

# 더딘 작용시간은 PPIs의 태생적 한계

PPIs가 자구책 내야...속효성 중탄산나트륨 복합제 주목



성균관대의대 이준행 교수

※ 본지는 코로나-19 대유행을 고려해 성균관대의대 이준행 교수와 Zoom을 이용한 비대면 인터뷰를 진행했다.

**대표적 소화기계 만성질환인 GERD(위 식도역류질환)가 대한민국에서도 국민 병의 지위를 요구하고 있다.**

성균관대의대 이준행 교수(삼성서울병원 소화기내과)에 따르면, 미란성과 비미란성을 모두 합친 GERD의 국내 유병률은 18%가량으로 급격하지는 않지만 점진적이고 지속적인 증가세를 보이고 있다.

대란을 목전에 둔 대표적 국민 만성질환인 당뇨병 유병률이 14%(2018년 기준)대인 것을 감안하면 절대 안심할 수 있는 수치가 아니다.

GERD는 가슴쓰림 또는 산 역류 증상 등으로 인해 환자의 삶의 질이 떨어지

고, 경우에 따라서는 점막결손 등의 악화로 합병증까지 이어져 심각한 결과를 초래할 수도 있다는 점에서 신속·적극·지속적인 관리가 절실한 질환이다. 특히 GERD는 완치가 힘들어 장기간 또는 일생동안 관리를 요하는 만성질환인 만큼, 환자의 삶의 질에 악영향을 미치며 수시로 발생하는 증상을 그때 그때 빠르게 조절하는게 무엇보다 중요하다.

소화기계 대표적 석학인 이준행 교수는 이와 관련해 “가슴쓰림이나 위산역류와 같은 돌발증상(breakthrough symptoms)은 발현 때마다 수시로 조절해야 하는 만큼 약효의 빠른 작용, 즉 신속한 위산분비억제가 무엇보다 중요하다”며 “기존의 PPIs(프로톤펌프억제제)가 약효발현의 속도 면에서 미진한 부분이 있었던 만큼, PPIs 스스로 한계를 극복할 수 있는 자구책들을 내놓아야 할 때”라고 강조했다.

## Q GERD 치료의 목적은?

GERD 치료에는 다양한 타겟이 존재한다. 병태생리 상 미란성(ERD)과 비미란성(NERD)으로 양분할 수 있는데, 이에 따라 치료 또한 타겟이 달라진다. 수시로 나타나는 증상을 없애는 것이 가장 핵심이고, 장기적으로는 질병의 진행이나 합병증 이환을 예방하는 것도 중요하다.

먼저 치료의 주된 목적은 환자의 삶의 질에 영향을 미치는 증상을 조절해 불편함으로부터 자유롭게 하는 것이다. 내시경검사에서 뚜렷한 점막손상 소견 없이 가슴쓰림과 위산역류 증상만 보이는 비미란성의 경우, 증상이 나타날 때마다 수시로 또는 지속적으로 이를 관리해주는 것이 급선무다.

미란성의 경우는 내시경 소견 상 점막손상을 치유하는 것이 주된 목적이다. 물론 점막손상 치료의 목표는 궁극적으로 그리고 장기적으로 합병증을 예방하는 데 있다.

GERD는 대표적인 만성질환으로 장기적인 치료를 요하지만 합병증 빈도가 그리 높지는 않아, 일반적으로는 증상을 조절하는 수준에서 관리가 이뤄진다.

## Q 약물치료는 어디에 주안점을 두나?

GERD는 근본적으로 완치가 어려운 만성 질환이다. 장기적으로 약물치료를 통해 증상 또는 병변을 관리하는 것이 중요하다.

GERD의 증상은 매일 옷을 갈아 입으며 양상을 달리한다. 매일 또는 어느날 갑자기 증상이 생길수도 있다. 어느 날은 중증도가 심한데 어느 날은 경증에 머물기도 한다.

이렇게 만성적으로 변이가 심한 증상을 치료할 때는 초기치료에 이은 유지요법을 적용해야 하는데, 이 경우 약효가 오래 지속되는 쪽이 유리하다.

한편 장기적인 증상이나 병변과 달리 유지요법의 중간중간에 불쑥 튀어나오는 증상도

있다. 가슴쓰림이나 위산역류와 같은 돌발증상(breakthrough symptoms)은 발현 때마다 수시로 조절해야 하는 만큼 약효의 빠른 작용, 즉 신속한 위산분비억제가 무엇보다 중요하다.

이상의 두 가지 양상을 고려한다면, GERD 치료에 가장 적합한 약제는 처음에는 약효발현이 빠르고, 나중에는 오래 지속되는 경우라고 볼 수 있다. 하나의 약제에 두 가지 특성이 모두 있어야 가장 이상적이다.

## Q PPIs가 빠른 증상조절에 적합한가?

1세대 PPIs는 약효가 다소 약할뿐 아니라 작용(onset)도 느려 현재는 많이 사용되지 않고 있다. 전반적으로는 기존의 PPI 제제들이 돌발증상을 빠르게 진정시키는 측면, 즉 속도에 있어서는 미진한 부분이 있다는 것이 중론이었다. 또한 PPIs 성분이 복용 후 위산에 쉽게 분해돼 약효가 제대로 발현되지 않는다는 점도 결점이다.

통상적으로 PPIs의 최고혈중농도 도달까지 지체시간(lag time)이 존재한다. 위산에 의한 분해를 피하기 위해 장용코팅을 한 서방형 제제의 경우, PPI 성분의 흡수가 늦어져 혈중농도에 도달하기까지 최소 45분 이상의 lag time을 감수해야 한다.

또한 PPIs 전반적으로 혈중농도에 도달한 후에도 위산에 의한 활성화를 거쳐 프로톤펌프를 억제할 수 있기 때문에, 궁극적으로 증상을 개선하는데까지 3~4시간을 감안해야 한다. PPIs의 태생적 한계다.

## Q PPIs 스스로의 지구력은 무엇인가?

PPI 약제 별로 태생적 한계를 극복하기 위한 지구력 노력이 진행되고 있다. 이 가운데 PPI 성분(에스오메프라졸)에 위산에 의한 분해를 막기 위해 제산제 성분의 sodium bicarbonate(중탄산나트륨)를 혼합한 속방

“증상조절이 GERD 치료의 주된 목적”

“미란성은 점막결손 치유·합병증 예방”

“약효, 처음에는 빠르게 나중에는 지속적으로”

“하나의 약제가 두 특성 모두 갖춰야”

“혈중농도 도달에 lag time 존재”

“늦은 작용은 PPIs 태생적 한계”

“sodium bicarbonate 주된 임무는 위산의 중화”

“복합제 성분 에스오메프라졸 안정적이고 빠른 흡수 도와”

“sodium bicarbonate 한국인 적정용량은 800mg”

“약제크기 줄여 환자부담 감소, 순응도 개선 기대”

형 에스오메프라졸 복합제 에스듀오가 주목 받고 있다. 순수 최첨단 국내기술로 개발됐다는 점을 높이 평가하고 싶다.

### Q 에스듀오의 특징점은?

복합제 성분 중 하나인 sodium bicarbonate는 복용 후 위산을 중화시키는 것이 주된 임무다. 이를 통해 에스오메프라졸이 위산에 의해 분해됨 없이 안정적으로 녹아 보다 빠르게 흡수될 수 있도록 장내환경을 조성한다.

최종적으로는 십이지장 상부부터 에스오메프라졸이 흡수되기 시작해 혈중농도에 빠르게 도달할 수 있다. 이에 따라 궁극적으로 약효발현까지의 시간을 더 앞당길 수 있다는 것이 가장 큰 강점이다.

특히 복합제형을 개발하는데 최첨단의 국내기술이 적용되었다. 이 복합제 기술의 핵심은 무엇보다도 약물의 녹는 속도를 정교하게 조절하는 데 있다. 이를 위해 미세 pellet 코팅 기술로 두 성분이 직접 만나지 않는 제형이 필요했다.

Sodium bicarbonate가 위산을 중화시켜 약물흡수에 적합한 환경을 완전히 조성하기 전까지는 에스오메프라졸이 녹는 것을 억제하다가, 환경조성이 끝나는 즉시 약물이 녹아 신속하게 흡수되고, 약효가 나오도록 두 성분의 녹는 속도를 정교하게 조절하는 기술이다.

### Q 복합제는 용량 또는 약제크기 선택에 신중을 가해야하지 않나?

에스듀오는 국내기술로 개발된 만큼, 한국인에게 적합한 sodium bicarbonate 용량을 적용했다는 점에서도 차별화된다. 이를 통해 약제의 볼륨을 늘리지 않으면서 충분히 위산을 중화시킬 수 있도록 했다.

국내외에서 개발된 복합제의 sodium

bicarbonate 함량은 1100mg이다. 이 경우에 약제의 부피가 환자에게 부담을 줄 수도 있다.

개발·제조사 측은 여러 연구를 통해 한국인에게 적합한 sodium bicarbonate 용량으로 800mg을 택했고, 궁극적으로 여타 최첨단 기술을 동원해 약제크기의 부담을 줄일 수 있었다.

에스듀오는 최초에는 에스오메프라졸 20mg, 중탄산나트륨 800mg 복합제만 있었는데, 최근 40mg 용량 복합제의 사용이 가능해지면서 빠른 증상조절과 함께 강하고 지속적인 치료까지 담보할 수 있게 되었다.

### Q 실제 임상시험에서 에스듀오의 특징점이 힘을 발휘했나?

1상 임상시험에서 에스듀오의 T-max(약물이 혈중 최고농도에 도달한 시간)는 30분으로 기존 에스오메프라졸 단독의 90분과 비교해 더욱 빨랐다. 약효발현을 나타내는 pH 4 이상 도달에 걸리는 시간도 에스오메프라졸 단독 대비 약 20분 빠르게 나타났다.

4상임상은 NERD(비미란성) 진단 환자를 대상으로 에스오메프라졸 단독과 비교한 결과, 4주째 가슴쓰림 증상 완치율에서 에스듀오가 단독과 비교해 비열등함을 입증했다. 특히 복용 1일차 가슴쓰림 증상이 소실되는 시점까지의 시간은 단독 대비 더 짧은 경향을 보였다. **MOST**