자의 삶의 질을 향상시키고 질병의 장기적인 경과를 개선할 수 있다. 본 연구는 COPD의 급성 악화를 예방하기 위한 약물 요법의 최신 연구 결과를 살펴보고자 한다.

급성 악화의 임상적 중요성

COPD의 급성 악화는 증상이 급격히 악화되어 추가적인 치료가 필요하거나, 병원 방문 또는 입원이 필요해지는 상태라고 정의할 수 있다 (1). 급성 악화는 COPD 환자의 질병 진행을 가속화하고, 입원율과 사망률을 크게 증가시키는 주요 요인 중 하나다 (2). 특히, 중증 급성 악화는 이후 반복적인 악화의 위험을 높이며, 장기적인 예후를 악화시킨다. 한 연구에 따르면, 중증 급성 악화로 입원한 환자의 약 33%가 6개월 이내에 사망하며, 2년 내 사망률은 약 50%에 이른다 (2). 이후 COPD 치료에 많은 발전이 있었음에도 불구하고, 여전히 거의 절반에 가까운 환자들이 중증 급성악화 후 4~8년 내에 사망하고 있다 (3, 4).

흡입성 약물 요법

흡입성 장기작용 기관지 확장제는 COPD 급성 악화를 예방하는데 핵심적인 약물로 기관지 평활근 이완을 통해 기류 저항을 줄이고, 폐 기능을 개선하여 급성 악화의 빈도를 줄이는 데 효과적이다. 흡입성 장기작용 베타 2-작용제 (Long-acting beta-agonists, LABA)와 흡입성 장기작용 항무스카린제 (Long-acting muscarinic antagonists, LAMA)는 각각 단독 요법으로 사용될 수 있으며, 두 약제를 병합하여 사용하면 더욱 효과적으로 악화 예방이 가능하다. 또한 고위험군 환자에서 흡입 스테로이드 (Inhaled corticosteroid) 의 병합 사용이 급성 악화를 줄이는데 도움이 될 수 있다.

1) LABA 단독 요법

LABA는 β_2 -아드레날린 수용체의 지속적인 활성화를 통해 기관지 확장을 촉진하여 기류를 개선하고 염증을 감소시킴으로써 COPD 환자의 악화를 줄일 수 있다. TORCH 연구 (2007년 발표)에서는 FEV₁이 60% 미만인 COPD 환자를 대상으로 시행되었고, Salmeterol이 위약에 비해서 중등도 및 중증 악화를 15% 그리고 중증 악화를 18% 감소시켰다 (5). 이후 시행된 SUMMIT 연구 (2016년 발표)에서는 mMRC 점수가 2 이상으로 증상이 심한 COPD 환자를 대상으로 진행되었는데, Vilanterol이 위약에 비해서 중등도 및 중증 악화를 12% 그리고 중증 악화를 14% 감소시켰다 (6). 따라서 폐기능이 낮고, 증상이 심한 COPD 환자에서 급성 악화를 줄이기 위해 LABA를 사용하는 것은 도움이 된다.

2) LAMA 단독 요법

LAMA는 주로 M3 무스카린 수용체를 차단하여 기관지 평활근 수축을 억제하고, 기관지 확장을 유도함으로써 COPD 환자의 악화를 예방하는 것으로 알려져 있다. UPLIFT 연구 (2008년 발표)는 TORCH 연구와 유사한 setting에서 시행되었고 FEV₁이 70% 이하인 COPD 환자들만 대상으로 하였다 (7). 이 연구에서 Tiotropium 군은 위약군에 비해 중등도 및 중증 악화가 14% 감소하였다. 반면, 이후 시행된 Tie-COPD 연구 (2017년 발표)는 FEV₁이 50% 이상인 COPD 환자들을 대상으로 진행되었고, 대부분의 연구 대상자들에서 CAT와 mMRC 점수가 낮은 경향을 보였다 (8). 이 연구에서는 Tiotropium이 위약에 비해서 모든 급성 악화를 40% 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, CAT 점수가 10 미만인 환자들만 대상으로 하위분석을 했을 때, Tiotropium은 중등도 및 중증 악화를 47% 감소시켰고, 입원이 필요한 중증 악화를 67% 감소시키는 결과를 보였다. 따라서, 폐기능이 잘 보존되고 증상이 미미한 COPD 환자라고 하더라도 LAMA 단독 요법을 사용하는 것은 향후 급성 악화 발생을 줄이는데 도움이 될 수 있겠다.

POET-COPD 연구 (2011년 발표) 와 INVIGORATE 연구 (2013년 발표) 는 과거 급성 악화력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 한 연구들이다 (9, 10). 이 연구들에서는 LAMA 단독 요법이 LABA 단독 요법에 비해서 중등도 및 중증 급성 악화를 17~19% 정도 더 감소시키는 결과를 보여주었다. 따라서 과거 급성 악화력이 있는 환자들에서 LAMA 가 LABA 보다 급성 악화를 줄이는데 더 효과적인 것으로 보인다.

3) ICS/LABA 병합 요법

ICS는 염증 매개체와 사이토카인의 발현을 억제하여 기도 염증을 감소시키고, LABA는 β_2 -아드레날린 수용체를 활성화하여 기관지 평활근을 이완시킨다. 이 두 약제의 병합 요법은 ICS가 LABA에 의해 활성화된 수용체의 탈감작을 막고, LABA가 ICS의 기도 전달을 촉진하여 서로의 효과를 증대시키는 상호 보완적인 작용이 있다고 알려져 있다.

TORCH 연구에서 fluticasone propionate/salmeterol 병합요법이 Salmeterol 단독 요법에 비해서 중등도 및 중증 악화를 11% 줄일 수 있었다 (5). 한편, Kardos 등이 시행한 임상연구에서는 급성 악화 과거력이 2회이상인 환자들만 대상으로 fluticasone propionate/salmeterol 병합요법과 Salmeterol 단독 요법을 비교했을 때, 연간 중등도 및 중증 악화 발생율을 34% 줄일 수 있었다 (11). 한편, SUMMIT 연구에서는 mMRC 점수가 2 이상인 증상이 심한 환자들만 대상으로 분석해보았을 때, fluticasone furoate/vilanterol 병합 요법이 Salmeterol 단독 요법에 비해서 중등도 및 중증 악화 발생율을 19% 감소시켰다 (6). 따라서 ICS/LABA 병합 요법은 LABA 단독 요법에 비해 급성 악화 발생의 위험도가 높은 환자들에서 더 효과가 좋을 것으로 보인다.

INSPIRE (2008년 발표) 연구는 과거 급성 악화력이 있으면서 mMRC 2 이상의 증상이 심한 환자를 대상으로 시행되었다 (12). 이 연구에서는 Fluticasone propionate/salmeterol 병합 요법과 tiotropium 단독 요법을 비교하였는데, 중등도 및 중증 악화를 줄이는데 양군 간에 유의한 차이를 보이지는 못했다. 하지만 민감도 분석에서는 fluticasone propionate/salmeterol 은 tiotropium에 비해서 스테로이드가 필요한 급성악화를 줄이는데 더 효과가 좋았던 반면, tiotropium 은 fluticasone propionate/salmeterol에 비해서 항생제가 필요한 급성악화를 줄이는데 더 효과가 좋았다.

4) LABA/LAMA 병합 요법

LABA는 β_2 -아드레날린 수용체를 활성화하여 기관지 평활근을 이완시키고, LAMA는 M3 무스카린 수용체를 차단하여 기관지 평활근 수축을 억제한다. 이 두 약물의 병합은 서로 다른 경로를 통해 기관지 확장을 촉진하고 염증 반응을 줄여, 기류 제한 및 공기 저류를 효과적으로 감소시키는 상호 보완적인 작용을 나타낸다.

SPARK 연구 (2013년 발표) 와 DYNAGITO 연구 (2018년 발표) 는 과거 급성 악화력이 있는 환자들만 대상으로 시행된 연구이다 (13, 14). 이 연구들에서 LABA/LAMA 병합 요법이 LAMA 단독 요법에 비해 중등도 및 중증 악화를 7~12% 정도 더 줄이는 효과를 보였으나, 중증 악화를 더 줄이지는 못했다. 반면, ACLIFORM-COPD 연구 (2014년 발표) 와 TONADO 연구 (2015년 발표) 에서는 과거 급성 악화력에 관계없이 COPD 환자들을 등록했는데, LABA/LAMA 병합 요법과 LAMA 단독 요법 간에 급성 악화를 줄이는데 유의한 차이를 보이지 못했다 (15, 16). 따라서, LABA/LAMA 병합 요법은 과거 급성 악화력이 있는 환자에서 LAMA 보다 중등도 및 중증 악화를 더 줄일 수 있을 것으로 보인다.

FLAME 연구 (2016년 발표) 에서는 연구는 과거 급성 악화력이 있으면서 mMRC 2 이상의 증상이 있는 환자를 대상으로 LABA/LAMA 병합 요법인 indacaterol/glycopyrronium 과 ICS/LABA 병합 요법인 fluticasone propionate/salmeterol 을 비교하였다 (17). Indacaterol/glycopyrronium 군은 fluticasone propionate/

salmeterol 군에 비해서 중등도 및 중증 급성 악화를 22% 감소시키고, 중증 급성악화는 19% 감소시키는 결과를 보였다. LANTERN 연구 (2015년 발표) 에서도 유사하게 indacaterol/glycopyrronium 군이 fluticasone propionate/salmeterol 군에 비해 중등도 및 중증 급성 악화를 35% 감소시켰다 (18). 하지만, 대규모 코호트 연구들에서는 LABA/LAMA 가 ICS/LABA 에 비해서 유의하게 급성 악화를 줄이지는 못하는 결과를 보였다 (19). 또한 최근까지의 임상 시험을 대상으로 한 네트워크 메타 분석 에서도 유사하게 LABA/LAMA 와 ICS/LABA 간에 급성 악화를 줄이는데 유의한 차이를 보이지 않았다 (20, 21). 이렇게 연구마다 다른 결과를 보이는 이유는 COPD 가 다양한 생물학적 기전이 혼재되어 있는 복잡하고 이질적인 질환이기 때문으로 보인다. 최근 혈액 내 호산구 수는 2형 염증과 관련된 중요한 생체 지표로 각광받고 있다. 후술할 IMPACT 연구와 ETHOS 연구의 사후 분석 결과에서는 혈액 내 호산구 수가 낮을 수록 LABA/LAMA 가 급성악화를 줄이는데 유리하고, 혈액 내 호산구 수가 높을 수록 ICS/LABA 가 급성악화를 줄이는데 유리함을 보여준다 (22, 23).

ICS/LABA/LAMA 병합 요법 (삼제 요법)

ICS/LABA/LAMA 삼제요법은 ICS가 염증 매개물질의 발현을 억제하여 기도 염증을 감소시키고, LABA는 β 2-아드레날린 수용체를 활성화해 기관지 평활근을 이완시키며, LAMA는 M3 무스카린 수용체를 차단하여 기관지 평활근 수축을 억제한다. ICS는 LABA와 LAMA의 작용을 강화하여 기도 폐쇄와 과도한 기도 저항을 줄이고, LABA와 LAMA의 병용은 서로의 탈감작을 방지하며 기류 개선 효과를 극대화하여 COPD 악화 위험을 더욱 효과적으로 감소시킨다.

TRIBUTE 연구 (2018년 발표) 에서는 이전 FLAME 연구에서 효용성을 증명했던 LABA/LAMA 병합 요법인 indacaterol/glycopyrronium 과 삼제 요법인 beclomethasone/formoterol/glycopyrronium 을 비교하였다 (24). FLAME 연구와 유사하게 CAT 점수 10 이상으로 증상이 심하면서 과거 급성 악화력이 있는 COPD 환자를 대상으로 하였다. 이 연구에서는 beclome-thasone/formoterol/glycopyrronium이 indacaterol/glycopyrronium에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를 15% 감소시키는 결과를 보였으나, 중증 급성 악화에서는 두 병합 요법 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

IMPACT 연구 (2018년 발표) 에서도 CAT 점수 10 이상의 증상이 심하면서도 급성 악화의 과거력이 있는 환자들을 대상으로 삼제요법인 fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol, LABA/LAMA 병합 요법인 umeclidinium/vilanterol, ICS/LABA 병합 요법인 fluticasone furoate/vilanterol 을 비교하였다. Fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 은 umeclidinium/vilanterol 에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를 25% 감소시켰고, fluticasone furoate/vilanterol 에 비해서 15% 감소시키는 결과를 보였다. 또한, fluticasone furoate/umeclidinium/vilanterol 은 umeclidinium/vilanterol 에 비해서 중증 급성악화를 34% 감소시켰고, fluticasone furoate/vilanterol 에 비해서 13% 감소시키는 결과를 보였다.

삼제 요법이 급성악화를 줄이는 효과는 ETHOS 연구 (2020년 발표) 에서도 비슷하게 보고되었다. ETHOS 연구도 IMPACT 연구와 유사하게 CAT 점수 10 이상의 증상이 심하면서도 급성 악화의 과거력이 있는 환자들을 대상으로 진행되었다. 삼제요법인 budesonide (320 μ g 또는 160 μ g) /formoterol/glycopyrronium, LABA/LAMA 병합 요법인 formoterol/glycopyrronium , ICS/LABA 병합 요법인 budesonide (320 μ g)/formoterol을 비교하였다. Budesonide (320 μ g)/formoterol/glycopyrronium 은 formoterol/glycopyrronium에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를 24% 감소시켰으나, 중증 급성악화를 유의하게 감소시키지는 못했다. 반면, Budesonide (320 μ g)/formoterol/glycopyrronium 은 budesonide (320 μ g)/formoterol에 비해서 중등도 및 중증 급성악화를

13% 감소시켰고, 중증 급성악화는 20% 감소시키는 결과를 보였다.

TRIBUTE 연구의 하위분석 결과에서는 혈액 내 호산구가 $\geq 2\%$ 인 환자들에서 삼제 요법이 LABA/LAMA 병합 요법에 비해 급성 악화를 줄이는데 더 효과적인 결과를 보여주었다. 한편, IMPACT 연구와 ETHOS 연구의 사후 분석 결과에서는 혈액 내 호산구 수가 낮을 수록 LABA/LAMA 가 급성악화를 줄이는데 유리하고, 혈액 내 호산구 수가 높을 수록 삼제요법이 급성악화를 줄이는데 유리함을 보여준다 (22, 23). 삼제요법은 혈액 내 호산구 수가 100/uL 이상에서 LABA/LAMA 보다 중등도 및 중증 급성 악화를 줄이는데 유의한 효과를 보였고, 특히 300/uL 이상에서는 삼제요법이 중등도 및 중증 급성 악화를 효과가 훨씬 커지고, 중증 급성 악화를 줄이는 데에도 효과를 보인다. 반면, 삼제요법은 혈액 내 호산구 수가 300/uL 미만에서 ICS/LABA 보다 중등도 및 중증 급성 악화를 줄이는데 유의한 효과를 보였고, 100/uL 미만에서는 삼제요법이 중증 급성 악화를 줄이는 효과를 보이기도 하였다.

경구 약물 요법

1) Roflumilast

Roflumilast는 선택적 PDE-4 억제제를 통해 염증성 사이토카인 생성을 억제하고, 염증 세포의 활성화를 줄여 기관지 염증을 감소시키며, ICS와 병합 시 항염증 효과를 증대시켜 COPD 급성 악화 위험을 감소시키는 것으로 여겨지고 있다.

Roflumilast의 효능을 평가한 M2-124와 M2-125 연구 (2009년 발표)는 만성 기관지염, FEV₁ <50%, 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자를 대상으로 1일 1회 500 μ g 용량의 roflumilast를 위약과 비교하였다 (25). 52주 동안 FEV₁ 변화와 중등도 및 중증 급성 악화 발생률이 주요 결과로 설정되었으며, roflumilast는 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 17% 감소시켰다. 그러나 이 연구는 ICS와 LAMA의 사용이 허용되지 않았고, LABA는 환자의 절반만이 사용하였으며, 나머지는 단기작용 기관지 확장제를 사용하였다는 제한점이 있다.

이러한 한계를 극복하기 위해 REACT 연구 (2015년 발표)는 ICS/LABA 병합 요법에 roflumilast를 추가했을 때 급성 악화를 줄이는지 평가하였다 (26). 이 연구는 만성 기관지염, FEV₁ <50%, 연간 2회 이상의 급성 악화 병력이 있는 환자를 대상으로 하였으며, 1년 동안 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 주요 결과로 설정하였다. 결과적으로 roflumilast를 추가한 군에서 중등도 및 중증 급성 악화 발생률이 13% 더 감소하였다.

RE2SPOND 연구 (2016년 발표)는 REACT 연구와 유사한 연구 디자인을 적용하여 roflumilast의 급성 악화 예방 효과를 평가하였는데, 전체 환자의 42%가 삼제 요법을 사용하고 있었다 (27). 이 연구에서는 roflumilast가 중등도 및 중증 급성 악화의 유의한 감소를 보이지 못했습니다. 그러나, 사후 분석에서 전년도에 3회 이상의 중등도 악화나 1회 이상의 중증 악화 병력이 있는 환자에서는 roflumilast를 추가했을 때 급성 악화 발생률이 유의하게 감소하였다.

Roflumilast 를 LABA/LAMA 또는 삼제요법에 추가하여 사용하는 것이 급성악화를 예방하는데 추가적인 이득이 있는지에 대한 임상 시험 결과는 아직 없다. 다만, 국내 후향적 코호트 연구에서 LABA/LAMA 또는 삼제요법에 추가하여 사용하는 것이 급성악화를 더 줄일 수 있었다는 보고가 있었다 (28). 따라서, roflumilast는 흡입 요법에 추가했을 때 특히 중증 악화 위험이 높은 환자에서 급성 악화를 감소시키는 데 도움이 될 것으로 생각된다.

2) Azithromycin

Azithromycin은 항염증 및 면역조절 효과를 통해 호중구의 활성화와 염증성 사이토카인 분비를 억제하고, 호흡기 감염의 예방과 급성 악화 유발 인자 감소를 통해 COPD 급성 악화 발생을 줄이는 것으로 알려져 있다.

Albert 등의 연구 (2011년 발표)는 azithromycin (250 mg, 1일 1회, 1년간)의 COPD 급성 악화 예방 효과를 평가하였다 (29). 연구 대상은 10 pack-years 이상의 흡연 병력, FEV₁ <70%, 전년도에 최소 1회의 급성 악화 병력이 있는 환자들이었다. Azithromycin은 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 위약 대비 27% 감소시켰다. 그러나 중증 악화에서는 유의한 차이가 없었다. 하위 분석에서는 65세 이상의 환자, 과거 흡연자, ICS를 사용하지 않는 환자에서 더 효과적이었다. 부작용으로는 azithromycin 사용으로 인한 내성 세균의 증가와 청력 손실의 부작용이 보고되었다.

Han 등의 연구 (2014년 발표)는 장기 산소 요법 또는 이전 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자들을 대상으로 azithromycin의 효능을 추가로 평가하였다 (30). Azithromycin은 항생제와 스테로이드가 필요한 급성 악화를 24% 감소시켰지만, 교란 요인을 보정한 후에는 통계적 유의성을 보이지 않았다. 하위 분석에서는 azithromycin이 GOLD II 또는 III 단계, 과거 흡연자, 65세 이상의 환자에서 더 효과적이었다.

따라서 azithromycin은 특히 고령의 과거 흡연자에서 급성 악화 위험을 줄이는 데 효과적일 수 있다. 그러나 QTc 간격 연장, 청력 손실, 항생제 내성 등의 부작용에 대해 주의가 필요하다.

3) 점액용해제

점액용해제는 점액 분비를 조절하고, 점액의 점도를 낮추어 기도 내 점액 제거를 촉진하며, 항산화 및 항염증 효과를 통해 염증 매개체와 산화 스트레스를 감소시켜 COPD 급성 악화 위험을 줄이는 것으로 알려져 있다.

BRONCUS 연구 (2005년 발표)는 FEV₁ 40-70%, 연간 2회 이상의 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자에서 N-acetylcysteine(600 mg, 1일 1회)의 효능을 평가했으며, 급성 악화 빈도 감소에 유의한 효과를 보이지 않았다 (31). 반면, HIACE 연구 (2013년 발표)에서는 N-acetylcysteine(600 mg, 1일 2회) 사용 시 경증에서 중등도의 급성 악화가 44% 감소하였지만, 중증 악화에서는 유의한 개선이 없었다 (32). PANTHEON 연구 (2014년 발표)에서는 N-acetylcysteine(600 mg, 1일 2회, 1년간)이 경증에서 중증 급성 악화를 20% 감소시켰으나, 마찬가지로 중증 악화에는 효과가 없었다 (33). 메타 분석 결과는 N-acetylcysteine을 하루 1200 mg 이상의 용량으로 복용해야 COPD 급성 악화 예방에 효과적임을 시사한다 (34).

PEACE 연구 (2008년 발표)에서는 FEV₁ 25-79%, 전년도에 2회 이상의 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자를 대상으로 carbocisteine (500 mg, 1일 3회)의 효능을 평가하였으며, 경증에서 중등도 급성 악화 발생률을 25% 감소시켰다 (35).

RESTORE 연구 (2017년 발표)에서는 erdosteine (300 mg, 1일 2회)이 경증에서 중등도 급성 악화를 19% 감소시켰으나, 중증 급성 악화에서는 유의한 차이가 없었다 (36).

따라서, N-acetylcysteine, carbocisteine, erdosteine 과 같은 점액용해제는 흡연자와 과거 흡연자 모두에서 경증 및 중등도 급성 악화를 예방하는데 도움이 될 수 있다. 다만, 중증 급성 악화를 예방하지는 못하기 때문에 흡입성 약물치료에 보조적으로 사용하는 것이 적절하겠다.

새로운 치료제

1) Dupilumab

Dupilumab은 IL-4 및 IL-13의 활성을 동시에 억제하여 기도 내 2형 염증을 감소시키는 기전을 통해 COPD의 급성 악화를 개선시키는 것으로 알려져 있다. BOREAS (2023년 발표)와 NOTUS (2024년 발표) 연구에서는 만성 기관지염, FEV₁ <80%, 급성 악화 병력이 있는 COPD 환자에서 dupilumab이 중등도 및 중증 급성 악화 발

생률을 30-34% 감소시키는 결과를 보였다 (37, 38). 또한, FEV₁, SGRQ, E-RS-COPD 점수에서도 유의한 개선 효과를 나타내어, 2형 염증이 동반된 COPD 고위험군 환자에서 유망한 치료로 평가되고 있다.

2) Enfisentrine

Enfisentrine은 PDE-3 및 PDE-4 이중 억제제로, 기도 염증과 평활근 이완을 동시에 개선하는 작용을 한다. ENHANCE-1 및 ENHANCE-2 연구 (2023년 발표)는 3상 무작위 임상시험으로 mMRC 점수 2 이상인 환자들을 대상으로 하였고, ENHANCE-1은 24주, ENHANCE-2는 48주 동안 진행되었다 (39). En-sifentrine을 3mg 씩 하루 2번 네블라이저를 통해 흡입하도록 하였을 때, 위약 대비 FEV₁을 유의하게 개선시켰고, 24주째 중등도 및 중증 급성 악화 발생률을 36~43% 정도 감소시키는 결과를 보였다. 부작용은 ensifentrine과 위약간에 유의한 차이가 없었다. 따라서, ensifentrine 은 증상이 심한 COPD 환자의 급성 악화를 예방할 수 있는 치료로 각광 받고 있으며, 향후 추가 임상 연구 결과가 기대된다.

맺음말

급성 악화 예방은 COPD 치료의 핵심 요소로, 질병 진행, 의료 자원 사용, 사망률에 큰 영향을 미친다. 흡입성 장기작용 기관지 확장제와 흡입성 스테로이드의 병합 요법을 포함한 기존의 흡입성 약물 요법은 급성 악화 빈도를 줄이고 임상 결과를 개선하는 데 효과적이다. 경구 약물 요법은 흡입성 약물 요법에 보조적으로 사용하여 급성 악화 발생의 위험을 추가적으로 줄일 수 있다. 급성 악화 예방에 최적화된 치료를 위해서는 환자의 급성 악화 과거력, 증상의 중증도, 혈중 호산구 수치와 같은 바이오마커를 기반으로 한 맞춤형 전략이 필요하다. 기존 치료제 외에도, IL-4 및 IL-13의 활성을 동시에 억제하여 2형 염증 반응을 감소시켜 급성 악화를 줄이는 생물학적 제제인 dupilumab과 PDE-3와 PDE-4 를 동시에 억제시켜 기관지 확장과 항염증 효과를 통해 급성 악화를 줄이는 ensifentrine이 새로운 COPD 치료로 각광받고 있다. 개별 환자에 따른 맞춤형 치료 전략을 더욱 정교화하여 급성 악화를 줄임으로써 COPD 환자의 삶의 질과 장기 예후를 개선시키기 위한 노력이 지속적으로 필요하다.

References

1. MacLeod M, Papi A, Contoli M, Beghé B, Celli BR, Wedzicha JA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation fundamentals: Diagnosis, treatment, prevention and disease impact. *Respirology*. 2021;26(6):532-51.
2. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. *Eur Respir Rev*. 2010;19(116):113-8.
3. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax*. 2012;67(11):957-63.
4. Rothnie KJ, Müllerová H, Smeeth L, Quint JK. Natural History of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in a General Practice-based Population with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):464-71.
5. 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(8):775-89.

6. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1817-26.
7. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54.
8. Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, et al. Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(10):923-35.
9. Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Mölken MP, Beeh KM, et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1093-103.
10. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R, Frith P, Devouassoux G, Fritscher C, et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):524-33.
11. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):144-9.
12. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26.
13. 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(3):199-209.
14. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a double-blind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):337-44.
15. Singh D, Jones PW, Bateman ED, Korn S, Serra C, Molins E, et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med*. 2014;14:178.
16. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J*. 2015;45(4):969-79.
17. 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(23):2222-34.
18. Zhong N, Wang C, Zhou X, Zhang N, Humphries M, Wang L, et al. LANTERN: a randomized study of QVA149 versus salmeterol/fluticasone combination in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1015-26.
19. Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Comparative Effectiveness and Safety of LABA-LAMA vs LABA-ICS Treatment of COPD in Real-World Clinical Practice. *Chest*. 2019;155(6):1158-65.
20. Lee HW, Park J, Jo J, Jang EJ, Lee CH. Comparisons of exacerbations and mortality among regular inhaled therapies for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review

- and Bayesian network meta-analysis. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002958.
21. Lee HW, Park HM, Jang EJ, Lee CH. Different inhaled corticosteroid doses in triple therapy for chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Sci Rep.* 2022;12(1):15698.
 22. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(9):745-56.
 23. Bafadhel M, Rabe KF, Martinez FJ, Singh D, Darken P, Jenkins M, et al. Benefits of Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol Fumarate Dihydrate on COPD Exacerbations, Lung Function, Symptoms, and Quality of Life Across Blood Eosinophil Ranges: A Post-Hoc Analysis of Data from ETHOS. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2022;17:3061-73.
 24. 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(10125):1076-84.
 25. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet.* 2009;374(9691):685-94.
 26. Martinez FJ, Calverley PM, Goehring UM, Brose M, Fabbri LM, Rabe KF. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;385(9971):857-66.
 27. Martinez FJ, Rabe KF, Sethi S, Pizzichini E, McIvor A, Anzueto A, et al. Effect of Roflumilast and Inhaled Corticosteroid/Long-Acting β 2-Agonist on Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations (RE(2)SPOND). A Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(5):559-67.
 28. Lee HW, Sun J, Lee HJ, Lee JK, Park TY, Heo EY, et al. Differential response to roflumilast in patients with chronic obstructive pulmonary disease: real-world evidence. *J Thorac Dis.* 2024;16(2):1338-49.
 29. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):689-98.
 30. Han MK, Tayob N, Murray S, Dransfield MT, Washko G, Scanlon PD, et al. Predictors of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation reduction in response to daily azithromycin therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(12):1503-8.
 31. Decramer M, Rutten-van Mülken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;365(9470):1552-60.
 32. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: the 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest.* 2013;144(1):106-18.
 33. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(3):187-94.

34. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):451-61.
35. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2008;371(9629):2013-8.
36. Dal Negro RW, Wedzicha JA, Iversen M, Fontana G, Page C, Cicero AF, et al. Effect of erdosteine on the rate and duration of COPD exacerbations: the RESTORE study. *Eur Respir J.* 2017;50(4).
37. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Cole J, Bafadhel M, et al. Dupilumab for COPD with Type 2 Inflammation Indicated by Eosinophil Counts. *The New England journal of medicine.* 2023;389(3):205-14.
38. Bhatt SP, Rabe KF, Hanania NA, Vogelmeier CF, Bafadhel M, Christenson SA, et al. Dupilumab for COPD with Blood Eosinophil Evidence of Type 2 Inflammation. *The New England journal of medicine.* 2024;390(24):2274-83.
39. Anzueto A, Barjaktarevic IZ, Siler TM, Rheault T, Bengtsson T, Rickard K, et al. Ensifentrine, a Novel Phosphodiesterase 3 and 4 Inhibitor for the Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Phase III Trials (the ENHANCE Trials). *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;208(4):406-16.