

스타틴

임상연구의 근거

스타틴
임상연구의
근거

스타틴 임상연구의 근거
Evidence in Statin Clinical Trials

STATIN

Evidence in Statin Clinical Trials



한국지질·동맥경화학회
치료지침위원회

한국지질·동맥경화학회
치료지침위원회

스타틴

임상연구의 근거

Evidence in Statin Clinical Trials

스타틴
임상연구의 근거
Evidence in Statin Clinical Trials

스타틴
임상연구의 근거
Evidence in Statin Clinical Trials

편집위원회

편집위원장

백상홍 교수 (가톨릭의대 순환기내과)

편집위원
(가나다 순)

권혁상 교수 (가톨릭의대 내분비내과)

김상현 교수 (서울의대 순환기내과)

김응주 교수 (고려의대 순환기내과)

박성하 교수 (연세의대 심장내과)

박찬석 교수 (가톨릭의대 순환기내과)

이상철 교수 (성균관의대 순환기내과)

조상호 교수 (한림의대 순환기내과)

축사

신현호 교수 _ 한국지질·동맥경화학회 이사장

혈관에서의 죽상동맥경화증(粥狀動脈硬化症)의 가장 중요한 위험인자인 이상지질혈증(異狀脂質血症)은 우리나라에서 점차 증가하고 있는 양상입니다. 또한 이로 인하여 심장 및 뇌혈관의 질환도 점차 증가되고 있는 실정이 현실화되고 있습니다.

이러한 이상지질혈증의 가장 중요한 치료약제인 스타틴(statin)에 대한 다방면적인 연구가 많이 이루어지고 있으며 임상 의사로서 이 약제의 여러 성상을 잘 이해하는 노력은 필수적인 업무로 대두되고 있다고 생각합니다.

이러한 시점에 본 학회의 치료지침위원회의 주관으로 스타틴 약제에 대한 다각적인 시각으로 접근하여 분석하고 또한 이를 총괄하여 훌륭한 책자를 발간한 업적에 대하여 감사와 함께 축하를 드리고자 합니다. 이러한 업무에 열정적으로 기여한 백상홍 위원장을 비롯한 여러 위원분들의 노고를 치하해드리며 아울러 정성스러운 옥고로 본 책자의 완성에 기여해 주신 여러 모든 필자 교수님들께도 함께 감사의 마음을 전합니다.

임상연구에 근거한 스타틴의 면면에 대한 이해를 더욱 높이고 실제로 임상에 잘 활용함으로써 우리나라 국민의 건강 증진 및 향상에 크게 이바지할 것으로 기대해 봅니다. 이러한 훌륭한 책자가 필요로 하는 모든 분들께 잘 전달되어 진료와 교육 그리고 연구에 도움이 될 수 있기를 바랍니다. 또한 앞으로도 새로운 지식의 축적으로 인한 필요성이 생길 때 마다 시의적절하고도 지속적인 보완과 수정을 통하여 계속적으로 더욱 훌륭한 책자로 거듭날 수 있기를 기대해 봅니다.

한번 더 집필에 참여해 주신 모든 분들의 노고를 치하해 드리며, 한국지질·동맥경화학회(韓國脂質·動脈硬化學會)의 발전과 함께 우리나라 및 전세계인의 건강 증진에 우리 모두가 함께 노력하기를 기원해 봅니다.

발간사

백상홍 교수 _ 한국지질·동맥경화학회 치료지침위원회 위원장

혈중 콜레스테롤과 동맥경화성 심혈관질환 발생과의 상관관계가 밝혀지고, 콜레스테롤 생성을 억제하는 스타틴이 개발, 보급된 후 획기적인 수많은 임상연구 결과들이 제시되었습니다. 이와 같은 근거를 기반으로 스타틴의 임상적 중요성은 널리 인정되어 이제는 심혈관질환 예방 및 치료제로서 임상 현실에서 보편적으로 사용되고 있는 바, 스타틴이 인류건강 증진에 제공한 성과는 놀라운 상황입니다.

스타틴의 역사는 1971년 일본 Akira Endo 박사가 최초로 연구 개발한 이후, 1987년 lovastatin이 콜레스테롤 강하제로서 미국에서 처음 개발에 성공하여 상품화 되었고 이후 여러 제품들이 개발되었습니다. 그리고 1994년 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 연구결과에서 스타틴을 이용한 콜레스테롤 저하가 심혈관계질환 발생을 감소시킨다는 연구결과가 소개된 후, 이후 각종 스타틴을 이용한 임상연구에서 스타틴은 단순히 혈액내 콜레스테롤만 감소시키는 역할뿐만 아니라, 심혈관계질환 사망률 및 유병률을 감소시키는 획기적인 약제로 입지를 굳히게 되었습니다.

그러나 스타틴을 이용한 임상연구의 긍정적인 연구결과가 소개되는 과정에서, cerivastatin은 gemfibrozil과 병용시 심각한 횡문근융해증으로 인한 환자사망으로 약제가 퇴출되는 비운을 겪으면서 약물 상호작용의 중요성 및 약제 안정성에 대한 경각심을 사회에 일깨웠습니다.

근거중심의 의학시대에서 스타틴은 여러 종류의 다양한 임상연구결과를 소개하면서 활용범위를 넓힐뿐 아니라, 현재는 스타틴과 ezetimibe 또는 niacine ER 등과의 병합요법 등 심혈관질환 건강관리에 새로운 임상근거 가능성이 연구되고 있습니다.

한국지질·동맥경화학회 치료지침위원회에서는 여러 종류의 스타틴을 대상으로 역사적 고찰 및 약리작용뿐 아니라 심뇌혈관계 질환에서의 20여 년 이상 시행되었던 다양한 임상연구결과들을 정리하여, 각종 질환에서 스타틴의 유용성 및 한계성들을 자세히 다루어 한 권의 책자로 구성하였습니다. 본 책자가 기획, 편집 및 출판되는 과정에서 많은 도움을 주셨던 여러분들에게 진심으로 감사의 뜻을 드립니다.

본 책자는 근거중심의 현대 의료시대에 오랜 시간 동안 축적된 다양한 임상연구결과들을 정리한 것으로 부디 많은 분들에게 도움이 되고, 국민건강 증진의 한 도구로 사용되어지기를 바랍니다.

목 차

1	스타틴의 발견	한기훈 교수	9	13	스타틴과 제 2형 당뇨병 및 대사증후군	우정택 교수	115
2	스타틴의 약리학적 특성	김상현 교수	13	14	가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료에 있어서 스타틴의 역할	박성하 교수	123
3	스타틴의 임상연구 정리	김상현 교수	23	15	뇌졸중과 고지혈증, 그리고 스타틴	한시령 교수	129
4	스타틴의 지질저하 작용기전	이상철 교수	33	16	스타틴과 만성콩팥병	박철휘 교수	135
5	급성관상동맥증후군에서 스타틴 사용에 대한 연구들	최동주/이상언 교수	41	17	스타틴과 골대사	권혁상 교수	145
6	심혈관질환 고위험군에서 스타틴 연구	조상호 교수	51	18	HIV 감염과 스타틴	한상훈 교수	151
7	고혈압 환자의 이상지질혈증 치료에 있어서 스타틴의 역할	박성하 교수	57	19	여성 및 노인에서의 스타틴 치료	박찬석 교수	159
8	스타틴과 심부전	백상홍 교수	65	20	소아 및 청소년에서의 스타틴 치료	노정일/김기범 교수	169
9	스타틴과 부정맥	신우승 교수	81	21	스타틴 치료의 인종적 차이	박찬석 교수	175
10	스타틴과 대동맥판막 협착증	이상철 교수	87	22	스타틴의 안전성	조상호 교수	181
11	스타틴과 심혈관질환의 일차 예방 및 경동맥 내중막 두께	김응주 교수	95	23	스타틴의 지질수치 변화 이외의 효과들	한기훈 교수	195
12	장기이식 환자에서의 스타틴 치료 효과	이혜영 교수	109	24	각국의 이상지질혈증 치료지침	백상홍 교수	203
					INDEX		

스타틴

임상연구의 근거

Evidence in Statin Clinical Trials

제1장

스타틴의 발견 (The discovery of statin)

울산의대 심장내과 한기훈 교수

집필진 (가나다 순)

권혁상 교수 (가톨릭의대 내분비내과)	김기범 교수 (서울의대 소아청소년과)
김상현 교수 (서울의대 순환기내과)	김응주 교수 (고려의대 순환기내과)
노정일 교수 (서울의대 소아청소년과)	박성하 교수 (연세의대 심장내과)
박찬석 교수 (가톨릭의대 순환기내과)	박철휘 교수 (가톨릭의대 신장내과)
백상홍 교수 (가톨릭의대 순환기내과)	신우승 교수 (가톨릭의대 순환기내과)
우정택 교수 (경희의대 내분비내과)	이상언 교수 (서울의대 순환기내과)
이상철 교수 (성균관의대 순환기내과)	이해영 교수 (서울의대 순환기내과)
조상호 교수 (한림의대 순환기내과)	최동주 교수 (서울의대 순환기내과)
한기훈 교수 (울산의대 심장내과)	한상훈 교수 (연세의대 감염내과)
한시령 교수 (가톨릭의대 신경과)	

스타틴의 발견 (The discovery of statin)

콜레스테롤 합성경로의 발견

콜레스테롤은 지질대사의 한 축을 이루는 중요한 산물로서, 우리 몸의 모든 세포에서 합성할 수 있다. 그러나 25-50%의 콜레스테롤은 간에서 합성되는 것이 사실이다. Konrad Bloch과 Feodor Lynen 박사는 이러한 콜레스테롤의 생합성 경로를 규명하여 1964년 노벨상 의학상을 수여하게 된다. 잘 알려진 바와 같이 콜레스테롤 생합성 경로의 속도조절효소(rate limiting enzyme)는 HMG-CoA 환원효소(reductase)로서 이를 억제하는 기전을 가진 것이 바로 스타틴이다. 체내 콜레스테롤의 양은 정교한 항상성에 의하여 조절된다. 체내 콜레스테롤의 양, 즉 세포 내 콜레스테롤 양에 따라서 조절이 되는데, 만일 모자라는 상황에서는 소위 SREBP라는 전사인자가 활성화되어 세포표면의 LDL 수용체의 양과 HMG-CoA 환원효소의 활성을 증가시킨다. 스타틴은 이러한 측면에서 콜레스테롤의 생합성을 계속적으로 억제하는데 중요한 고리역할을 한다.

LDL 수용체의 발견

Brown과 Goldstein 박사가 텍사스대학에서 의기투합하여 연구를 시작한 것은 1972년이다. 당시 매우 높은 혈중 콜레스테롤 수치와 조기 심혈관질환을 보이는 소위 가족고콜레스테롤혈증(familial hypercholesterolemia, FH)이라는 유전병을 연구하게 되었다. 당시에는 약 35가지의 출생 시 유전적 결함에 의한 질환들이 밝혀져 있는 상태였고, 이들은 모두 상염체성 열성이었기 때문에 유전자의 50% 만이 결함이 있는 소위 이형접합체(heterozygote)들은 질환을 일으키지 않는다는 믿음이 있었다. 오로지 FH 만이 이형접합체 상태에서도 혈중 콜레스테롤 수치 상승 등의 문제를 보였으므로 이 원인이 효소에 있기 보다는 세포조절기전에 있다고 예측한 Brown과 Goldstein 박사의 견해는 이후 사실로 증명된다. 그들은 FH 환자에서 유일하게 취득할 수 있었던 피부의 섬유모세포(fibroblast)를 이용하여 HMG-CoA 환원효소의 활성이 LDL 입자들이 결핍되었을 때 수십 배 상승하는 반면 FH 섬유모세포에게는 관찰되지 않으며 이미 그 활성도가 매우 높아져 있음을 알게 되었다. 이는 LDL 입

자들의 세포 내 함입 자체 또는 그 과정이 세포 내 콜레스테롤 생합성의 활성을 결정하는 중요한 인자라는 뜻이며, 이후 LDL 입자가 나노물 단위에서도 그 기전이 조절되는 것으로 보아 LDL 입자가 인지되는 예민한 수용체의 존재가 있음을 밝혀내게 된다. 이후 각고의 노력 끝에 그들은 1982년 소의 부신으로부터 LDL 수용체 단백질을 정제하였으며 1985년 유전자 염기서열을 규명하게 된다. 이후 2009년까지 FH의 LDL 수용체의 돌연변이는 무려 1,100종 이상 보고된다.

LDL 입자들은 세포에 부착된 이후 30분 만에 급속히 해체된다. Brown과 Goldstein박사는 더 나아가 이러한 해체 작용과 LDL 수용체의 세포내 traffic 및 재사용과정을 상세하게 밝혀 그 공로로 노벨상을 수여하게 됨은 물론, 스타틴의 특성을 규명하는 학문적인 기반을 제공하게 된다.

스타틴의 개발

여러 가지 지질강하제 중에 스타틴 만큼 광범위하게 쓰이는 약제는 없다. 그러나 스타틴은 애초에 지질강하제로 개발된 약이 아니었다. 스타틴은 곰팡이가 생성하는 물질로 정균효과(bacteriostatic effect)가 있어 항생제의 후보물질로 개발되었다. 스타틴은 콜레스테롤의 전구물질인 mevalonate를 합성하는 속도조절효소인 HMG-CoA 환원효소 억제제(reductase inhibitor)로 정균효과는 bacteria의 세포막의 재생에 필요한 sterol의 합성을 저해하기 때문이라고 생각되었다.

1974-1976년에 LDL 수용체가 Michael Brown과 Joseph Goldstein에 의해 발견되면서 지질치료제는 새로운 전기를 맞는다. 한편 일본제약회사 Sankyo의 연구책임자였던 Akira Endo는 여러 후보 물질을 탐색하여 1973년에 마침내 *Penicillium brevicompactum*에서 분리한 Mevastatin (compactin)이라는 최초의 스타틴을 개발하였다. Mevastatin은 임상시험에서 매우 효과적이고 안전하다고 보고되었다. 그러나 당시 장기적으로 진행되고 있던 개의 실험에서 장화생(intestinal metaplasia)을 유발하여 퇴출되었다. 그러나 당시 개에게 투여한 mevastatin의 용량이 너무 많았는데(gram 단위) 이 용량은 약 자체가 crystallisation을 일으킬 만한 초고용량이다. 당시에는 전혀 스타틴에 대한 경험이 없어 용량을 잘못 정하였다. 지금처럼 수십 mg 단위로 사용하였다면 이런 부작용 없이 성공적으로 시장에 진입하였을 것이다.

당시 Sankyo는 미국 MSD와 mevastatin을 공동연구하고 있었는데, MSD는 mevastatin의 분자 구조에서 일부 기가 치환된 lovastatin을 *Aspergillus terreus*에서 분리하는데 성공하였다. 1987년 FDA는 lovastatin에 대해 인가를 내어 주었으며 이 스타틴이 세계최초의 상용 스타틴이 되었다. 한편 Sankyo 역시 mevastatin을 변형하여 pravastatin을 개발하였는데 1989년 FDA의 허가를 받았다. Lovastatin은 지용성이고 pravastatin은 수용성인데 이 둘은 사실 한 부모로부터 나온 형제와 같다. 이 후 simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, cerivastatin, rosuvastatin이 개발되었다.

그러나 스타틴의 상황이 그렇게 좋지는 않았다. 이미 수십 년 전부터 콜레스테롤과 관상동맥질환이 연관 있다는 것이 알려졌으나 콜레스테롤을 감소시켰을 때 관상동맥질환이 감소하는 증거는 없었다. 먼저 개발된 약제인 fibrate를 이용한 임상시험은 negative result거나 오히려 fibrate를 복용한

사람에서 암발생률이 증가했다는 보고만 있을 따름이었다. 관상동맥질환 발생률은 감소했으나 암발생은 증가하는 임상실험도 있었다. 콜레스테롤을 낮추는 요법이 관상동맥질환의 치료나 예방에는 소용이 없다는 어두운 전망이 당시의 분위기였다.

그러나 1994년에 발표된 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)연구는 이 상황을 역전시켰다. Simvastatin을 복용한 심장질환자에서 관상동맥질환에 의한 사망률은 물론 총사망률이 감소했음을 보여주었기 때문이다. 총사망률의 감소는 무척 중요한 메세지로서, 당시 유행하던 콜레스테롤 저하와 관련된 여러 가지 의심들(우울증의 증가, 자살의 증가, 암 발생의 증가)을 일거에 소멸시켰다. 연이어서 발표된 pravastatin 40 mg을 투여한 중요한 연구인 WOSCOPS는 현재 병이 없는 정상인에서도 콜레스테롤을 낮추면 관상동맥질환을 예방할 수 있다는 중요한 사실을 밝혀냈다. WOSCOPS와 4S 연구결과에 의해, 이제 관상동맥질환자나 정상인에서도 콜레스테롤의 감량은 선택의 문제가 아니라 환자를 치료하는데 꼭 해야만 하는 윤리적 당위가 되었다.

스타틴의 약리학적 특성

서울의대 순환기내과 김상현 교수

REFERENCES

1. Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009 Apr;29:431-438

스타틴의 약리학적 특성

스타틴 (statin, HMG-CoA 환원효소 억제제)

스타틴은 LDL-C을 낮추는 효과가 가장 뛰어나고, 중성지방을 낮추며 HDL-C을 증가시키면서, 부작용이 비교적 적은 안전성과 내약성을 보여, 현재 이상지질혈증의 약물치료로 가장 널리 사용되고 있다.

1. 작용기전

콜레스테롤 합성의 속도조절 단계인 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A)를 메발론산 (mevalonic acid)으로 전환시키는 과정에 작용하는 효소인 HMG-CoA 환원효소 (3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase)를 억제한다(그림 1). 그 결과 간세포에서 콜레스테롤의 생산이 감소하여 세포 내의 콜레스테롤 양이 감소하고, 이어서 간세포 표면에 LDL 수용체 발현이 증가하여 혈액 내 콜레스테롤을 많이 간세포 안으로 포함시켜 제거함으로써 혈청 콜레스테롤 농도를 감소시킨다. 또한 간에서 VLDL의 합성을 감소시키고 LDL 수용체를 통해 VLDL을 제거하기 때문에 중성지방의 농도를 감소시키는 효과도 있고, apolipoprotein B-100의 합성을 억제한다. 스타틴 작용에 의해 콜레스테롤 합성 과정에서 생산되는 farnesyl pyrophosphate나 geranylgeranyl pyrophosphate의 감소에 따른 isoprenylated protein 합성 감소를 통해 rhoA, ras, rac1 등의 염증성 인자들의 활동이 억제된다. 그리고 스타틴은 혈관내피세포의 기능을 개선시키고 죽상경화 진행과정에 관여하는 세포의 증식을 억제하며, hsCRP (high sensitivity C-reactive protein)를 감소시키고 혈전형성 인자, 염증매개 인자를 억제하는 다면발현성 효과 (pleiotropic effect)를 통해 추가적인 항죽상경화 효과를 보인다.¹

주로 밤에 간에서 콜레스테롤이 합성되므로 자기 전에 투약하며, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin과 같이 반감기가 긴 일부 약제는 아침에 투여하기도 한다. Lovastatin은 식사와 같이 복용하면 흡수가 향진되고 혈중 농도가 증가한다.

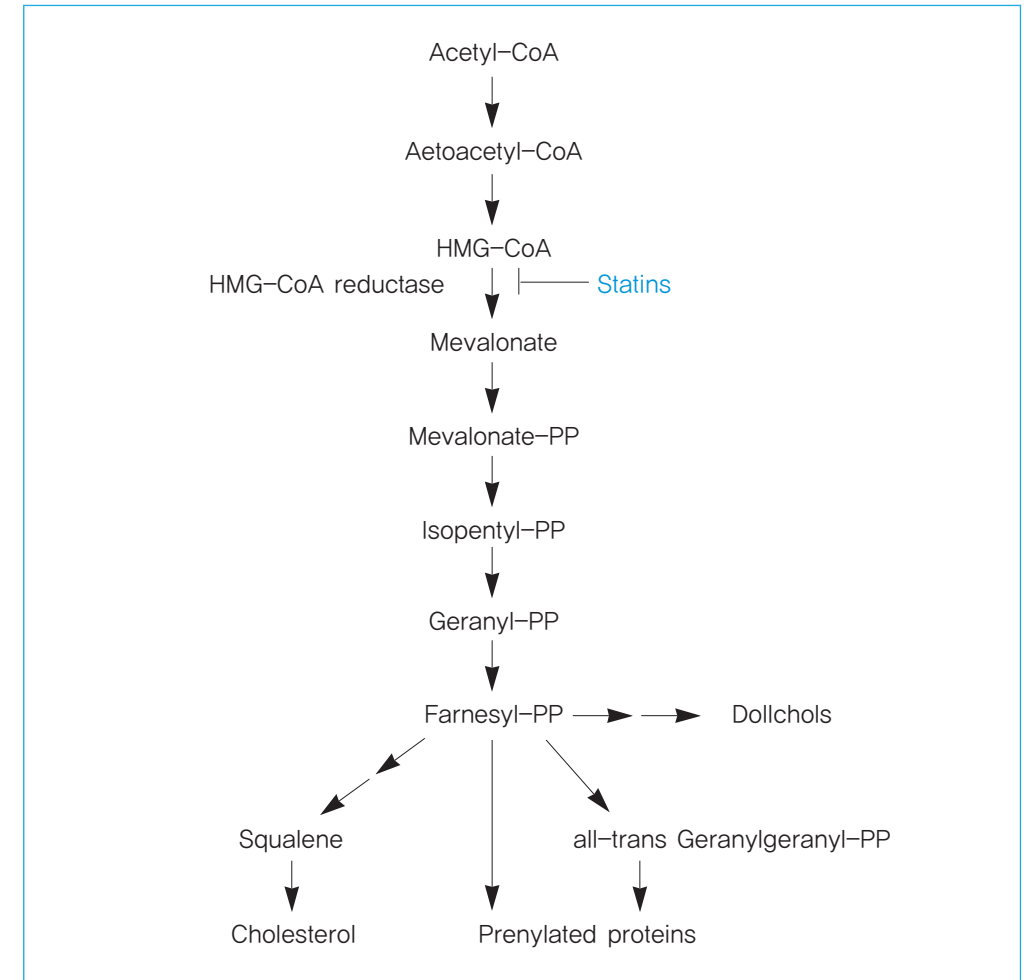


그림 1 스타틴의 작용 기전

2. 지질 개선 효과

LDL-C을 낮추는데 가장 효과적인 약물이며(18-55%), 중성지방을 감소시키고(7-30%) HDL-C을 약간 증가시키는 효과(5-15%)도 가지고 있다. 현재 사용되고 있는 스타틴 약제들은 종류에 따라 용량대비 지질 개선 효과에는 조금씩 차이가 있다(표 1).

스타틴 투여는 간에서의 콜레스테롤 합성 억제와 혈중 저밀도지단백 콜레스테롤 혹은 중성지방이 풍부한 지단백을 감소시킴으로써, 혈중 지단백콜레스테롤이 감소하는 효과를 보인다. 스타틴 투여에 따른 저밀도지단백 콜레스테롤의 감소는 log-linear dose-dependent 양상을 보여, 스타틴을 두 배로 증량하면 기본 용량에 비해 추가적으로 6-7%의 LDL-C 감소효과를 더 얻을 수 있다(rule of 6 or 7).

표 1 스타틴 제제들의 동일 용량에서의 지질 개선 효과 비교

Pitava- statin	Rosuva- statin	Atorva- statin	Simva- statin	Lova- statin	Prava- statin	Fluva- statin	Ceriva- statin	Total	LDL-C	HDL-C	TG
1	10	20	20	40	0.2	-22%	-27%	4-8%	-10-15%
2	5	10	20	40	40	80	0.4	-27%	-34%	4-8%	-10-20%
4	10	20	40	80	80	-32%	-41%	4-8%	-15-25%
...	20	40	80	-37%	-48%	4-8%	-20-30%
...	40	80	-42%	-55%	4-8%	-25-35%

용량 단위: mg/일

3. 심혈관질환의 예방

그동안 혈관질환의 유무, 이상지질혈증의 유무 등 여러 환자군을 대상으로 많은 임상연구가 이루어졌으며, 이를 통해 지질대사 이상의 개선과 심혈관질환의 예방에 스타틴이 매우 효과적인 약물임이 증명되었다.

WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, MEGA, JUPITER 연구와 같은 관상동맥질환 일차 예방연구에서 주요 관상동맥사건을 감소시켰으며, 심혈관계 사망률도 감소하였다.^{2,3} 4S, LIPID, CARE, TNT, IDEAL 등의 이차 예방 연구에서는 주요 관상동맥사건, 심혈관계 사망률, 재관류 시술, 뇌졸중 및 전체 사망률의 감소가 증명되었고,⁴ HPS, ASCOT-LLA 연구에서 심혈관보호 효과가 다시 증명되었다. CARDS 연구를 통해 당뇨병 환자에서의 심혈관질환 예방효과가 증명되었고, SPARCL 연구를 통해 뇌졸중의 이차예방 효과가 증명되었으며,⁵ PROSPER 연구를 통해 고령 환자에서의 효과도 증명되었다. 또한 PROVEIT-TIMI22 연구를 통해 급성관동맥증후군과 같은 초고위험군에서 스타틴 고용량 투여로 적극적인 지질강하치료를 하는 것이 심혈관사건예방에 효과적임이 증명되었고, 혈관 내 초음파를 이용한 REVERSAL, ASTEROID, COSMOS 연구를 통해 스타틴 치료에 의한 관상동맥 죽상경화반의 진행 억제와 퇴축이 증명되었다.⁶⁻⁸ 관상동맥질환을 지닌 환자에서 적극적인 스타틴 치료가 동양인에서도 효과가 있음이 COSMOS, JAPAN-ACS 연구에서 증명되었다.⁹

이러한 효과는 일차적으로는 LDL-C의 저하에 의한 것으로 생각되며, 추가적으로 HDL-C 및 중성지방 수치의 개선과 다른 비지질 효과도 도움이 되었을 것으로 고려되고 있다. LDL-C을 40 mg/dL 낮추면 관상동맥질환 발생이나 심혈관질환 발생을 23% 감소시키는 효과가 있다.¹⁰

4. 적응증 및 약제의 선택

LDL-C이 증가되어있는 제 IIa형 이상지질혈증뿐만 아니라, LDL-C과 중성지방이 동시에 증가되어있는 혼합형 이상지질혈증에도 유용하다. 스타틴의 종류를 선택할 때에는 환자의 LDL-C의 치료 전 수치와 심혈관질환 위험도에 따른 목표치를 고려하여 결정하는 것이 좋다. 특히, 심혈관질환이 있는 고위험군에서 치료전 LDL-C 수치가 매우 높은 환자에서는, LDL-C 저하효과를 크게 얻을 수 있

표 2 스타틴 약제의 정리

약제 Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin
지질개선효과
LDL-C 18-55% 감소
HDL-C 5-15% 증가
중성지방 7-30% 감소
효과: 관상동맥질환, 뇌졸중, 심혈관계질환 사망률 및 총사망률의 감소
금기: 임신, 수유
안전성: 임상연구에서 부작용이 적고 비교적 안전함
부작용: 간독성, 근육병증
복용법:
Lovastatin : 20-80 mg/일, 저녁식사와 함께 복용
Pravastatin : 5-40 mg/일, 자기 전에 복용
Simvastatin : 20-80 mg/일, 자기 전에 복용
Fluvastatin : 20-80 mg/일, 자기 전에 복용
Atorvastatin : 10-80 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
Rosuvastatin : 5-40 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음
Pitavastatin : 1-4 mg/일, 복용시간에 큰 영향을 받지 않음

는 스타틴 고용량 투여나 용량대비 지질강하 효과가 큰 약제를 우선적으로 고려할 수 있다. 스타틴 약제들에 대한 정리는 표 2의 내용과 같다.

5. 스타틴 복용 유지의 필요성

급성 심근경색후 지질 개선 약물들에 대한 순응도를 보면 급성심근경색 환자에서 3년후 50%의 순응도를 보이는 등 예상보다 낮음을 알 수 있어 추가적인 관심이 필요하다. 스타틴 복용을 중단하게 되면 LDL-C을 비롯한 지질 수치가 스타틴 치료 전 상태로 악화되는 것은 스타틴 복용 중단후 2-3개월이면 충분하며, 또한 LDL-C 수치는 스타틴 복용 중단 2-3개월 내에 약 30-40% 증가한다고 알려져 있다.¹¹

또한, 급성관동맥증후군의 경우에는, 과거 스타틴을 복용하다가 중단한 경우는, 스타틴을 계속 복용하는 군에 비해 관동맥 사건 발생률 및 사망률이 4배 증가하며, 심지어는 전혀 스타틴을 복용하지 않은 환자군에 비해서도 관동맥 사건 발생률 및 사망률이 2배 증가함이 알려져 있다. 이는 스타틴의 지질 개선 효과보다는 항염증, 항혈전, 항산화효과 등의 다면형성 효과에 의한 것으로 보인다. 따라서 스타틴 복용을 지속하는 것이 중요하며, 특히 심혈관질환의 급성기에서는 스타틴 복용을 중단하는 것이 관동맥사건 및 심혈관질환 발생과 사망률을 증가시켜 매우 위험한 상황을 초래할 수 있으므로 유의할 필요가 있다.¹²

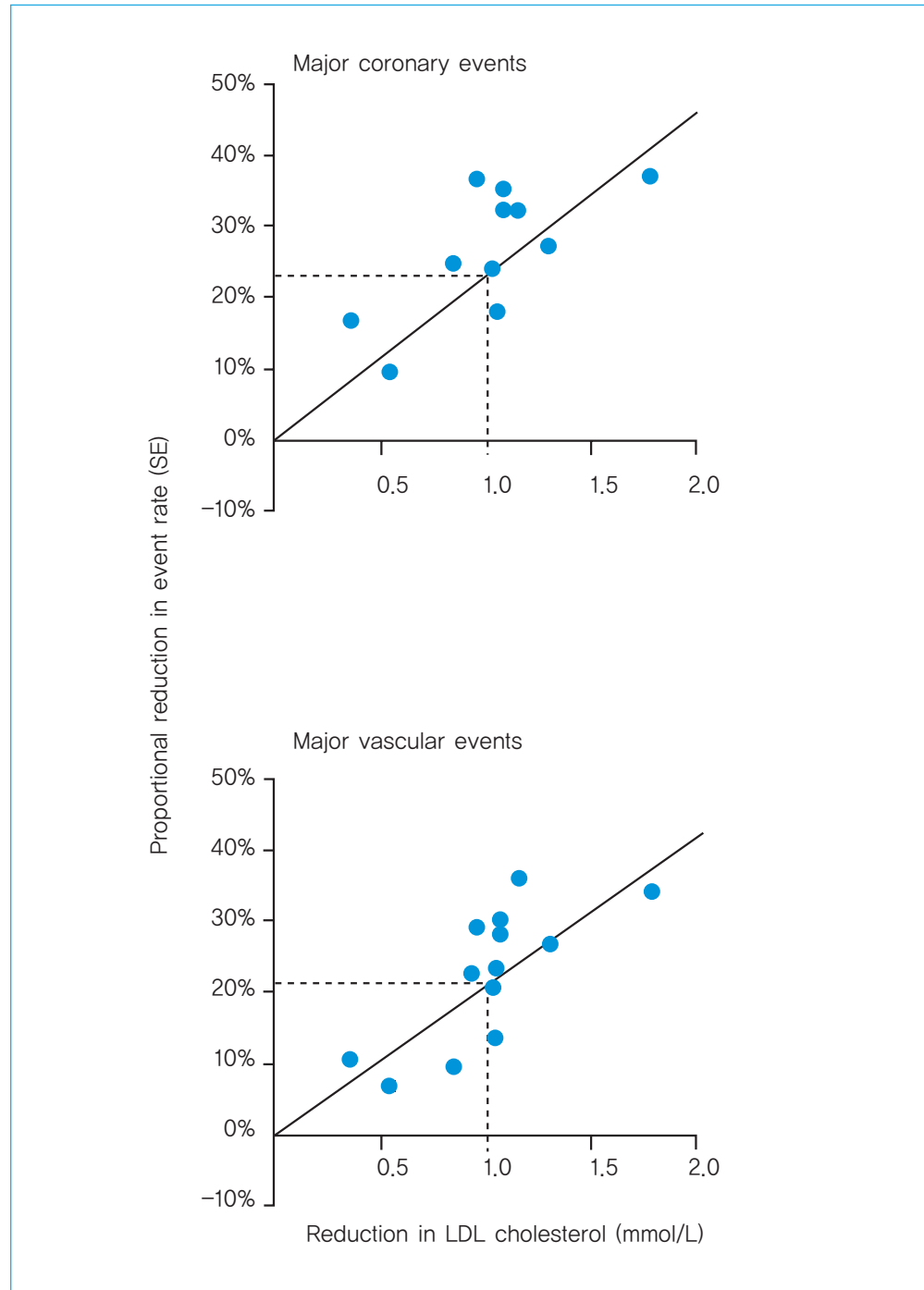


그림 2 LDL-C의 감소와 관상동맥질환, 주요 심혈관사건의 예방효과

6. 약물 특성과 대사

스타틴 종류별로 친수성과 친지질성에 차이가 있으며, 일부 학자들은 이에 따라 간에서의 지질 개선 효과, 다면 효과나 근육병증 발병에 차이가 있다고 주장하기도 한다. 예를 들면 친지질성이 강한 스타틴으로는 cerivastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin 순이며, 친수성이 강한 스타틴으로는 pravastatin, pitavastatin, rosuvastatin 등이 있다.

약물 대사의 측면을 살펴보면, 스타틴 중에서 pravastatin은 sulfation에 의해 대사되기에 약물 상호작용의 위험도가 가장 낮다. 또한 fluvastatin은 Cytochrome P450효소의 2C9 아형에 의해 대사되고, lovastatin, simvastatin, atorvastatin, cerivastatin은 Cytochrome P450효소의 3A4 아형에 의해 대사되기에 약물 상호작용에 관심을 가질 필요가 있다. Rosuvastatin이나 pitavastatin의 경우 Cytochrome P450효소의 여러 아형에 의해 대사되는 정도로 대사경로가 다양하며, glucuronidation에 의해 대사되는 경로도 존재하여 pravastatin과 함께 약물 상호작용 위험성이 상대적으로 적은 스타틴에 속한다.¹³⁻¹⁴

임상연구들을 통해 pravastatin을 제외한 여러 스타틴 투여에 따른 새로운 당뇨 발생과 혈당 관리 악화가 보고되었으며, 이와 관련된 원인 및 기전에 대해서는 연구 중이다.¹⁵

7. 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등으로 4% 정도에서 나타나며 간독성과 근육병증 부작용이 중요하다. 부작용 빈도는 상대적으로 낮아 안전한 약으로 알려지고 있다.

1) 간독성(hepatotoxicity): 약 0.5-2%에서 transaminase (AST, ALT)의 상승이 발생하며 이는 약의 용량에 비례하며, 약제 중단시 가역적인 회복을 보인다. 간독성이 있는 다른 약과 함께 투여하면 발생 빈도가 증가한다. Transaminase가 약간 증가한 경우에는 투약을 중단할 필요가 없으며, 정상범위의 3배 이상 증가되면 투약을 중단하였다가 간수치가 정상화되면 저용량부터 다시 시도하거나 다른 약제를 투여할 수 있다. 투약 후 6주와 12주에 간기능검사를 시행하고 그 이후에는 6개월마다 반복하여 시행한다.¹³⁻¹⁴

2) 근육병증(myopathy): 근육통, 근무력감, 갈색뇨, creatine kinase 수치가 정상치의 10배 이상 증가하는 경우에 진단할 수 있다. 발생 빈도는 0.1-0.01%로 매우 낮지만, 횡문근융해증은 치사율이 높기에 항상 주의를 요하며, 특히 고령, 저체중, 신부전, 갑상선기능저하증, 알콜 중독환자에서 투여할 때 주의를 요한다. Cytochrome P450효소의 3A4 아형에 의해 대사되는 스타틴은 cyclosporine, gemfibrozil, erythromycin 등과 병용하면 빈도가 증가할 수 있다. 수치가 정상치의 3배 이하이면, 비록 근육통이 있더라도 정기적인 검사를 시행하며 계속 투여할 수 있다.¹³⁻¹⁴

KEY MESSAGES

1. 스타틴은 콜레스테롤 합성의 속도조절 단계인 HMG-CoA 환원효소를 억제한다. LDL-C을 낮추는 효과가 가장 뛰어나고, 중성지방을 낮추며 HDL-C을 증가시키면서, hsCRP를 감소시키는 등 여러 다면발현성 항동맥경화효과가 있다. 또한 부작용이 비교적 적은 안전성과 내약성을 보여, 현재 이 상지질혈증의 약물치료로 가장 널리 사용되고 있다.
2. 주로 밤에 간에서 콜레스테롤이 합성되므로 자기 전에 투약하며, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin과 같이 반감기가 긴 일부 약제는 아침에 투여하기도 한다. Lovastatin은 식사와 같이 복용하면 흡수가 향진되고 혈중 농도가 증가한다.
3. 스타틴 투여에 따른 저밀도지단백 콜레스테롤의 감소는 log-linear dose-dependent 양상을 보여, 스타틴을 두 배로 증량하면 기본 용량에 비해 추가적으로 6-7%의 LDL-C 감소효과를 더 얻을 수 있다.
4. 심혈관질환의 급성기에서는 스타틴 복용을 중단하는 것이 관동맥사건 및 심혈관질환 발생과 사망률을 증가시켜 매우 위험한 상황을 초래할 수 있으므로 유의할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
2. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
3. Ridker PM, Danielson D, Fonseca FAH, et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
4. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352-64.
5. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. for REVERSAL investigators. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis; A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
7. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. for ASTEROID investigators. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis; The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
8. Takayama T, Hiro T, Yamagishi M, et al. for the COSMOS Investigators. Effect of Rosuvastatin on Coronary Atheroma in Stable Coronary Artery Disease Multicenter Coronary Atherosclerosis Study Measuring Effects of Rosuvastatin Using Intravascular Ultrasound in Japanese Subjects (COSMOS). *Circ J* 2009;73:2110-17.
9. Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. for JAPAN-ACS investigators. Effect of Intensive Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Coronary Syndrome; A Multicenter Randomized Trial Evaluated by Volumetric Intravascular Ultrasound Using Pitavastatin Versus Atorvastatin (JAPAN-ACS [Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome] Study). *JACC* 2009;54:293-302.
10. Cholesterol Treatment Trialists's (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
11. Kim MK, Kim HS, Kim SH, et al. Changes of the Lipoprotein Profiles with Time after Discontinuation of Statin Therapy. *Korean Circ J* 2008;38:36-42.
12. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. on behalf of the Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Investigators. Withdrawal of Statins Increases Event Rates in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
13. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current Perspectives on Statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
14. Pasternak RC, Smith SC, Bairey-Merz CN, et al. for Writing Committee Members. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 2002;106:1024-8.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735-42.

제3장

스타틴의 임상연구 정리

서울의대 순환기내과 김상현 교수

스타틴의 임상연구 정리

그동안 혈관질환의 유무, 이상지질혈증의 유무 등 여러 환자군을 대상으로 많은 임상연구가 이루어졌으며, 이를 통해 지질대사 이상의 개선과 심혈관질환의 예방에 스타틴이 매우 효과적인 약물임이 증명되었다. 스타틴을 이용하여 진행된 임상연구에는, 기존에 관상동맥질환의 과거력이 없는 환자에서 지질대사 이상의 개선 치료가 관상동맥질환의 발생을 예방하고 사망률을 개선시키는 효과가 있는가에 대해 알아본 일차예방 연구(primary prevention trial)와, 이미 관상동맥질환이 발생한 환자에서 심장질환의 재발 예방, 관상동맥질환에 의한 사망률이나 총 사망률 감소 효과에 대해 알아본 이차예방 연구(secondary prevention trial), 그리고 심혈관질환 여부가 혼합된 복합예방 연구가 있다. 또한 급성 관동맥증후군환자 대상 연구들, 안정형 관상동맥질환자 대상 연구들 또한 관동맥 혈관 조영술 및 관동맥내 초음파 소견을 분석한 연구들 이외에도, 뇌혈관질환, 당뇨병, 만성 신질환, 심부전, 대동맥판막 협착증, 가족성 고콜레스테롤 혈증, 고령 환자에서의 스타틴의 효과 등에 대한 다양한 연구 결과들이 있다.

1. 일차예방 연구

우선, 일차예방 연구인 WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 연구에서, 관상동맥 심질환이 없는 6,595명의 고콜레스테롤혈증을 보인 남자 환자(45-64세, 총콜레스테롤 평균치=272±23 mg/dL)를 대상으로, pravastatin (40mg/day) 투여군과 대조군으로 무작위 배정하여 4.9년 동안 관찰한 결과, 총콜레스테롤은 20% 감소, LDL-C은 26% 감소하였다. Pravastatin 투여군은 대조군에 비해 관상동맥질환 사건 발생은 31% 감소($p<0.001$), 비치명적 심근경색 발생도 31% 감소($p<0.001$), 관상동맥질환에 의한 사망은 28% 감소($p=0.13$), 총 심혈관질환 사망률은 32% 감소($p=0.033$), 그리고 총 사망률은 22% 감소($p=0.051$)되는 효과가 확인되었으나 뇌졸중은 양군에서 모두 1.6%가 발생하여 차이가 없었다. 위약에 비하여 특이한 부작용은 발견되지 않았고 심혈관질환 이외의 질환으로 인한 사망률이 증가되거나 하는 점은 없었다. 이 연구에서는 심혈관계 질환이 없는 고콜레스테롤혈증을 치료해야 한다는 확실한 이론적 근거가 최초로 제시하였다. 또한 pravastatin 투여군은 대조군에 비하여 당뇨 발생률이 30% 감소하였으며, 15년 연장 관찰에서도 심

혈관계에 대한 효과는 계속 유지되었다.¹

또 하나의 일차예방 연구인 AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) 연구에서는 총콜레스테롤이나 LDL-C이 높지 않으면서 HDL-C이 낮은 대상자들에서 lovastatin투여가 관상동맥질환의 발생을 감소시키는 지의 여부에 관해 알아보았다. 연구를 시작할 때 대상군(6,605명, 남자 5,608명, 여자 997명)의 평균 혈중 콜레스테롤은 221 mg/dL, 평균 LDL-C은 150 mg/dL의 수치를 보였고, HDL-C은 남자의 경우 36 mg/dL, 여자에서는 40 mg/dL이었다. Lovastatin 20-40 mg/day를 약 5.2년 간 사용하여 LDL-C은 115 mg/dL로 25% 감소시키고, HDL-C은 39 mg/dL로 6% 상승시켰다. 또한 이에 따라 대조군에 비해 급성 주요 관상동맥질환을 37% 감소시켰으며($p<0.001$), 심근경색의 발생은 40% 감소($p=0.002$), 불안정 협심증은 32% 감소($p=0.02$), 관동맥 재개통술의 필요성은 33% 감소($p=0.001$), 관상동맥질환 사건 발생은 25% 감소($p=0.006$), 총 심혈관 사건의 발생은 25% 감소시켰다($p=0.003$). 치료군에서의 사망률이 대조군에 비해 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었으며, 안전성 비교 결과에서도 양 군에서 유의한 차이는 없었다. 이 연구 결과, LDL-C을 목표치까지 감소한 조절효과를 확인하였으며, HDL-C의 저하 또한 유의한 위험인자로서 증명되어 기존 NCEP (National Cholesterol Education Program) guideline의 보완에 포함되었다.²

아시아인을 대상으로 진행된 유일한 일차예방 연구로 MEGA Study (Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan)가 있다. 이 연구는 1994-1999년의 기간 동안에 40-70세의 남성과 80세 미만의 여성 중에서 총콜레스테롤 수치가 240-270 mg/dL인 일본 사람을 대상으로 하였다. 대상자들은 식이요법만 시행하는 대조군($n=3966$)과 식이요법과 함께 pravastatin (10-20mg) 저용량을 투여하는 군($n=3866$)으로 무작위 배정되었고 총 10년 동안 평균 5.3년 간 추적 관찰되었다. 이 환자들은 50세 이상의 여성이 2/3를 차지하였고, 고혈압 및 흡연자의 비율은 각각 42%, 20% 수준이었다. 연구결과 pravastatin 투여군은 대조군에 비하여 총콜레스테롤을 11.5% 감소, LDL-C은 18.0% 감소, HDL-C은 5.2% 상승, 중성지방은 8.1% 감소하여 위약군에 비하여 우수한 지질 개선효과를 보였다. 또한 pravastatin 투여군은 위약군에 비해 일차 종말점인 관상동맥질환의 발생이 33% 감소하여 유의한 효과를 보였다($p=0.010$). 모든 심혈관질환 사건 발생률은 26% 감소하였고, 관상동맥질환과 뇌경색의 발생률 합은 30% 유의하게 감소하였다. 또한 부작용은 양 군에서 큰 차이가 없었다. 이 연구로 아시아인에서도 스타틴의 지질수치 개선효과와 심혈관질환 개선효과가 증명되었다.³

JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 연구는 LDL-C이 낮거나 정상이면서 hsCRP가 높은 환자들에서 스타틴의 치료 효과를 전향적으로 연구한 첫 대규모 연구이다. 남자 50세 이상, 여자 60세 이상의 심혈관질환 병력이 없고 LDL-C 130 mg/dL (3.4 mmol/L) 이하, hsCRP 2.0 mg/L 이상, 중성지방 500 mg/dL (5.7 mmol/L) 이하인 환자들을 대상으로 하였다. Rosuvastatin 20 mg 투여군과 위약군을 비교하여 5년간 추적, 관찰할 예정으로 연구가 시작되었으나 1.9년 만에 양 군간에 유의한 차이가 생

여 연구가 조기 종결되었다. 선별된 전체 9만 여명의 환자 중에서 17,802명의 환자를 무작위 배정하여, 양 군에서 각각 8,901명의 환자가 연구에 참여하였다. 환자들의 평균 BMI (body mass index)는 28.3 kg/m²로 약간 비만인 환자들이었다. 평균혈압 134/80 mmHg, 총콜레스테롤 185 mg/dL, LDL-C 108 mg/dL였으며 HDL-C는 49 mg/dL, 중성지방은 118 mg/dL의 낮은 지질 수치를 보였다. 환자들의 hsCRP는 rosuvastatin군에서는 평균 4.2 mg/L, 위약군은 평균 4.3 mg/L이었다. 그 외 위험인자로서 흡연율은 약 16%였고, 대사증후군에 해당하는 환자들 전체의 41.4%로 많은 편이었다. 주요 심혈관질환의 첫 발생 시점을 살펴본 일차 변수의 평가 결과, rosuvastatin 20 mg 투여군은 위약군에 비해 44%의 위험 감소효과를 보였다($p < 0.00001$). 심근경색 발생 54% 감소, 뇌졸중 48% 감소, 혈관재형성이나 불안정형 협심증 등의 발생은 47%로 상대적인 위험 감소를 보였는데, 이러한 효과는 나이, 성별, 고혈압 유무, 거주 지역, 대사증후군, 관상동맥질환 가족력 등에 상관없이 모든 환자에서 비슷하였다. 전체 사망률도 위약군에 비해 20% 감소를 보였고, 지질 대사에 있어서는 LDL-C 50% 감소, HDL-C 4% 증가, 중성지방은 17% 감소하였으며 hsCRP는 rosuvastatin 사용군에서 37%의 매우 큰 감소율을 보였다. 이상반응 발생은 위약과 rosuvastatin군에서 별다른 차이를 보이지 않았으나 새롭게 발생한 당뇨병은 rosuvastatin군 3%, 위약군 1.4%로 유의하게 rosuvastatin군이 많았다. 신기능은 rosuvastatin 투여군에서 더 좋아지는 결과를 보였다. 이 연구에서 rosuvastatin 투여군의 50% 환자에서는 LDL-C가 55 mg/dL 이하였으나 뇌출혈은 더 증가하지 않았고 암 사망률은 감소하였다. JUPITER 연구는 LDL-C가 낮거나 정상이면서도 hsCRP가 높은 환자들에 있어서 임상적인 사건 발생이나 사망률에 대한 rosuvastatin의 효과를 보고한 첫 대규모 연구라는 점에서 큰 의미가 있다. 이러한 동맥에 관한 효과 이외에, 추가적인 하위 연구분석을 통하여 rosuvastatin 20 mg으로 정맥 혈전색전증을 감소시켰다.⁴

2. 이차예방 연구

관상동맥질환의 이차적 예방과 관련하여 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 연구는 4,444명의 협심증이나 심근경색증의 기왕력을 가진 환자를 대상으로 평균 5.4년 동안 추적 관찰 시행되었는데, simvastatin 약제를 사용하여 총콜레스테롤 200 mg/dL 미만을 목표로 치료하였다. LDL-C는 35% 감소하였고, 이에 따라 총 사망률은 30% 감소하였으며($p = 0.0003$), 심장질환의 재발률은 34% 감소, 관상동맥 심질환에 의한 사망률은 42% 감소, 뇌졸중은 30% 감소시키는 효과를 가져왔다. Simvastatin 치료로 심각한 부작용이 생기거나 심혈관질환 이외의 원인으로 사망하는 경우가 증가하거나 하지는 않았다. 여성환자에서도 남성과 동일한 효과가 있었고, 고령의 환자에서도 젊은 연령의 환자와 같은 효과가 있었다.⁵

CARE (Cholesterol and Recurrent Events) 연구는, 콜레스테롤치가 240 mg/dL 이하이면서 관상동맥질환의 기왕력이 있는 환자군에서 pravastatin에 의해 관상동맥질환이나 뇌졸중의 발생이 감소하는가를 알아본 연구이다. 총 4,159명의 환자(남자 3,583명, 여자 576명)를 대상으로 하였고, 연

구시작 당시 혈중 총콜레스테롤 평균치는 209 mg/dL, LDL-C 115-174 mg/dL(평균 139 mg/dL)이었으며 pravastatin 40 mg/day를 투여하면서 5년 동안 추적, 관찰 하였다. 대조군에 비해 pravastatin투여군에서, 관상동맥질환에 의한 사망은 24% 감소하였고($p = 0.003$), 관동맥 우회수술의 필요성이 26% 감소($p = 0.005$), coronary angioplasty의 필요성이 23% 감소하였으며($p = 0.01$), 뇌졸중의 발생도 31% 감소하였다($p = 0.03$). 이 약제의 사용으로 총 사망률은 차이가 없었고 심혈관계 이외의 질환으로 인한 사망률이 증가하거나 하지는 않았으며, 여성환자에서 남성환자보다 효과가 더 좋았다. 치료전 콜레스테롤이 높았던 환자에서 효과가 더 큰 것으로 나타났다. LDL-C의 농도에 따라 분석한 결과, LDL-C가 125 mg/dL 미만의 군에서는 효과가 없었으며, 125 mg/dL 이상의 농도에서는 농도가 높을수록 예방효과가 컸다. 이 연구에서는 총콜레스테롤 농도가 240 mg/dL 이하라 할지라도 LDL-C가 125 mg/dL 이상인 경우에는 적극적 치료를 하여 LDL-C를 125 mg/dL 이하로 낮추는 것이 필요하다는 것을 제시하였다.⁶

LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) 연구에서는 총콜레스테롤치 155-271 mg/dL 사이의 넓은 범위에 해당하는 관상동맥질환자를 대상으로, pravastatin을 하루에 40 mg 투여하여 6.1년 동안 추적 관찰하였다. 그 결과 총콜레스테롤은 18%, LDL-C는 25% 감소하였으며 HDL-C는 5% 증가하였다. 대조군에 비하여 관상동맥질환으로 인한 사망률은 24% 감소하였고($p < 0.001$), 총 사망률은 22% 감소($p < 0.001$), 뇌졸중은 19% 감소하였으며($p = 0.048$), 관동맥 재개통술의 필요성은 20% 감소하는 효과를 보였다($p < 0.001$).⁷

MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) 연구에서는 불안정 협심증 혹은 비 Q파 급성 심근경색증 환자 3,086여명을 대상으로, 입원 24-96시간 사이에 atorvastatin을 사용하기 시작하였고, atorvastatin 80 mg/day의 최대 용량으로 투여하여, 급성 관동맥 증후군의 초기에 스타틴 투여를 시작하는 것이 급성기에 관상동맥질환 사건의 재발을 감소시키는가에 대해 알아보았다. Atorvastatin 80 mg/day 투여 결과, LDL-C의 평균치는 124 mg/dL에서 72 mg/dL로 감소하였으며, 투여 16주후에 일반적인 치료만 받았던 대조군과 비교해 보니, 사망과 비치명적 심근경색 및 반복적인 심근허혈로 인한 재입원 등이 16% 감소하였으며($p = 0.048$), 협심증이 악화되거나 재입원하는 경우가 26% 감소하였고($p = 0.02$), 뇌졸중도 50% 감소되는 효과가 있었다($p = 0.45$). 그러나 간효소치가 정상 상한치의 3배 이상 상승하는 사건은 대조군에 비해 atorvastatin 고용량(80 mg/day) 투여군에서 유의하게 높았다.⁸

IDEAL (Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering) 연구는 관상동맥질환자를 대상으로 simvastatin 40 mg 투여군과 atorvastatin 80 mg 투여군을 비교하여 고용량 투여군에서 관상동맥질환 사건 발생이 감소됨을 보고하였다.⁹ TNT (Treating to New Targets) 연구는 관상동맥 질환이 있는 10,001명의 환자를 대상으로 atorvastatin 10 mg, atorvastatin 80 mg 투여군으로 임의 배정하여 평균 4.9년의 관찰기간 동안 주요 심혈관 질환 즉 관상동맥질환으로 인한 사망, 심근경색, 심정지로 인한 심폐소생술, 뇌졸중의 발생을 비교하였다. 기저 LDL-C 농도는 평균 97-98 mg/dL였고 치료 후 atorvastatin 10 mg 투여군에서 101 mg/dL, 80

표 1 스타틴 임상연구 정리

특성 구분	임상 연구
일차예방 임상연구	WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, MEGA, JUPITER
이차예방 임상연구	4S, CARE, LIPID, IDEAL, TNT, MIRACL, PROVE-IT, A to Z, SEARCH
복합 임상연구 (고위험군 대상)	HPS, ASCOT-LLA
특수 상황별 임상연구	CARDS, PROSPER, 4D, AURORA, SEAS, ASTRONAUT, ASAP, METEOR, ENHANCE
죽상반 크기 연구	REVERSAL, ASTEROID, COSMOS, JAPAN-ACS

mg 투여군에서 77 mg/dL였다. 연구결과 atorvastatin 80 mg 투여군에서 10 mg 투여군에 비해 주요 심혈관질환의 발생률이 2.2% 감소하였으며 상대위험도는 22% 감소하였다. 간기능검사 이상의 발생 빈도는 atorvastatin 80 mg 투여군에서 높았다. 이 연구결과는 이전에 스타틴을 사용한 이차 예방에 관한 임상연구들에서 관찰된 LDL-C의 감소와 관상동맥질환 발생위험의 감소 사이의 상관관계가 LDL-C 농도가 아주 낮은 상황에서도 성립함을 보여준다. 즉, LDL-C이 현재 권유되고 있는 치료목표 근처에서 잘 유지되고 있는 관상동맥질환 환자에서도 LDL-C을 더 낮출 때 추가적인 임상적 효과가 있다는 객관적 증거를 제시한 데 이 연구의 의의가 있다고 할 수 있다.¹⁰

A to Z 연구에서, 급성관동맥증후군 환자에서의 초기 스타틴 투여와 치료강도에 따른 임상효과를 알아보기 위하여 약 4,500명의 환자를 대상으로 하여 고용량 simvastatin (하루 40 mg 씩 1개월, 이후 80 mg 씩 투여)과 대조군 (첫 4개월은 위약 투여, 이후 하루 80 mg 씩 투여)으로 나누어 2년 동안 추적 관찰하였다. 일차연구 종료점(심혈관 사망, 심근경색증, 급성관동맥증후군으로 인한 재입원과 뇌졸중)은 전자에서 14.4%, 후자에서 16.7% 발생하여 약 11%의 상대적인 감소 효과를 얻었으나 통계적인 차이는 없었다. 다만 고용량 초기 투여군에서 심부전증 발생률과 심근경색으로 인한 사망률은 통계적으로 유의하게 개선되어 나타났다.¹¹ 이후 심근경색후 환자들에서 simvastatin 20 mg과 80 mg을 투여하여 비교한 SEARCH 연구 결과 고용량 투여군에서 임상적 사건이 개선되는 경향을 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다.

PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, Thrombolysis in Myocardial Infarction 22) 연구는 급성 관동맥 증후군으로 입원한 지 10일 이내의 4,162명의 환자를 대상으로 pravastatin 40 mg 투여군과 atorvastatin 80 mg 투여군으로 임의 배정하여 평균관찰기간 2년 동안 총 사망률, 심근경색, 재입원을 요하는 불안정 협심증, 혈관 재개통술, 뇌졸중의 발생을 비교하였다. 기저 LDL-C 농도는 양군 모두에서 평균 106 mg/dL 였고 치료 후 pravastatin 40 mg 투여군에서 95 mg/dL, atorvastatin 80 mg 투여군에서 62 mg/dL로 양 군 사이의 차이는 33 mg/dL (35%)였다. 연구결과 atorvastatin투여군에서 pravastatin투여군에 비해 심혈관질환의 발생이 16% 감소하였으며 총 사망률과 심근경색의 발생은 유의한 차이를 보이지 않았다.¹² 이러한 결과는 보다 적극적인 LDL-C 저하노력이 급성관동맥 증후군 환자에서 심혈관질환의 발생을 억제할

수 있음을 보여주는 것이다. 따라서 NCEP ATP III의 개정안에서 초고위험군에 대한 정의를 새로이 설정하였으며 심혈관 질환이 있으면서 1) 다수의 위험인자가 있는 경우 (예: 당뇨병), 2) 심한, 조절되지 않은 위험인자 (예: 흡연을 계속하는 경우), 3) 대사증후군의 여러 위험인자가 있는 경우 (예: 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증과 함께 non-HDL 콜레스테롤 130 mg/dL 이상, 40 mg/dL 이하의 낮은 HDL-C인 경우), 4) 급성 관동맥증후군인 경우의 very high risk group에서는 목표 LDL-C치 70 mg/dL 미만을 선택적으로 고려할 것을 권고하였다.¹²

3. 복합예방 연구

HPS (Heart Protection Study) 연구는 초기 혈중 콜레스테롤치에 상관없이, 즉 혈중 콜레스테롤이 정상이더라도 simvastatin에 의해 혈관질환의 발생이 예방되는가를 알아보았다. 관상동맥질환이나 동맥경화에 의한 다른 폐쇄성 동맥질환 혹은 당뇨병을 지닌 20,536명의 환자를, simvastatin 40 mg/day 투여군과 대조군의 두 군으로 무작위 배정한 후 5년 동안 추적, 관찰하였다. 그 결과, 대조군에 비해 simvastatin 투여군에서 LDL-C은 40 mg/dL 정도 낮았으며, 총 사망률은 13% 감소하였고 ($p=0.0003$), 관상동맥질환에 의한 사망은 18% 감소 ($p=0.0005$), 주요 관상동맥질환 사건의 발생은 27% 감소($p<0.0001$), 관동맥 재개통술의 필요는 24% 감소($p<0.0001$), 뇌졸중은 25% 감소($p<0.0001$) 효과를 보였다.¹⁴

또한, atorvastatin을 투여한 ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm) 연구에서는 3가지 이상의 다른 위험인자를 지니고 총콜레스테롤치가 254 mg/dL 이하인 10,305명의 고혈압 환자를 대상으로 하여 atorvastatin 10 mg/day 투여군과 위약군으로 나누어 5년 동안 연구 예정이었으나, 두 군간의 현격한 결과 차이로 조기 종료하여 평균 3.3년 관찰로 종료하였다. Atorvastatin 투여군에서 대조군에 비해 비치명적인 심근경색과 치명적인 관상동맥질환의 발생률이 36% 감소하였고($p=0.0005$), 뇌졸중은 27% 감소하였으며($p=0.024$), 총 심혈관 사건의 발생은 21%($p=0.0005$), 사망률은 13% 감소하였다($p=0.0005$).¹⁵ 이 연구의 특징은 첫번째로 고혈압 환자군을 대상으로 한 연구란 것이고, 둘째로는 초기 LDL-C 수치가 135 mg/dL 정도로 그다지 높지 않았으며, atorvastatin의 용량을 조절하지 않고 10 mg/day의 특정 용량을 사용하였다는 것이다.

4. 특수상황에서의 임상연구

CARDS 연구를 통해 당뇨병에서의 심혈관질환 예방효과가 증명되었고, SPARCL 연구를 통해 뇌졸중의 이차예방 효과가 증명되었으며, PROSPER 연구를 통해 고령 환자에서의 스타틴 효과도 연구되었다. 또한 PROVE-IT-TIMI22 연구를 통해 급성관동맥증후군과 같은 초고위험군에서 스타틴 고용량 투여로 적극적인 지질강화치료를 하는 것이 심혈관사건예방에 효과적임이 증명되었고, 혈관

내 초음파를 이용한 REVERSAL, ASTEROID, COSMOS, JAPAN-ACS 연구를 통해 스타틴 치료에 의한 관상동맥 죽상경화반의 진행 억제와 퇴축이 증명되었다. 만성 신부전에 대해서는 4D (Die Deutsche Dialyse Studie) 연구와 AURORA 연구가 시행되었으며, 심부전에 대해서는 CORONA 연구와 GISSI-HF 연구가 시행되었다. 대동맥판막 협착증 환자를 대상으로 SEAS, ASTRONAUT 연구가 시행되었으며, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 ENHANCE 연구 등이 시행되었다. 경동맥 내막-중막 두께에 대한 ASAP, METEOR, ENHANCE 연구 등이 시행되었으며, 이들에 관해서는 이 책의 각 장에서 세부적으로 자세히 기술되어 있으니 참고바란다.

결론적으로 그 동안 혈관질환의 유무, 이상지질혈증의 유무 등 여러 환자군을 대상으로 많은 임상연구가 이루어졌으며, 이를 통해 지질대사 이상의 개선과 심혈관질환의 예방에 스타틴이 매우 효과적인 약물임이 증명되었다. 여러 일차예방, 이차예방 및 고위험군에서의 복합예방 연구, 그리고 특수 상황에서 스타틴의 심혈관질환 예방 및 보호효과가 증명되었으며 일부에서는 관상동맥사건 발생 감소 이외에도 이로 인한 사망률, 심혈관계 사망률도 감소하였다. 이러한 효과는 일차적으로는 LDL-C의 저하에 의한 것으로 생각되며, 추가적으로 HDL-C 및 중성지방 수치의 개선과 다른 비지질 효과도 도움이 되었을 것으로 고려되고 있다. LDL-C를 40 mg/dL 낮추면 관상동맥질환 발생이나 심혈관질환 발생을 23% 감소시키는 효과가 있다.¹⁰

KEY MESSAGES

1. 스타틴은 지질 대사 이상의 개선과 심혈관질환의 예방에 매우 효과적인 약물임이 많은 임상연구 결과들에서 증명되었다.
2. WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, MEGA, JUPITER 연구와 같은 관상동맥질환 일차 예방연구에서 주요 관상동맥사건을 감소시켰으며, 심혈관계 사망률도 유의하게 감소하였다.
3. 4S, CARE, LIPID, TNT, IDEAL, MIRACL, PROVE-IT 등의 이차 예방 연구에서는 주요 관상동맥사건, 심혈관계 사망률, 재관류 시술, 뇌졸중 및 전체 사망률이 감소함이 증명되었고, A to Z, SEARCH 연구에서는 개선의 경향을 보였다.
4. HPS, ASCOT-LLA 등의 고위험군을 대상으로 한 연구들에서도 심혈관보호 효과가 증명되었다.
5. CARDS 연구를 통해 당뇨병에서의 심혈관질환 예방효과가 증명되었고, SPARCL 연구를 통해 뇌졸중의 이차예방 효과가 증명되었으며, PROSPER 연구를 통해 고령 환자에서의 효과도 증명되었다. 혈관내 초음파를 이용한 REVERSAL, ASTEROID, COSMOS, JAPAN-ACS 연구를 통해 스타틴 치료에 의한 관상동맥 죽상경화반의 진행 억제와 퇴축이 증명되었다.
6. 이러한 효과는 일차적으로는 LDL-C 감소에 의한 것이며, 또한 HDL-C 및 중성지방 수치의 개선, CRP 감소 등 다른 비지질 효과도 도움이 되었을 것으로 고려되고 있다.

REFERENCES

1. Shepherd J et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
2. Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
3. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al. for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
4. Ridker PM, Danielson D, Fonseca FAH et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian simvastatin survival study(4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Sacks FM et al. for Cholesterol and Recurrent Events Trial(CARE) investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
7. The Long-term Intervention with Pravastatin in ischemic Disease(LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
8. Schwartz GG et al. for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering(MIRACL) study investigators. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes : The MIRACL study : A Randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-18.
9. Pederson TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering(IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. *JAMA* 2005;294:2437-45.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
11. Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD, et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes : Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators(PROVE-IT). Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
13. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
14. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death : early safety and efficacy experience. *Euro Heart J* 1999;20:725-741.
15. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

제4장

스타틴의 지질저하 작용기전

성균관대학교 순환기내과 이상철 교수

스타틴의 지질저하 작용기전

서론

스타틴은 혈중 콜레스테롤을 저하시킬 수 있는 가장 대표적이고 강력한 물질로 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A reductase (HMG-CoA 환원효소)를 억제하는 대표적인 물질이다. HMG-CoA 환원효소는 간세포에서 콜레스테롤을 합성하는 과정인 이른바 mevalonate pathway 중 가장 중요한 속도조절 단계인 HMG-CoA의 Mevalonic acid로의 전환과정을 촉진하는 효소로서, 이 효소의 억제를 통해 콜레스테롤의 합성이 억제됨에 따라 간세포내 콜레스테롤의 양이 감소하고 간세포 표면의 LDL 수용체의 발현이 증가하여 혈액 내 콜레스테롤이 적극적으로 제거되도록 한다 (그림 1).

본론

1. 콜레스테롤의 생합성과 체내조절

콜레스테롤의 생합성은 상기와 같이 주로 간세포에서 일어나며 합성량의 조절은 endoplasmic reticulum내에서 sterol regulatory element-binding protein (SREBP)이 주요 역할을 하는 것으로 알려져 있다. SREBP는 SREBP-cleavage-activating protein (SCAP) 과 Insig이라는 단백질에 결합되어 있다. 세포내 콜레스테롤의 양이 감소하면 SREBP-SCAP 복합체가 Insig 단백질로부터 유리되고 이 복합체는 Golgi체로 이동하게 되며 여기서 SREBP는 콜레스테롤 양이 저하되었을 때에 활성화되는 단백질분해효소에 의해 SCAP으로부터 분리된다. 분리된 SREBP는 이어 핵으로 이동하여 sterol regulatory element (SRE)에 결합, LDL 수용체와 HMG-CoA 환원효소 합성 유전자의 전사를 촉진시키는 요소로 작용한다(그림 2). 합성이 증가된 LDL 수용체는 세포막으로 이동하여 자리잡아 혈중 LDL과 VLDL에 결합, 이들의 콜레스테롤 성분이 간세포내로 유입될 수 있도록 함으로써 혈중 콜레스테롤을 제거하는 역할을 수행한다. 스타틴은 HMG-CoA 환원효소의 억제를 통하여 세포내 콜레스테롤의 합성을 감소시키고 이에 따라 SREBP의 역할을 촉진시킴으로

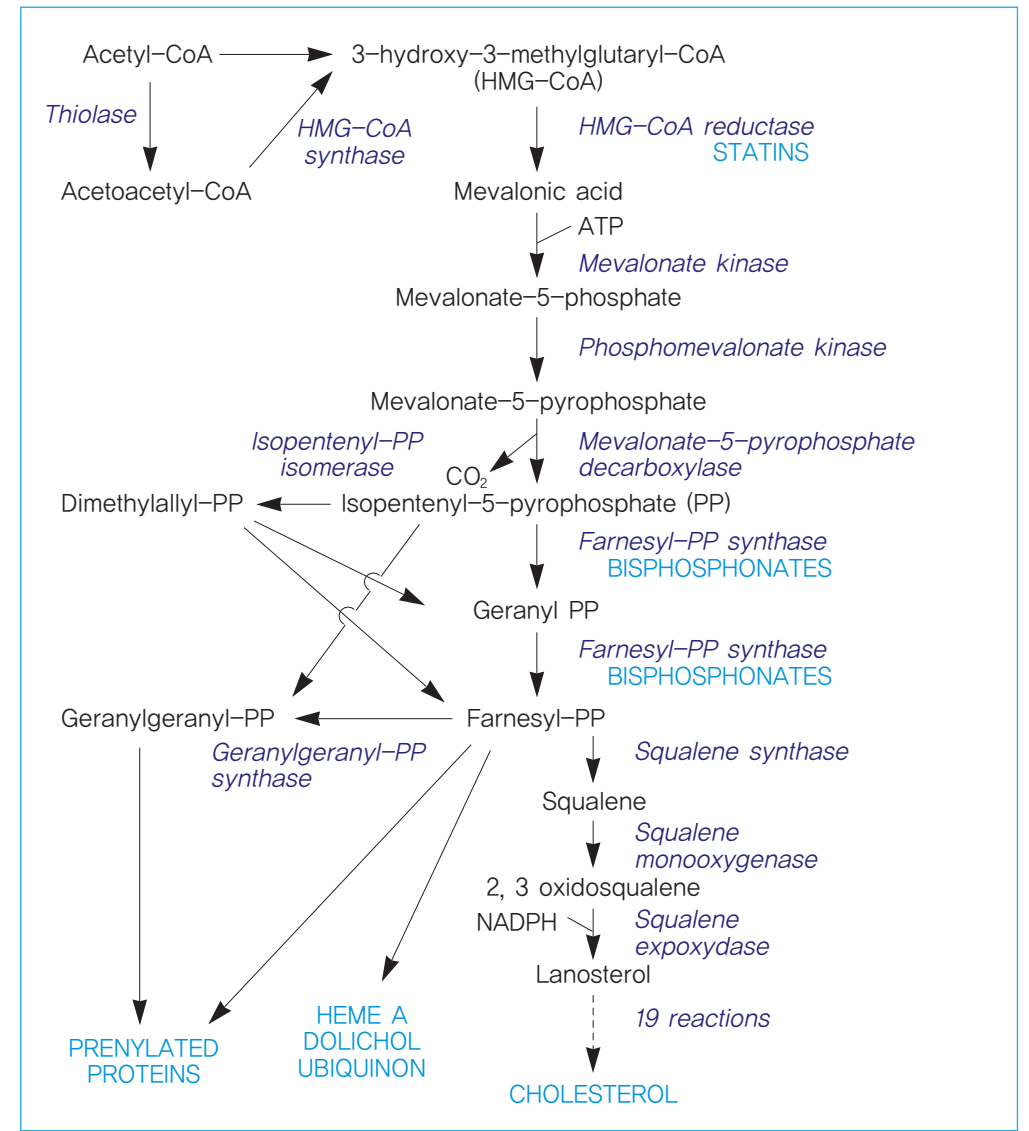


그림 1 콜레스테롤의 합성단계와 스타틴의 작용 위치

하여 혈중 콜레스테롤의 제거를 일으킨다.

2. 스타틴의 개발과 대사

스타틴이 처음 개발된 것은 Penicillium citrinum 곰팡이의 발효 과정에서 발생한 부산물을 토끼의 고지혈증 모델에서 사용하여 그 효과를 발견하게 된 데 기인한다. 초기의 스타틴은 이와 같이 곰

팡이의 발효 과정에서 얻어졌으며 (lovastatin, pravastatin, simvastatin) 이후의 스타틴들은 화학적 합성을 통해 생산되고 있다 (fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin etc). 스타틴은 일부를 제외하고는 간에서 대사되며 lovastatin, simvastatin, atorvastatin과 cerivastatin은 CYP3A4 경로를 통하여, fluvastatin과 pitavastatin은 CYP2C9 경로를 통하여 (일부는 CYP3A4를 통한), rosuvastatin은 CYP2C9과 2C19를 통하여 대사되는 것으로 밝혀져 있다. 반면에 pravastatin은 CYP isoenzyme 경로를 통해 대사되지 않는 것으로 알려져 있다.

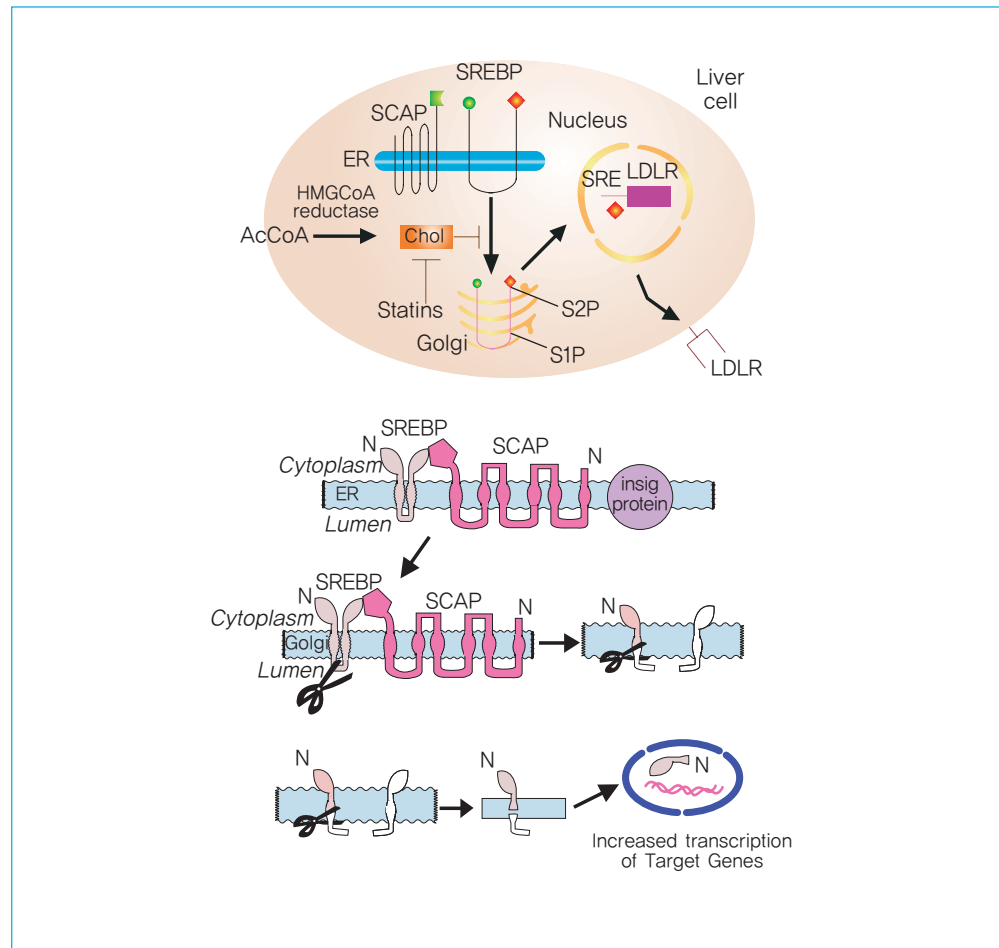


그림 2

간세포 내의 Sterol regulatory element binding protein (SREBP) 에 의한 콜레스테롤 대사의 조절
 Endoplasmic reticulum (ER) 내에 콜레스테롤 함량이 높으면 SREBP는 Insig 과 SCAP 단백질과 결합하여 ER을 벗어나지 않는다. 콜레스테롤의 함량이 떨어지면 Insig 단백질이 분리되고 SREBP-SCAP 단백질 복합체는 Golgi체로 이동하며 여기서 SCAP이 분리되어 SREBP는 핵으로 운반된다. 핵 내에서 SREBP는 HMG-CoA 전환효소와 LDL 수용체 단백질의 전사와 합성을 자극한다. 이를 통해 세포내 콜레스테롤의 되먹임 조절이 이루어지는 바, 스타틴의 작용으로 인한 세포내 콜레스테롤 저하는 이와 같은 과정을 통해 LDL 수용체의 합성을 증가시키게 된다.

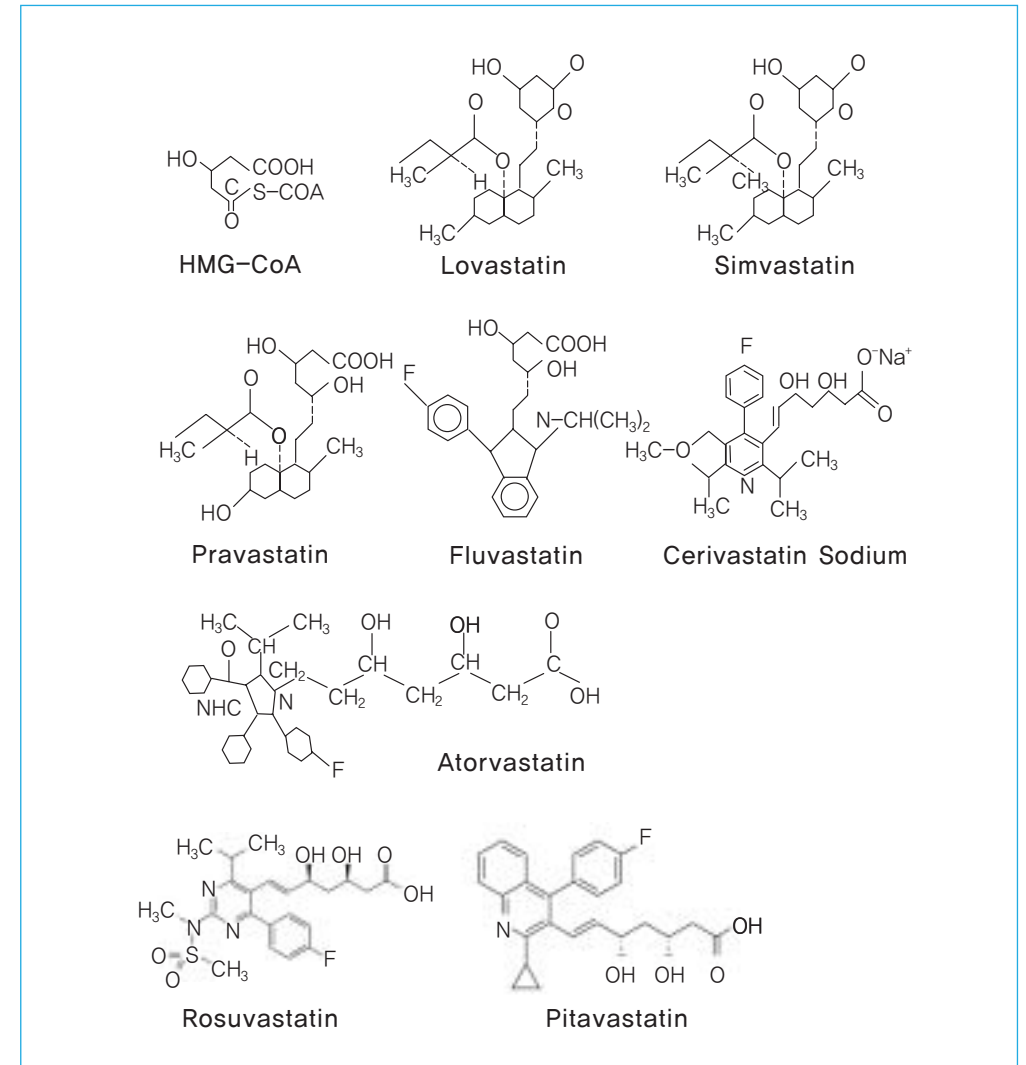


그림 3 HMG-CoA와 각종 statin의 분자구조

3. 스타틴의 구조와 HMG-CoA 환원효소와의 상호작용

스타틴의 기본 구조는 dihydroxyheptanoic acid와 지방친화성의 치환체를 지닌 고리 구조의 결합으로 이루어져 있으며 구조적으로 HMG-CoA와 유사한 형태를 띤다(그림 3). 약리기단 (pharmacophore)은 hydroxyglutaric acid 성분으로, 이 물질은 HMG-CoA의 3-hydroxyglutaryl기 및 mevalonyl-CoA의 전이상태와 구조적으로 유사하여 HMG-CoA 환원효소에 스타틴이 경쟁적으로 결합할 수 있도록 작용한다. 이를 통하여 환원효소의 형태적인 구조가 변화되며 효소의 활성은 가역적으로 억제된다.

표 1 스타틴 약제별 지질저하 정도의 차이

단위 (mg)

% LDL Reduction (approx.)	Statin Equivalent Dosages						
	Atorva- statin	Fluva- statin	Lova- statin	Pitava- statin	Prava- statin	Rosuva- statin	Simva- statin
10-20%	—	20	10	—	10	—	5
20-30%	—	40	20	—	20	—	10
30-40%	10	80	40	1	40	5	20
40-45%	20	—	80	2	80	5-10	40
46-50%	40	—	—	4	—	10-20	80
50-55%	80	—	—	—	—	20	—
56-60%	—	—	—	—	—	40	—

4. 스타틴의 지질저하 작용

혈중 지질의 가장 중요한 조절 장기는 간으로서, 간은 혈중 LDL-C의 반 정도를 흡수하여 제거한다. 즉, 혈중 지질의 조절을 위해서는 간세포의 LDL 수용체의 활성 증가가 가장 효과적인 방법이 된다. 스타틴은 간세포에서 HMG-CoA 환원효소를 억제하여 콜레스테롤의 전구물질인 mevalonic acid의 합성을 저하시키는데, 이 과정에서 스타틴은 환원효소에 결합하여 HMG-CoA의 결합을 경쟁적으로 억제하는 동시에 효소의 물리적인 형태까지 변화시켜 더욱 효과적인 mevalonic acid 합성 억제를 가져온다. 이 가역적인 결합을 통해 간세포 내 콜레스테롤의 양이 감소하면 상기한 바와 같이 endoplasmic reticulum로부터 SREBP을 분해, 형성시키는 단백분해효소의 활성이 일어난다. SREBP는 LDL 수용체 합성 유전자의 발현을 증가시키는 역할을 하는 단백질로 이를 통해 간세포의 LDL 수용체 합성도 증가하게 되고 이에 따라 혈중 LDL과 IDL, 그리고 VLDL 등이 감소하는 효과를 가져온다. 스타틴의 혈중 triglyceride 감소 효과는 LDL-C 저하 작용에 비례해서 나타나는 것으로 알려져 있다. 또한, 스타틴은 간에서 apolipoprotein B-100 (Apo B-100)의 합성도 감소시키고 이에 의해 triglyceride-rich lipoprotein의 합성과 유리 역시 감소하게 되며, apo지단백 B 수용체의 증가가 일어난다. 스타틴은 HDL의 증가에는 강한 효과를 보이지 않으며 약제에 따라 4%에서 8% 정도의 상대적 증가만 가져오는 것으로 알려져 있다.

5. 약제별 지질저하 작용의 차이

현재까지 여러 종류의 스타틴이 제조 판매되고 있으며 각 약제별 지질저하 작용에 차이를 보인다. 잘 알려져 있는 바와 같이 가장 강력한 지질저하 작용을 보이는 약제는 rosuvastatin으로 5 mg의 투여로 30-40%의 LDL-C의 감소를 가져올 수 있다. 대표적인 약제별 지질저하 작용의 차이는 표 1에 제시되어 있다.

REFERENCES

- Jones P, Kafonek S, Laura I, Hunninghake D. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am J Cardiol.* 1998;81:582-7.
- Moghadasian MH. Clinical pharmacology of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Life Sci.* 1999;65(13):1329-7.
- Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science.* 2001;292:1160-4.
- Rader DJ. A new feature on the cholesterol-lowering landscape. *Nature Med.* 2001;7:1332-8.
- Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med.* 2001;5:378-87.
- Istvan ES. Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. *Am Heart J.* 2002;144:S27-32.
- Tobert JA. Lovastatin and beyond: The history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2:517-26.
- Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, et al. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am J Cardiol.* 2003;91(5A):11C-17C.
- Roche V. Antihyperlipidemic Statins: A Self-Contained, Clinically Relevant Medicinal Chemistry Lesson. *American Journal of Pharmaceutical Education.* 2005; 69 Article 77.
- Manzoni M, Rollini M. Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2002;58:555-64.
- Ikonen E. Cellular cholesterol trafficking and compartmentalization. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:125-38.

제5장

급성관상동맥증후군에서 스타틴 사용에 대한 연구들

서울의대 순환기내과 이상언 교수
서울의대 순환기내과 최동주 교수

급성관상동맥증후군에서 스타틴 사용에 대한 연구들

서론

스타틴은 관상동맥질환의 일차 예방과 이차 예방 모두에서 심혈관계 사망과 합병증을 줄이는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 이 중 스타틴의 이차 예방 효과에 대한 대부분의 임상 연구들은 급성관상동맥증후군 발생 초기(3-6개월) 환자들을 대상으로 진행된 연구들이기 때문에 많은 연구자들이 급성관상동맥증후군에서 스타틴의 효과에 대해 특별한 관심을 갖게 되었다. 현재 여러 연구 결과를 근거로 하여 급성관상동맥증후군에 대한 치료 가이드라인에서는^{2,3} 퇴원 전부터 고강도 스타틴 치료를 시작할 것을 권고하고 있다. 본 리뷰에서는 급성관상동맥증후군에서 스타틴 사용에 대해 평가한 다양한 연구를 통해 밝혀진 스타틴의 효능, 안전성, 치료 시작 시점, 스타틴 치료 시작의 LDL-C 기준, LDL-C 목표, 그리고 순응도에 대해 다각도로 살펴보고자 한다.

본론

1. 스타틴의 효능

급성관상동맥증후군에서 스타틴의 효능은 관찰연구(observational studies), 급성관상동맥증후군에서 다른 대상에 대해 시행한 임상 시험의 사후분석(post-hoc analyses of ACS clinical trials), 그리고 무작위 대조군 임상시험과 이들의 메타-분석연구를 통해 확인할 수 있다. 이 중 핵심 임상시험과 메타-분석 결과는 표 1⁴로 정리할 수 있다.

1) 관찰 연구 (observational studies)

급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 한 여러 관찰연구에서는 퇴원 전에 스타틴을 사용하기 시작할 경우 사망률을 포함한 주요 심혈관계 사고의 발생률이 대조군과 비교하여 약 30-40% 정도 감소하는 것으로 보고하고 있다.⁵⁻¹¹ 20,000명의 심장 중환자실 환자들을 대상으로 한 스웨덴의 등록연구인 RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care

Admissions)에서는 스타틴 사용과 1년 사망률의 감소 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보여주었다 (adjusted relative risk: 0.75, 95% 신뢰구간: 0.63-0.89).⁶ 이러한 연구 결과는 다른 대규모 관찰연구인 GUSTO-IIb (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries IIb) plus PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) 분석 연구 (adjusted mortality hazard ratio [HR]: 0.67, 95% 신뢰구간: 0.48-0.95)¹², NRMI (National Registry of Myocardial Infarction)⁴ 데이터베이스 연구 (adjusted in-hospital mortality odds ratio [OR]: 0.58, 95% 신뢰구간: 0.54-0.63)⁹, 그리고 5년 추적 기간까지 사망률에 대한 이익이 있음을 보여준 Nagashima 등의 연구¹⁰를 통해서 확인되었다. 또한 NRMI-49과 PRISM (Platelet-Receptor Inhibition for Ischemic Syndrome Management) 연구¹³에서는 급성관상동맥증후군에서 스타틴을 갑자기 중단하였을 때 유의한 손실이 발생함을 보여주고 있다.

반면, 첫 번째와 두 번째 SYMPHONY (Sibrafiban Versus Aspirin to Yield Maximum Protection From Ischemic Heart Events Post-Acute Coronary Syndromes) 임상시험을 통합 분석한 관찰연구¹⁴에서는 스타틴 사용이 급성관상동맥증후군 환자의 예후에 영향을 주지 않는다는 결과를 발표하였다. 이러한 연구 결과의 차이는 관찰연구가 갖는 본질적인 한계와 스타틴 요법의 시작 시기의 차이 때문인 것으로 생각되고 있다.⁴

2) 무작위 임상시험 (Randomized trials)

총 8개의 무작위 위약 대조군 임상시험이 급성관상동맥증후군에서 스타틴의 효능과 안전성을 평가하기 위해 진행되었는데 이 중 MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) 임상시험¹⁵을 제외한 다른 임상 시험들에서는 일차 연구 목표(primary endpoint)의 유의한 차이를 보여 주지 못하였다.¹⁶⁻²² 특히, MIRACL 연구에서 도달한 일차 연구 목표는 입원을 필요로 하는 반복되는 협심증의 발생률 감소에 기인한 것으로, 사망(death), 심정지(cardiac arrest), 심근경색(myocardial infarction), 혹은 재관류(revascularization)에는 뚜렷한 차이가 없었다.¹⁵

한편, 하루 80 mg의 atorvastatin을 이용한 고강도 치료와 하루 40 mg의 pravastatin을 이용한 표준 치료를 비교한 PROVE-IT 연구²³에서는 pravastatin의 비열등성(non-inferiority)을 증명하려던 초기의 연구 목적과는 달리 2년 추적 결과 모든 원인의 사망, 심근경색, 입원을 필요로 하는 확인된 불안정협심증, 재관류, 그리고 뇌졸중으로 구성된 일차 연구 목표 발생률에 유의한 차이가 있음이 나타났다 (16% reduction in HR, $p=0.005$, 95% 신뢰구간: 5-26%).

한편, 급성관상동맥증후군에서 초기 스타틴 치료의 중요성을 확인하기 위해 하루 40 mg simvastatin을 입원 초기부터 1개월 사용한 뒤 하루 80 mg의 simvastatin을 사용하는 군과 초기 4개월간 위약을 투약한 뒤 하루 20 mg의 simvastatin을 사용한 군을 비교한 A to Z 연구²⁴에서는 심혈관계 사망, 심근경색, 급성관상동맥증후군에 의한 재입원, 그리고 뇌졸중으로 구성된 일차 연구 목표(primary endpoint)에 있어 24개월 추적 결과 긍정적인 경향성만 ($p=0.14$) 확인할 수 있었다(표 1).

표 1 급성관상동맥증후군에서 스타틴 치료 시작에 대한 무작위 대조군 임상시험과 메타-분석 연구

임상연구	치료	치료시작, 일 (평균)	일차 목표	추적기간, 월	On-Treatment LDL-C (mg/dL)		안전성								
					Control	Rx	효능(Efficacy)			ALT (>3x ULN)			CK (>10x ULN)		
							대조 (%)	Rx (%)	Odds Ratio (95% CI)	대조 (%)	Rx (%)	Odds Ratio (95% CI)	대조 (%)	Rx (%)	Odds Ratio (95% CI)
무작위 대조연구 (Randomized Control Trials)													무작위 대조연구 (Randomized Control Trials)		
MIRACL	Atorvastatin 80 mg vs. placebo	1-4 (2.6)	Death, MI, cardiac arrest, RI	4	135	72	17.4	14.8	0.84 (0.7-1.00)	0.6	2.5	4.33 (2.09-8.99)	0	0	Not estimable
A to Z	Simvastatin 40/80 mg vs. placebo/simvastatin 20 mg	<5 (3.7)	CV death, MI, stroke, ACS	24	81	66	16.7	14.4	0.89 (0.76-1.04)	0.36	0.84	2.35 (1.03-5.38)	0.04	0.4	8.90 (1.13-70.28)
PROVE-IT	Atorvastatin 80 mg vs. pravastatin 40 mg	<10 (5.7)	Death, MI, RI, revasc, stroke	24	95	62	26.3	22.4	0.84 (0.74-0.95)	1.1	3.3	3.01 (1.87-4.85)	0.15	0.1	0.65 (0.11-3.92)
메타분석 (Meta-Analyses)													메타분석 (Meta-Analyses)		
Briel et al. (12 RCTs)	Statin vs. placebo	<14 (4.3)	Death, MI, stroke	4	137	110	7.5	8.1	0.93 (0.81-1.07)	0.4	1.1	NA	0.06	0.1	NA
Bavry et al. (7 RCTs)	Early intensive statin vs. control	<12 (5.3)	Death	24	121	86	4.6	3.3	0.75 (0.61-0.93)	0.56	1.6	2.93 (2.09-4.09)	0.71*	0.97*	1.35 (0.96-1.89)
							7.0	6.6	0.94 (0.81-1.09)						
							1.2	1.1	0.90 (0.62-1.30)						
							5.0	4.1	0.81 (0.68-0.98)						
							12.9	11.2	0.86 (0.78-0.96)						
Afilalo et al. (PROVE-IT + A to Z)	Intensive vs. moderate statin	<10 (4.7)	CV death, ACS, stroke	24	89	64	24.8	22	0.86 (0.73-1.01)	0.72	2	2.83 (1.88-4.27)‡	0.02	0.21	8.87 (1.12-70.07)
							4.6	3.5	0.75 (0.61-0.93)						

* Reported as myositis; † secondary end point; ‡ pooled analysis. Efficacy refers to the primary end point. ACS = acute coronary syndrome; CI = confidence interval; CV = cardiovascular; MI = myocardial infarction; NA = not available; RCT = randomized control trial; Revasc = coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention; RI = recurrent ischemia requiring hospitalization; Rx = prescription; ULN = upper limit of normal.

(J Am Coll Cardiol 2009;54:1425-33)

3) 메타분석(Meta-analyses)

급성관상동맥증후군 발생 14일 안에 스타틴을 시작한 임상시험들을 대상으로 4개월간의 초기 결과를 분석한 메타분석 연구에서는 사망, 심근경색, 혹은 뇌졸중의 발생에 스타틴 치료가 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.²⁵ 하지만, 급성관상동맥증후군에서 스타틴 치료의 효능을 24개월 동안 장기간 관찰한 다른 메타-분석 연구들에서는 사망이나 심근경색과 같은 치명적인 심혈관 사건들의 발생이 스타틴 초기 치료에 의해 감소함이 드러났다(표 1).²⁶⁻²⁸

2. 스타틴 치료의 안전성

A to Z 임상시험²⁴에서 고농도의 simvastatin 사용은 근병증(myopathy)의 발생 위험을 증가시켰다. 하루 80 mg의 simvastatin을 사용한 군에서는 53건의 근병증이 발생하였고 하루 20 mg simvastatin을 사용한 군에서는 단 3건의 근병증만 발생하였다. 또한 PROVE-IT 연구²³에서도 하루 40 mg pravastatin을 사용한 군과 비교하여 하루 80 mg atorvastatin 사용한 군에서 간 효소 수치

의 증가 빈도가 더 높았다. 특히 MIRACL연구²⁵에서는 간 효소 수치 상승이 4배 이상 통계적으로 유의하게 발생하였고, 이 중 3명은 간염으로 진단되었다. 메타분석에서도 고강도의 스타틴 치료는 간 혹은 근육 부작용 발생률을 2-4배 증가 시켰고 이러한 부작용의 발생은 스타틴 사용 중단과도 연관이 있었다.²⁸⁻³⁰

3. 스타틴 치료 시작 시점

급성관상동맥증후군 환자에서 스타틴 치료를 언제 시작할지, 즉 입원 중 시작할지 아니면 퇴원 후에 시작할지, 입원 중 시작한다면 초기부터 사용할지 아니면 후기에 시작할지 여부는 의사들에게 있어 중요한 고민이다. 이에 대한 연구들로 2개의 관찰연구와 1개의 무작위 대조군 임상시험이 있다.

급성관상동맥증후군으로 입원한 지 2일 이내에 스타틴 치료를 시작한 환자들과 2일 이후에 스타틴 치료를 시작한 환자들을 비교한 Li 등의 관찰 연구³¹에서는 4개월 혹은 12개월 일차 연구 목표에

유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이와 유사하게 Saab 등이 시행한 관찰연구³²에서도 스타틴을 입원 24시간 이내에 사용한 군과 입원 24시간 이후에 사용한 군 사이에 6개월까지 심혈관계 결과에 차이가 없는 것으로 나타났다. 이러한 관찰 연구들은 결국 급성관상동맥증후군으로 입원하여 24-48 시간 이내에 스타틴 치료를 시작하는 것은 큰 이득이 없음을 보여준다.

한편, 앞에서도 언급한 A to Z 임상시험²⁴에서는 스타틴 치료의 시작 시점을 결정하기 위하여 입원 후 5일 이내에 무작위로 simvastatin 하루 40 mg을 1개월간 복용한 후 하루 80 mg을 복용하는 군과 위약을 4개월간(급성기) 투여하고 이후 simvastatin 하루 20 mg을 복용하는 군으로 분류하였다. 이 임상시험에서 4개월(급성기)과 24개월 추적기간 모두에서 일차 연구 목표의 유의한 차이가 발생하지 않았다. 그러나 이 임상시험은 연구를 계획할 때 예상했던 사건의 발생 빈도 보다 실제로 훨씬 적은 사건이 발생하여 통계적으로 유의한 차이를 검증하는데 문제가 있었다는 한계를 가지고 있다.

4. 스타틴 치료 시작의 LDL-C 기준치

스타틴 치료 시작 시점의 기저 LDL-C 수치가 스타틴 치료의 효과에 관여하는지에 대해서는 아직까지 논란이 있다. 두 개의 관찰 연구^{33,34}에서는 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이거나 60 mg/dL 미만인 환자들에서도 퇴원 시 스타틴을 처방하는 것이 도움이 된다고 보고하였다. 반면, 무작위 대조군 연구들에서는 상이한 결과들이 나타났다. 먼저, CARE (Cholesterol And Recurring Events) 임상 시험의 사후 분석에 의하면 기저 LDL-C 수치가 125 mg/dL 미만인 환자들에서는 40 mg pravastatin을 처방하는 것이 도움이 되지 않았다.³⁵ 하지만, HPS (Heart Protection Study) 임상 시험의 사후 분석에서는 기저 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이라도 고위험군 환자들에서는 스타틴 치료가 유의한 효능이 있었다.³⁶ 고강도 스타틴 치료와 중등도 스타틴 치료를 비교한 임상 시험들에서도 상이한 결과들이 보고되었는데, TNT (Treatment of New Targets) 임상 시험³⁷에서는 LDL-C이 125 mg/dL 이상인 환자들에서는 34%의 사고 발생 감소 효과가 있었으나, LDL-C 수치가 125 mg/dL 미만인 환자들에서는 7%의 감소 효과만 있었고, PROVE-IT 임상시험에서는 LDL-C 수치가 132 mg/dL 초과인 환자들에서는 37%의 감소 효과가 있었으나, 92 mg/dL 미만인 환자들에서는 7%의 감소 효과만 나타났다.³⁸ 반면, IDEAL (Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering) 연구³⁹에서는 이러한 기저 LDL-C 수치에 따른 효과의 차이가 나타나지 않았다. PROVE-IT²³과 MUSASHI-AMI (Multicenter Study for Aggressive Lipid-lowering Strategy by HMG-CoA Reductase Inhibitors in Patients with Acute Myocardial Infarction) 연구³⁹ 결과를 보면 기저 LDL-C 수치가 감소함에 따라 고강도의 스타틴 치료 효과도 감소하게 되는데, PROVE-IT의 사후 분석에서는 기저 LDL-C 수치가 66 mg/dL 미만인 환자들에서는 스타틴 치료가 효과가 없는 것으로 나타났다.³⁸ 14개의 임상시험에 포함된 90,056명의 환자를 대상으로 한 메타분석에 의하면 스타틴 치료의 효과는 치료 전 기저 LDL-C 수치보다는 LDL-C 수치의 감소 정도와 상관 관계가 있었다. 즉, LDL-C 수치 40 mg/dL 감소는 환자 예후의 20% 개선과 관련이 있었다.¹

5. 스타틴 치료의 목표

현재 ACC/AHA 가이드라인에서는 급성관상동맥증후군과 같은 초고위험군 환자의 LDL-C 치료 목표를 70 mg/dL로 제시하고 있다.^{2,3,40} 하지만, 이러한 LDL-C 치료의 목표에 대해서는 아직까지 논란이 있다.^{42,43} 고강도의 스타틴 치료와 표준 스타틴 치료를 비교했던 연구들 중 급성관상동맥증후군 환자를 대상으로 했던 PROVE-IT 시험²³과 A to Z 시험,²⁴ 그리고 안정성 협심증 환자를 대상으로 한 TNT 시험,³⁷ IDEAL 시험,³⁹ 및 SEARCH 시험³⁸은 모두 서로 다른 스타틴 용량을 사용하여 사건의 발생을 비교하였고 LDL-C 치료 목표에 따라 사건의 발생을 비교하지 않았다. 이들 임상시험 자료를 종합 분석하면 치료 전 기저 LDL-C 수치는 130 mg/dL 이었고 치료 후 평균 LDL-C 수치는 고강도 치료에서 75 mg/dL, 표준 치료에서 101 mg/dL이었다.²⁸ 한편, 급성관상동맥증후군을 대상으로 했던 PROVE-IT 시험²³과 A to Z 시험²⁴에서는 각각 atorvastatin 하루 80 mg과 simvastatin 하루 80 mg 사용 후 LDL-C 중앙값이 62 mg/dL과 66 mg/dL으로 모두 ACC/AHA의 가이드라인을 충족하고 있음을 알 수 있다. 하지만 이 연구들은 모두 LDL-C 치료 목표를 연구의 가설로 세우고 있지 않기 때문에 현재까지 관상동맥질환에서 스타틴 치료의 LDL-C 목표는 여전히 불분명한 상태이다. 특히, PROVE-IT 시험의 2년 사후 분석 결과 추적 기간 동안의 LDL-C 중앙값이 53 mg/dL인 환자들과 82 mg/dL인 환자들 사이에서 일차 연구 목표에 차이가 나지 않았다는 점을 고려하면 LDL-C의 치료 목표는 더욱 불확실하다.³⁸

6. 스타틴 치료에 대한 순응도

스타틴 치료를 입원 초기부터 시작해야 하는 이유 중 하나로 제시되고 있는 것이 바로 스타틴 치료에 대한 순응도이다. 즉, 입원 초기부터 다른 약물들과 함께 스타틴 처방을 시작할 경우 스타틴에 대한 치료 순응도가 증가한다는 것이다. 최근의 대규모 등록연구인 NMRI-⁴⁷ CHAMP (Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program),⁴⁴ LTAP (Lipid Treatment Assessment Project)⁴⁵에서 입원 초기에 스타틴을 시작할 경우 치료 순응도가 높아지는 것으로 나타났다. 하지만, MIRACL 시험⁴⁵에서 고농도의 스타틴 치료의 탈락률이 4개월 동안 거의 11%에 도달하고 PROVE-IT²³과 A to Z 시험²⁴에서는 2년 동안 탈락률이 거의 30%에 육박한다는 것은 초기 치료가 스타틴 치료의 순응도에 도움이 된다는 결과에 의문을 제기하게 한다. 한편, 입원 중 저용량 혹은 중등도 용량의 스타틴 치료를 시작하여 목표 LDL-C 수치에 맞게 용량을 증가시키는 것은 스타틴 치료의 순응도를 높이고 부작용을 최소화하면서 장기 스타틴 치료의 이득을 유지하는데 도움을 줄 것으로 생각된다.⁴⁶

결론

급성관상동맥증후군 환자에서 초기 고강도 스타틴 치료는 반복적인 허혈과 재관류를 줄이고 2년 이상 장기 추적 시 사망률과 심근경색 발생률도 감소시키는 것으로 생각된다. 하지만, 다른 한편으

로는 간과 근육 부작용을 증가시켜 장기간 치료 순응도를 감소시킬 수 있는 문제도 지니고 있다. 지금까지 스타틴에 대한 많은 연구들에도 불구하고, 급성관상동맥증후군 환자에서 스타틴 치료의 시작 시점과 기저 LDL-C 기준, 그리고 LDL-C 치료 목표는 아직까지도 불확실하다. 그리고 급성관상동맥증후군에서 스타틴 치료의 효과가 LDL-C 감소에 의한 것인지 아니면 LDL-C 감소와 무관한 독립된 효과인지 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

KEY MESSAGES

1. 급성관상동맥증후군 환자에서 초기 고강도 스타틴 치료는 반복적인 허혈과 재관류를 줄이고 2년 이상 장기간 추적 시 사망률과 심근경색 발생률도 감소시킨다.
2. 급성관상동맥증후군 환자에서 초기 고강도 스타틴 치료는 간과 근육 부작용을 증가시켜 장기간 치료 순응도를 감소시킬 수 있는 문제를 갖는다.
3. 급성관상동맥증후군 환자에서 스타틴 치료의 시작 시점과 기저 LDL-C 기준, 그리고 LDL-C 치료 목표는 아직까지 불확실하다.
4. 급성관상동맥증후군에서 스타틴의 치료 효과가 LDL-C 감소에 의한 효과인지 아니면 LDL-C 감소와 무관한 독립된 효과인지에 대해 향후 추가적인 연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-787
2. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:210-47.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al., ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:652-726.
4. Morrissey RP, Diamond GA, Kaul S, Statin in Acute coronary syndromes, do the guidelines recommendations match the evidence? *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1425-33.
5. Bybee KA, Wright RS, Williams BA, et al. Effect of concomitant or very early statin administration on in-hospital mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001;87:771-4.
6. Stenestrand U, Wallentin L, Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.20. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:1-6.
7. Walter DH, Fichtlscherer S, Britten MB, et al. Benefits of immediate initiation of statin therapy following successful coronary stent implantation in patients with stable and unstable angina pectoris and Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;89:1-6.
8. Ferrieres J, Cambou JP, Gueret P, et al. Effect of early initiation of statins on survival in patients with acute myocardial infarction (theUSIC 2000 Registry). *Am J Cardiol* 2005;95:486-9.
9. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005;96:611-6.
10. Lenderink T, Boersma E, Gitt AK, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2006;27:1799-804.
11. Nagashima M, Koyanagi R, Kasanuki H, et al. Effect of early statin treatment at standard doses on long-term clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction (the Heart Institute of Japan, Department of Cardiology Statin Evaluation Program). *Am J Cardiol* 2007;99:1523-8.
12. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357:1063-8.
13. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, et al. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:1446-52.
14. Newby LK, Kristinnson A, Bhapkar MV, et al. Early statin initiation and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;287:3087-95. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
15. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
16. Arntz HR, Agrawal R, Wunderlich W, et al. Beneficial effects of pravastatin (+/-colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] study). *Am J Cardiol* 2000;86:1293-8.
17. Colivicchi F, Guido V, Tubaro M, et al. Effects of atorvastatin 80 mg daily early after onset of unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:872-4.
18. Okazaki S, Yokoyama T, Miyauchi K, et al. Early statin treatment in patients with acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation* 2004;110:1061-8.
19. Sakamoto T, Kojima S, Ogawa H, et al. Effects of early statin treatment on symptomatic heart failure and ischemic events after acute coronary syndrome: demonstration of the beneficial effect on atherosclerotic lesions by serial volumetric intravascular ultrasound analysis during half a year after coronary event: the ESTABLISH study. *Circulation* 2004;110:1061-8.
20. Thompson P, Meredith I, Amerena J, et al., on behalf of Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT). Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004;148:e2.
21. Wright RS. The Prevention of Ischemic Events by Early Treatment with Cerivastatin (PRINCESS) study. Paper presented at: the Annual Congress of the *European Society of Cardiology*; August 28-September 1, 2004; Munich, Germany.
22. Liem AH, van Boven AJ, Veeger NJ, et al., on behalf of Fluvastatin on Risk Diminishment after Acute Myocardial Infarction Study Group. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002;23:1931-7.
23. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
24. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
25. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2046-56.
26. Hulthen E, Jackson JL, Douglas K, et al. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:1814-21.
27. Bavry AA, Mood GR, Kumbhani DJ, et al. Long-term benefit of statin therapy initiated during hospitalization for an acute coronary syndrome: a systematic review of randomized trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:135-41.
28. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-21.
29. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.
30. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007;29:253-60.

31. Li Y, Wu H, Yang Y, et al. Effect of early versus late in-hospital initiation of statin therapy on the clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome. *Int Heart J* 2007;48:677-88.
32. Saab FA, Eagle KA, Kline-Rogers E, et al. Comparison of outcomes in acute coronary syndrome in patients receiving statins within 24 hours of onset versus at later times. *Am J Cardiol* 2004;94:1166-8.
33. Spencer FA, Goldberg RJ, Gore JM, et al. Comparison of utilization of statin therapy at hospital discharge and six-month outcomes in patients with an acute coronary syndrome and serum low-density lipoprotein \geq or $<$ 100 mg/dl versus \geq 100 mg/dl. *Am J Cardiol* 2007;100:913-8.
34. Leeper NJ, Ardehali R, deGoma EM, et al. Statin use in patients with extremely low low-density lipoprotein levels is associated with improved survival. *Circulation* 2007;116:613-8.
35. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL-C concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998;97:1446-52.
36. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
37. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
38. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, et al. Baseline low density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:914-20.
39. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al., on behalf of Incremental Decrease in End Points through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
40. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al., ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to Develop Performance Measures for ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2046-99.
41. Collins R, Armitage J. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH). Available at: http://clinicaltrials.org/Slides/AHA%20SEARCH%20091108_FINAL.ppt. Accessed March 18, 2009.
42. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006;145:520-30.
43. O'Keefe JH Jr., Cordain L. Cardiovascular disease resulting from a diet and lifestyle at odds with our Paleolithic genome: how to become a 21st-century hunter-gatherer. *Mayo Clin Proc* 2004;79:101-8.
44. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, et al. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001;87:819-22.
45. Pearson TA, Laurora I, Chu H, et al. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000;160:459-67.
46. Blackburn DF, Dobson RT, Blackburn JL, et al. Adherence to statins, beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors following a first cardiovascular event: a retrospective cohort study. *Can J Cardiol* 2005;21:485-8.

심혈관질환 고위험군에서 스타틴 연구

한림의대 순환기내과 조상호 교수

심혈관질환 고위험군에서 스타틴 연구

서론

심혈관계 고위험군 환자란 관상동맥 질환, 말초동맥 경화 질환, 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 만성 신장 질환, 심부전의 단독 혹은 이들의 조합을 가진 환자를 지칭한다.

이들 각 위험인자에 대한 스타틴의 작용과 일차 예방에 대해서는 각 개별 장에서 다룰 예정이므로 여기서는 주로 안정형의 관상동맥 질환 및 말초 동맥 경화 질환을 가지고 있는 환자에서의 스타틴의 역할 및 2차 예방에 대해서 논하도록 하겠다.

본론

이미 심혈관계 질환을 가진 환자(주로 안정형 협심증)에서의 스타틴의 효과는 잘 알려져 있다. 최초의 대규모 임상 연구는 Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) 연구이다. 총 4,444명의 허혈성 심질환을 가진 환자에서 장기간의 simvastatin의 사용이 사망률을 30% 감소시켰고 심혈관계사건 발생을 34%나 줄였다. Heart Protection Study도 simvastatin을 사용하여 20,500 명의 고위험 환자군에서 효과를 평가하였는데 총사망은 13%, 심혈관계 사망은 18% 감소시키는 좋은 효과를 보였다. 4,000명 이상의 급성 심근 경색을 이미 경험한 환자에서 pravastatin을 사용한 Cholesterol and Recurrent Events (CARE) 연구도 심혈관계 사건 발생을 24% 줄였다고 보고하고 있다. 이 연구에서는 사망률 개선에서는 효과를 보여주지 못하였으나 불안정 협심증을 가진 9,000명 이상의 환자를 대상으로 한 Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) 연구에서 pravastatin은 총사망률을 14%, 심혈관계 사망은 24%, 심근 경색 29% 감소의 효과를 보였다. 사망률의 개선 효과는 여러 연구의 일관된 결과였고 기저의 LDL-C 수치와는 무관하였다. 여러 대규모 임상 연구를 근거로 사망 및 심혈관계 사건 발생의 2차 예방을 위한 스타틴의 효과를 신뢰할 수 있겠다.

관상동맥 질환을 가진 환자에서 고용량의 스타틴 치료는 중등도의 치료에 비해서 동맥경화의 진행을 더욱 억제하는데 이 효과는 LDL-C이 높은 환자뿐만 아니라 정상 LDL-C이면서 동맥 경화반이 있는 환자에서도 동일한 효과를 보인다. 이는 10,000명 이상의 관상동맥 질환을 가지고 있으며 LDL-C이 130 mg/dL 미만인 환자를 대상으로 한 Treat to New Targets (TNT) 연구에서 밝혀졌다. 여기에서 고용량의 atorvastatin 군이 저용량보다 심혈관계사건 재발을 더욱 억제하는 우월한 효과를 보였다. 25개의 임상 연구에서 약 70,000 명의 심혈관질환을 가진 환자를 분석한 메타 분석에서도 스타틴 치료가 평균적으로 25%의 심혈관계 사건을 감소시켰고 16%의 사망률 감소 효과를 보였다(그림 1).

Heart Protection Study의 Post-hoc analysis는 스타틴의 말초동맥경화질환(PAD, peripheral

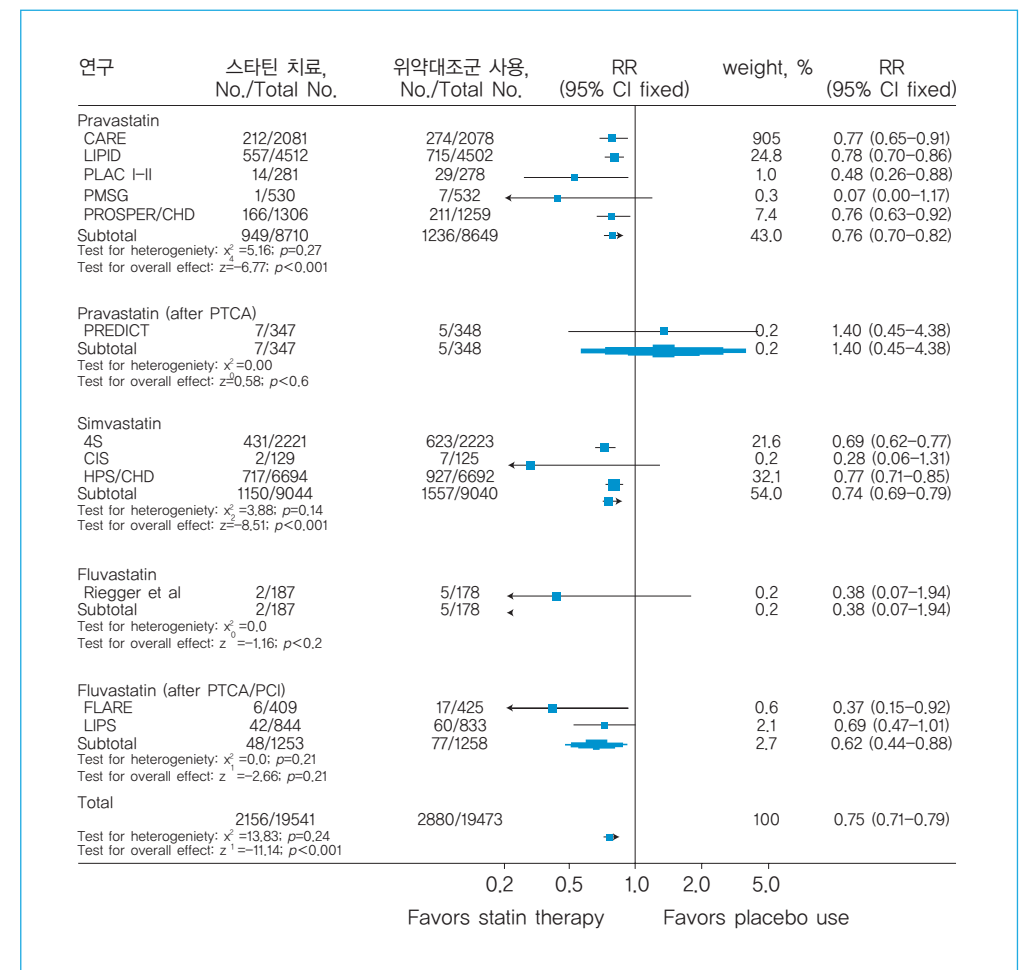


그림 1 스타틴과 위약대조군에서 사망과 이환율의 비교

표 1 2006 ACC/AHA 가이드라인에 제시된 지질 관리

- LDL-C은 100 mg/dL 미만이어야 한다. I (A),
- LDL-C 목표를 (필요한 경우) 70 mg/dL 미만으로 더욱 낮출 수도 있다. IIa (A)
- 기저 LDL-C이 100 mg/dL 이상이라면, LDL-C을 감소시키는 약제를 초기부터 사용한다.§ I (A)
- 만약 치료 중 LDL-C이 100 mg/dL 이상이면 LDL-C저하 약물 사용을 강화한다. (LDL-C저하 약제의 복합이 필요할 수 있다†). I (A)
- 만약 기저 LDL-C이 70 - 100 mg/dL 이면 LDL-C을 70 mg/dL 미만으로 치료해도 된다. IIa (B)
- 만약 중성지방이 200-499 mg/dL 라면 non-HDL-cholesterol 은 130 mg/dL 미만이어야 한다. I (B). non-HDL-cholesterol 을 100 mg/dL 미만으로 감소시키는 것도 가능할 수 있다. IIa (B)
- non-HDL-cholesterol 을 감소시키는 여러 방법들은 아래와 같다:
더욱 강력한 LDL-C 강하 요법 I (B) 또는,
Niacin¶ (LDL-C 강하 요법 후에) IIa (B) 또는,
Fibrate therapy# (LDL-C 강하 요법 후에) IIa (B)
- 만약 triglycerides이 500 mg/dL 이상이라면#, 췌장염을 예방하기 위해 fibrate¶ 또는 niacin¶을 LDL-C강하 치료를 시작하기 전에 시행하여야 한다. 그리고 triglyceride 를 강하시킨 후에 LDL-C을 목표치까지 낮추어야 한다. 가능하면 non-HDL-cholesterol 을 130 mg/dL 미만으로 낮추어야 한다. I (C)

§ LDL을 줄이는 약제를 사용한다면 LDL-C을 최소 30% - 40%를 감소시켜야 한다.

만약 LDL-C < 70 mg/dL이 목표 수치라면 약물의 부작용 및 비용을 최소화 하면서 약물을 증량하여야 한다.

기저 LDL-C이 높아서 LDL-C < 70 mg/dL에 도달하지 못하면 스타틴이나 약제들을 복합하여 LDL-C을 50% 이상 감소시킬 수 있다.

† 표준 용량의 스타틴과 ezetimibe나 bile acid sequestrant 또는 niacin과의 복합

¶ 고용량의 스타틴과 fibrate의 복합은 심한 근육병증(myopathy)의 위험을 높일 수 있다. 이란 경우 스타틴의 용량은 되도록 낮게 유지해야 한다. niacin을 약으로 병원에서 처방 받은 경우에는 niacin 대신 식품 혹은 보조제를 사용해서는 안된다.

매우 높은 triglyceride 환자는 알콜을 섭취해서는 안된다. triglycerides가 > 200 mg/dL 인 경우에는 bile acid sequestrant의 복용은 상대적 금기이다.

artery disease)에서의 유용성을 보여준 연구이다. 이미 PAD가 있는 67,000명의 환자에서 simvastatin을 사용하였을 때 심혈관계 사건 발생을 22% 감소 시켰고 관상동맥 이외의 재개통 시술을 20% 감소시켰으며 이는 기저의 LDL-C 수치와는 무관하였다. 몇몇 소규모의 non-randomized 연구 또한 PAD에서의 스타틴 사용이 환자의 보행 거리 개선과 연관이 있다고 보고하고 있으며 6개월이라는 짧은 기간 동안 스타틴을 복용하여도 이러한 유익한 효과를 보였다는 연구 결과도 있다. 소규모 이기는 하나 무작위 전향적 연구에서 PAD와 파행 (claudication)을 가진 환자에서 보행 거리와 ABI, 유증상의 파행이 스타틴 사용군에서 호전 되었는데 이러한 효과는 LDL-C 저하와는 무관하여 pleiotropic 효과와 연관 있으리라 본다. 현재 대규모 다기관 임상 연구가 없기 때문에 스타틴의 PAD 환자에서의 증상 완화와 심혈관계 사건, 사망률 감소 여부 대해서는 아직은 근거가 부족한 실정이다. 그러나 이러한 PAD도 관상동맥 경화와 대등한 고위험 질환이므로 LDL-C의 목표 수치를 100 mg/dL 미만으로 삼아야 한다.

현재 심혈관질환이 이미 있는 환자의 2차예방 지침은 스타틴 치료를 되도록 빨리 시작하고 LDL-C 목표를 ≤100 mg/dL로 하며 스타틴 용량을 적절히 조절하여 LDL-C 수치를 30-40% 감소시키도록 권유하고 있다. 2006년 ACC/AHA의 관상동맥 혹은 다른 혈관 동맥 경화 질환을 가진 환자에서의 2차예방 가이드라인을 살펴보면(*Circulation* 2006;113:2363-72.) 지질 강하 목표는 LDL-C < 100 mg/dL 이고 TG 가 200 mg/dL 이상이라면 non HDL cholesterol이 130 mg/dL 미만이다.

모든 환자는 포화지방을 전체 칼로리 섭취의 7% 이내로 제한하고 트랜스지방산(transfatty acid) cholesterol을 <200 mg/d로 제한할 것을 권장한다. 신체 활동을 늘리고 체중 조절을 하며 식물의 stanol/sterol (2g/d)과 viscous fiber를 하루 10g 이상 섭취할 것을 권하고 있으며 생선이나 capsule 형태(1g/d)로 오메가 3 지방산의 섭취를 장려하고 있다.

구체적으로 지질 강하를 위해서는 모든 관상동맥/다른 혈관 동맥 경화 환자에서 공복시 지질 상태를 평가하고 심혈관계 사건으로 입원하는 모든 환자에서 24시간 이내에 지질 농도를 측정 한 후에 표 1에 제시된 기준에 맞게 퇴원 전에 약물 치료를 시작하도록 권유하고 있다.

최근에 관상동맥 중재시술 전 혹은 CABG 혹은 non cardiac surgery 전, 1일에서 7일간 스타틴을 투여하는 것이 환자의 중재시술 혹은 수술 후의 심근 효소 상승 및 시술 관련 심근손상을 줄여준다는 여러 데이터들이 나오고 있고, 이들 중 21개의 전향적 무작위 연구를 같이 모아 분석한 한 메타분석은 약 4,805명의 환자를 대상으로 하였는데 스타틴의 전처치가 유의하게 post procedural MI를 감소시켰다(risk ratio [RR] 0.57, 95% 신뢰구간 0.46 to 0.70, $p < 0.0001$). 이러한 유익한 효과는 환자가 관상동맥 중재술을 시행 받건, non cardiac surgery를 시행 받건 관계 없었고 전체 사망에서는 통계적 차이가 없었으나 감소하는 경향을 보여주어서(RR 0.66, 95% 신뢰구간 0.37 to 1.17, $p = 0.15$). 관상동맥 시술 전의 스타틴 사용의 유용성을 확인시켜 주고 있다.

결론

결론적으로 심혈관질환 혹은 말초 동맥경화 질환을 가진 환자에서 2차 예방을 위해서 장기간의 스타틴 사용은 그 효과가 입증 되었으며 관상동맥 중재술을 시행 받는 경우의 시술전 단기간 사용도 환자의 시술 관련 심근 손상 예방에 도움이 되리라 생각한다.

고위험 환자군에서는 무엇보다 각 환자에게 정확한 지질 상태를 평가하여 알려주고 적절한 목표를 설정한 후에 적극적인 약물 치료를 시행하는 것이 중요하리라 생각한다.

REFERENCES

1. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72.
2. Winchester DE, Wen X, Xie L, Bavry AA. Evidence of pre-procedural statin therapy a meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1099-109
3. The 4S Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Lancet* 1994;344:1383-89.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
5. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
7. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Investigators. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:29-38.
8. LaRosa JC, Deedwania PC, Shepherd J, et al. TNT Investigators. Comparison of 80 versus 10 mg of atorvastatin on occurrence of cardiovascular events after the first event (from the Treating to New Targets [TNT] trial) *Am J Cardiol* 2010;105:283-7.
9. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8
10. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy- Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2358-62
11. Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164:1427-36.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.
13. McDermott MM, Guralnik JM, Greenland P, et al. Statin use and leg functioning in patients with and without lower-extremity peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;107:757-61.
14. Giri J, McDermott MM, Greenland P, et al. Statin use and functional decline in patients with and without peripheral arterial disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:998-1004.
15. Mondillo S, Ballo P, Barbati R, et al. Effects of simvastatin on walking performance and symptoms of intermittent claudication in hypercholesterolemic patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 2003;114:359-64.
16. Aronow WS, Nayak D, Woodworth S, Ahn C. Effect of simvastatin versus placebo on treadmill exercise time until the onset of intermittent claudication in older patients with peripheral arterial disease at six months and at one year after treatment. *Am J Cardiol* 2003;92:711-2.
17. Mohler ER, Hiatt WR, Creager MA. Cholesterol reduction with atorvastatin improves walking distance in patients with peripheral arterial disease. *Circulation* 2003;108:1481-6.

고혈압 환자의 이상지질혈증 치료에 있어서 스타틴의 역할

연세의대 심장내과 박성하 교수

고혈압 환자의 이상지질혈증 치료에 있어서 스타틴의 역할

서론

Framingham 코호트 연구를 통하여 심혈관계 위험인자들은 독립적으로 존재하는 것이 아니라, 여러 위험 인자들이 함께 동반된다는 것을 확인할 수 있었다. 여러 위험 인자들이 동시에 존재하는 경우 심혈관질환의 발생 가능성은 각각의 위험인자만 존재할 때의 발병률 합보다 더 높다.¹ 초기의 역학 연구를 통하여 고혈압 환자에서 가족성 고지혈증의 유병률이 10배 가량 높다는 것이 확인되었고², Genetic Epidemiology Network of Arteriopathy (GENOA) 연구에서도 고혈압 환자군에서 이상지질혈증의 유병률이 정상군에서 보다 월등히 높은 것을 확인할 수 있었다.³

최근 고혈압 치료에 대한 패러다임이 고혈압, 이상지질혈증, 당뇨 같은 위험인자들을 각각 개별적으로 치료하는 것에서, 개인의 위험인자들을 모두 함께 포괄적으로 관리하는 방식으로 변하고 있다. 이것은 주요 심혈관계 위험인자들이 심혈관 질환의 공통적인 병인 기전에 영향을 미치고, 이것이 산화 스트레스와 염증반응을 증가시켜 결국 내피 세포 기능부전을 일으킨다는 공통 배경 이론 (common soil hypothesis)에 기초하고 있다.^{4,5} 이러한 배경에서 고혈압과 이상지질혈증이 함께 동반된 경우 심혈관계 합병증 발생이 현저하게 높다는 것이 관찰 연구나 중재 연구(Interventional studies) 모두에서 잘 입증되어 있다.⁶⁻¹⁰

본론

다양한 혈중 콜레스테롤 수치를 보이는 이상지질혈증 환자들에게 스타틴을 투여할 경우 심혈관계 질환에 대한 일차 및 이차 예방 효과가 모두 있다는 것이 중재 연구를 통하여 잘 증명되어 있다.⁶⁻⁹ 고혈압 환자의 경우에도 이론적으로는 스타틴을 투여하였을 때에 임상적인 이득이 있을 것으로 예측할 수 있었지만 ALLHAT-LLA 연구 이전에는, 이에 대한 전향적 무작위 임상 연구가 이루어지지 않았다. ALLHAT-LLA 연구에서는 10,355명의 고혈압 환자들을 pravastatin 40 mg과 기존 치료 군으로 무작위 분류하였다. 이 연구에서 전체 사망률, 관상동맥 및 뇌혈관 질환 발생률 모두에 있어서 스

타틴 치료군에서 유의한 치료 효과가 입증되지 못했다. 그 이유는 스타틴 그룹의 치료 순응도가 상대적으로 낮았고(77%), 반면에 기존 치료군 환자의 상당수(관상동맥질환 환자의 32%, 관상동맥질환이 없는 환자의 27%)에서 추적관찰 기간 중에 스타틴을 복용했으며 따라서 스타틴 치료군과 기존 치료군에서 총콜레스테롤과 LDL-C이 각각 9%와 17% 정도밖에 차이가 나지 않았기 때문에 스타틴 치료 효과가 미미한 것으로 나타났을 가능성이 있다(그림 1).¹¹

반면, ASCOT-LLA 연구에서는 총콜레스테롤이 6.5 mmol/L 이하인 19,342명의 고혈압 환자(세 가지 이상의 심혈관 위험인자를 가진 40-79세의 환자)들을 atorvastatin 10 mg 혹은 위약군으로 무작위 선별하여, 비치명적 심근경색이나 치명적인 관상동맥질환 발생률 확인을 1차 목표로 하여 5년간 추적관찰하도록 설계하였다.¹² 추적관찰 1년 만에 스타틴 치료의 임상적 효과가 유의하게 나타났고, 평균 3.3년의 추적관찰 기간이 지난 후에는 스타틴 치료군에서 1차 목표가 36%나 유의하게 감소하여 연구를 중단하였다. Atorvastatin을 사용하였을 때, 치명적 및 비치명적인 뇌졸중이 27% 감소하였고, 모든 심혈관계 합병증은 21% 감소, 관상동맥 질환에 의한 합병증은 29% 감소하였다(그림 2). ALLHAT-LLA 연구에서와는 달리 스타틴 치료군에서 총 콜레스테롤과 LDL-C이 각각 1.3 mmol/L (24%), 1.2 mmol/L (35%)가 감소하였고 추적관찰 기간 동안 위약군에서는 9%에서만 스타틴을 복용하였고 스타틴 치료군 중에서도 13%의 환자만이 치료에서 이탈하였다. 이러한 결과는 콜레스테롤 수치를 5년 동안 1.0 mmol/L 정도 낮게 유지하면 심혈관계 합병증을 25-35%까지 낮출 수 있다는 기존의 연구 결과와도 부합하는 것이다. 그러므로, ALLHAT-LLA와 ASCOT-LLA 연구 결과에서의 차이점 역시 LDL-C 감소 정도와 연관된 심혈관계 합병증 감소에 대한 스타틴의 용량 의존적 관계에 의한 것으로 생각된다.

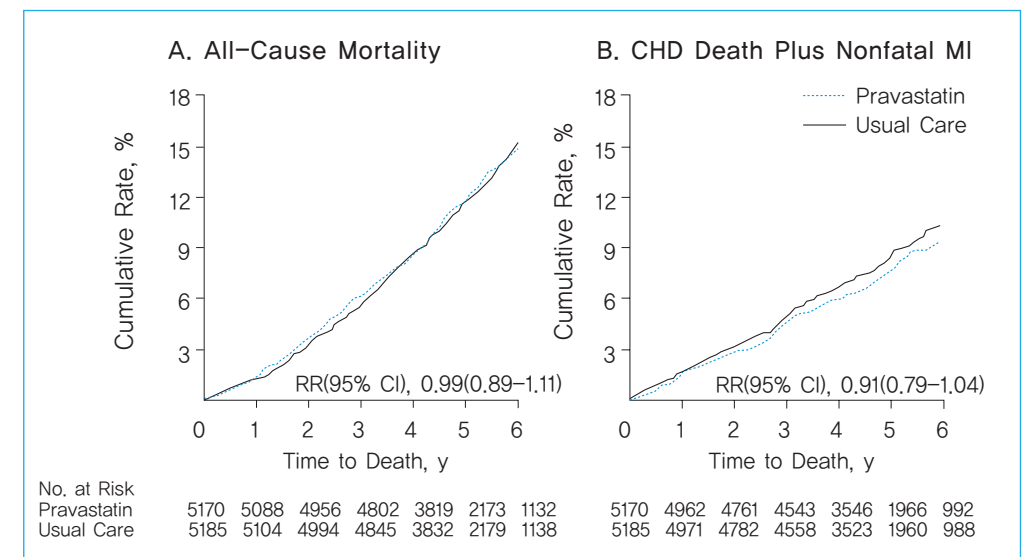


그림 1 ALLHAT-LLA 연구에서 전체 사망률 및 관상동맥 질환 사망과 비치명적 심근경색을 더한 Kaplan-Meier 곡선 (JAMA 2002;288:2998-3007)

ASCOT-LLA 연구의 2년 연장 관찰 결과를 분석해 보면, 2년 후에 총 콜레스테롤과 LDL-C이 같아진다 해도, 처음 스타틴 치료군이었던 환자들에서 심혈관계 합병증 발생률이 36% 정도 낮아지는 효과가 계속 지속되는 것을 확인하였다(그림 3, 4).¹⁴ 이 연구 결과를 통하여 심혈관질환 고위험군 고혈압 환자에서 조기에 스타틴 치료를 시작할 경우 임상적인 이득이 있음을 확인할 수 있었다.

만성적으로 혈관 염증 정도가 높게 유지되는 것은 심혈관계 질환의 공통적인 병인 배경이 된다. 심혈관질환의 주요 위험인자인 고혈압, 당뇨, 지질이상 등은 모두 혈관 염증을 유발하여 내피 세포 기능 부전을 초래한다. 여러 관찰연구를 통하여 염증반응의 지표가 되는 hsCRP가 높아져 있는 경우 향후 심혈관계 합병증 위험이 높다는 것이 잘 알려져 있다. 스타틴이 LDL-C뿐만 아니라 hsCRP를 낮추는 데도 효과가 있으므로, JUPITER 연구에서는 LDL-C가 130 mg/dL 이하이면서 심혈관 질환이 없고, hsCRP가 2.0 mg/L 이상인 17,802명을 대상으로, rosuvastatin 20 mg 투여군과 위약군으로 무작위 선별하여 심근경색, 뇌졸중, 관동맥 재개통술(revascularization), 불안정 협심증으로 인한 입원, 심혈관 질환으로 인한 사망 등을 모두 포함한 심혈관계 합병증 발생을 추적 관찰하였다.¹⁵ 평균 1.9년 추적관찰기간이 지난 시점에서 rosuvastatin 치료군에서 심혈관계 합병증 발생 위험이 56%나 감소함에 따라 연구가 중단되었다(0.77 vs. 1.36 events/100 person years of followup). 스타틴 치료군의 경우 해당 기간 동안에 LDL-C이 50%, hsCRP가 37% 감소하는 효과를 보였다. 또한 고혈압 환자만을 대상으로 한 소집단(subgroup) 분석에서도 심혈관계 합병증 발생이 통계적으로 유의하게 낮아진 것으로 나타났는데 이는 추가적인 심혈관계 위험 인자의 동반 유무와 관계없이 hsCRP가 높은 고혈압 환자에서 스타틴 치료가 임상적으로 유의미한 효과가 있음을 확인했다고 하겠다(그림 5).

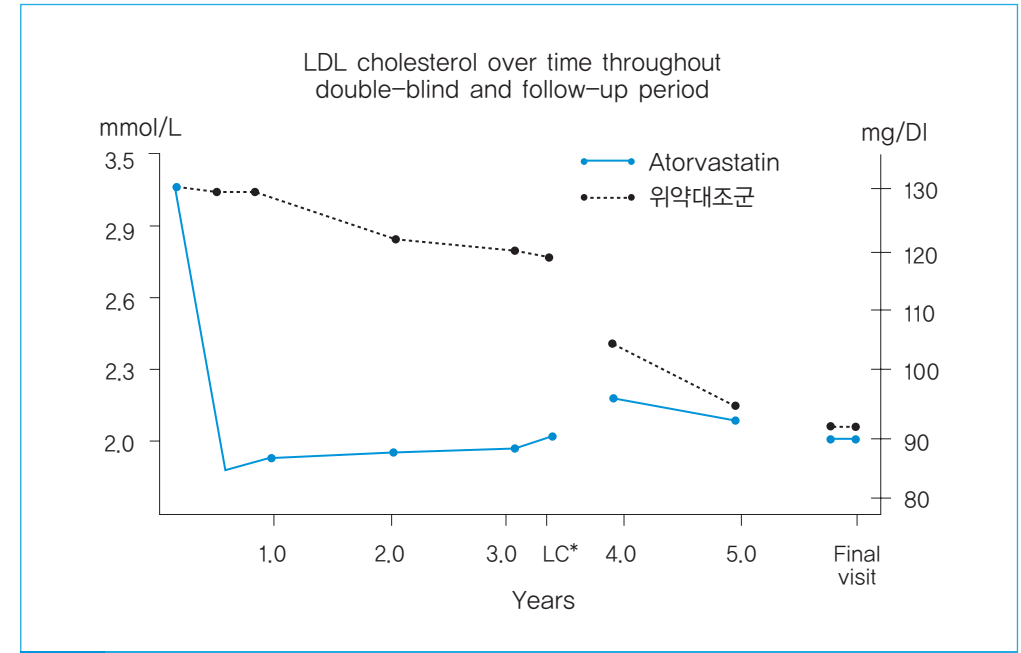


그림 3 ASCOT-LLA 실험에서 2년 연장 관찰 후, 스타틴 치료군과 대조군 간의 LDL-C 수치의 균등화 (Eur Heart J 2008;29:499-508)

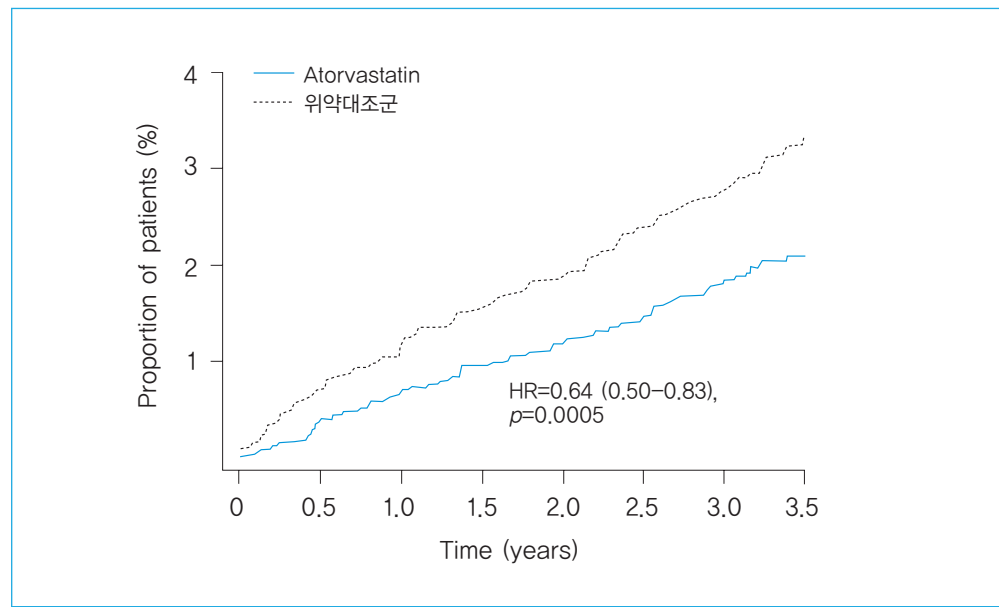


그림 2 ASCOT-LLA에서 비치명적 심근경색과 치명적 관상동맥 질환 등 1차 목표의 누적 발생률 (Lancet 2003;361:1149-1158)

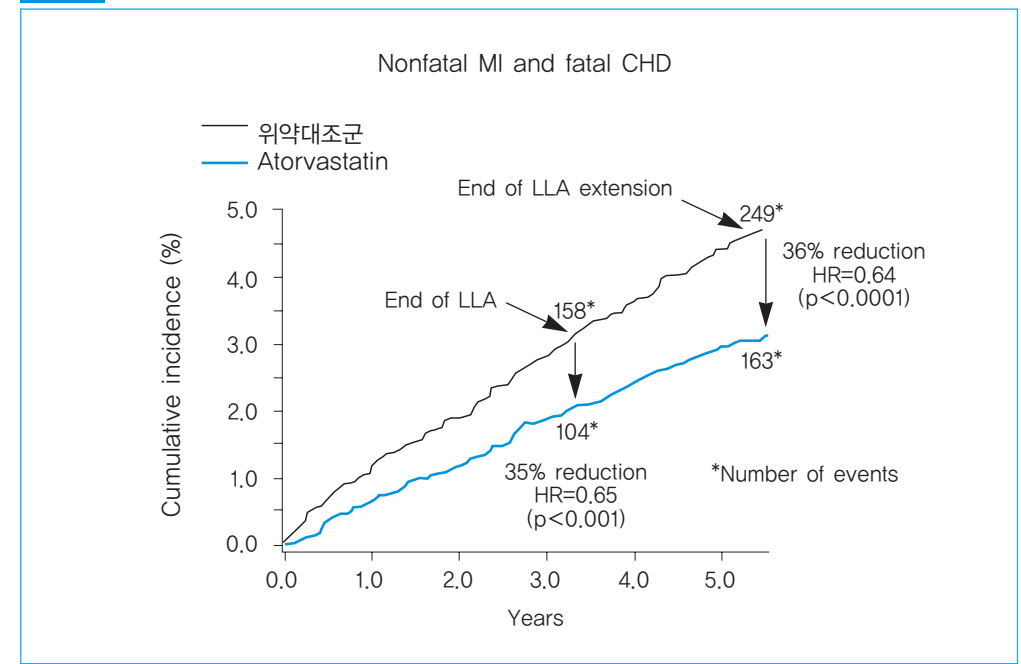


그림 4 기존에 스타틴 치료군 이었던 환자들에서 연구 종료 후에도 심혈관계 합병증 발생이 36% 감소되는 효과가 지속되는 양상 (Eur Heart J 2008;29:499-508)

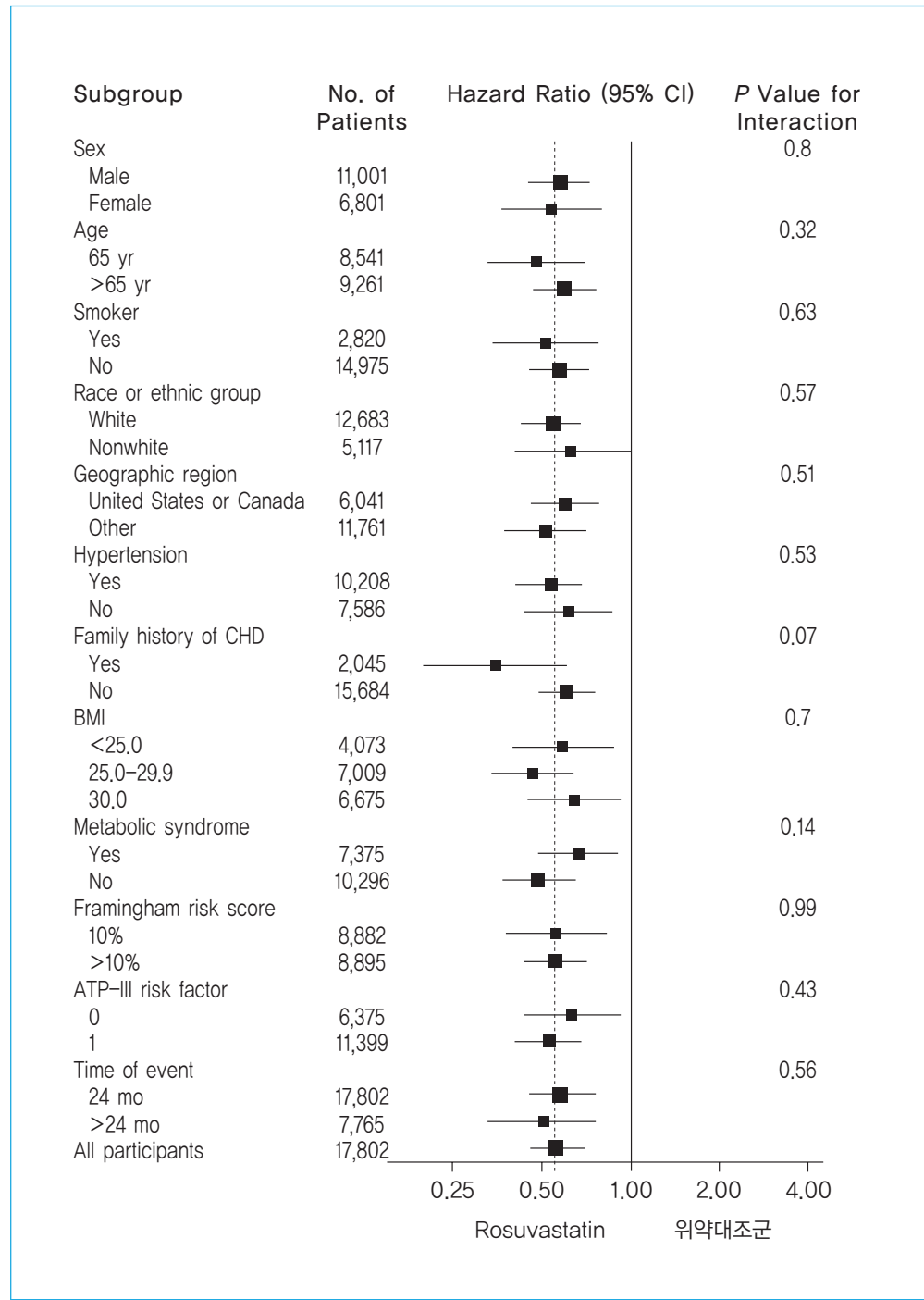


그림 5

JUPITER 연구의 소집단 분석을 통하여 무작위 선별된 고혈압 환자에서 스타틴 치료를 시행하였을 때 심혈관계 합병증 발생이 유의하게 감소하는 것을 확인할 수 있다. (N Engl J Med 2008;359:2195-2207)

결론

현재의 NCEP 가이드라인은 2가지 이상의 위험인자를 가진 중등도에서 중상정도의 위험군 환자에 서(moderate to moderate high risk subjects) LDL-C을 130 mg/dL 이하로 유지할 것을 권고하고 있다. 그러나, ASCOT-LLA 연구에서는 기저 LDL-C 수준이 치료 목표에 가까운 3.44 mmol/L (approximately 134 mg/dL)이었고 JUPITER 연구에서도, LDL-C의 중앙(median)값이 108 mg/dL이었다. 이는 NCEP 가이드라인에 의하면 치료가 필요하지 않은 수준이다. 따라서 관상동맥 질환의 병력이나 당뇨가 없는 대부분의 고혈압 환자가 중등도에서 중상정도의 위험군 환자 (moderate to moderate high risk subjects)로 분류될 수 있다는 것을 고려할 때, LDL-C를 100 mg/dL이하로 유지하는 것이 고혈압 환자의 심혈관 질환을 예방하는데 도움이 되며, 따라서 고혈압 환자에서 LDL-C 감소에 대한 가이드라인을 재정립 할 필요성이 있다고 하겠다.

REFERENCES

- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104-1109.
- Williams RR, Hunt SC, Hopkins PN et al. Familial dyslipidemic hypertension. Evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 12% of patients with essential hypertension *JAMA* 1988;259:3579-3586.
- O'Meara JG, Kardia SL, Armon JJ et al. Ethnic and sex differences in the prevalence, treatment, and control of dyslipidemia among hypertensive adults in the GENOA study. *Arch Intern Med* 2004;164:1313-1318.
- Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease. The 'common soil' hypothesis. *Diabetes* 1995;44:369-374.
- Liao J, Farmer JA. Statins as adjunctive therapy in the management of hypertension. *Curr Atheroscler Rep* 2010(published on line)
- The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
- The Long Term Intervention with Pravastatin Group in Ischemic Disease(LIPID) Study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-1357.
- Downs JR, Cobbe SM, Weiss S et al, for the AFCAPS/TexCAPS Reseach Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-1622.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals. *Lancet* 2002;360:7-22.
- Kannel WB. Importance of hypertension as a major risk factor in cardiovascular disease. In: Bosch J, Grozmann RJ, eds. Hypertension: physiopathology and treatment. *New York: McGraw Hill*, 1999;888-910.
- For the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid Lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial. *JAMA* 2002;288:2998-3007.
- Sever PS Dahlöf B, Poulter NR et a., for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower than average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac outcomes Trial-Lipid lowering arm(ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
- Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;18:207-213.
- Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, on behalf of the ASCOT Investigators. The Anglo-Sandinavian Cardiac Outcomes Trial lipid lowering arm: extended observations 2 years after trial closure. *Eur Heart J* 2008;29:499-508.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
- ATP III. *JAMA* 2001;285:2486
- Grundy SM et al. *Circulation* 2004;110:227-239.

제8장

스타틴과 심부전

가톨릭의대 순환기내과 백상홍 교수

스타틴과 심부전

서론

만성심부전에서 베타차단제, ACE 억제제, ARB, 알도스테론 길항제 등의 교감신경계 조절약물이 나 심장재동기화치료(CRT: Cardiac Resynchronisation Therapy) 시술 등이 사망률, 이환률, 재입원률 감소 등의 긍정적인 효과로 인해 표준치료의 일환으로 자리잡고 있으나(표1), 아직 극복하여야 할 문제점들이 많이 있다.

수축기심부전은 원인이 허혈성 심근증이든 또는 비혈성 심근증이던지 상당한 유병률과 사망률을 동반한다. 심부전이 없는 환자집단에서 지질강하제의 효과는 입증되었지만, 대개의 임상연구에서는 많은 수의 심부전의 임상양상이나 중증의 좌심실 수축기 기능장애 환자들을 포함하지는 않았다. 동맥경화성 심혈관질환이 서구에서 심부전의 가장 흔한 원인 질환이므로, 동맥경화성 질환에서 이상지질혈증 치료의 입증된 결과는 심부전 임상 결과 개선에도 운용될 수 있는 가능성이 있다. 최근 스타틴이 지질저하효과 외에도 혈관내피 기능개선, 항염증 작용, 죽상경화플라크의 파열을 막는 등 여러 가지 좋은 효과가 증명되었다(표 2).

스타틴의 심부전 예방이나 치료에서의 유용성은 대규모 관찰 임상연구, 소규모 전향적연구 및 심혈관질환 데이터베이스의 사후분석연구(post hoc 분석)등에서 알려져 있었다. 그러나 기대하였던 CORONA, GISSI-HF등 대규모 전향적 연구에서 rosuvastatin은 만성 심부전 환자의 생존률에서는 중립적인 효과만을 제시하였다. 스타틴 치료효과는 대부분에서 관상동맥질환의 심부전 진행을 차단하는데서 기인한다고 할 수 있다. 이러한 결과를 배경으로 스타틴은 새로운 심부전 발병의 예방효과는 제한적이라 분석되고, 특히 심부전 환자에서는 스타틴 사용의 시작시점이 중요하리라 생각된다. 일부 심부전 특정군에서는 스타틴의 치료효과를 입증하는 후속연구 결과가 보고되고 있으므로, 본 난에서는 심부전에서 스타틴 효과의 한계를 재조명하고자 한다.

표 1 근거중심의학에서 수축기 심부전에서의 표준치료와 상대적 위험률 감소

치료법	모든 원인의 사망에서 상대적 위험률 감소
ACE 억제제 또는 ARB	17-25 %
베타차단제	34-35 %
알도스테론 길항제	15-30 %
hydralazine- isosorbide dinitrate	43 %
체내 삽입형 제세동기 (ICD)	23 %
심실 재동기화 치료 (CRT)	36 %
오메가 3 지방산	9 %

표 2 심부전에서 스타틴의 효과

이로운 효과	해로운 효과
<ul style="list-style-type: none"> - 관상동맥사건 감소 - 혈관내피세포기능 개선 - 항염증효과 - 혈관부착표식자 감소 - 산화스트레스 감소 - 혈관신생 증가 - 심장재구성(재형성) 예방 - 혈소판 활성화, 혈전 감소 - 세포고사 감소 - 심근비후 감소 - 신경계호르몬 균형 개선 - 신장기능 개선 	<ul style="list-style-type: none"> - ubiquinone (coenzyme Q₁₀) 합성 저하 - lipopolysaccharides 흡착 감소 - 아마도 세포기능 저해?

본론

1. 심부전에서 스타틴 치료의 이론적 근거

스타틴은 혈관내피세포기능 개선, 항산화, 항염증기능 등의 다양한 효능을 지니고 있다. 이와 같은 기능적 성질은 동맥경화반 파열에 의한 급성 관동맥증후군 빈도, 심부전 악화에 긍정적인 반응을 보이고 심부전 환자의 심장기능 개선에 효과가 있다.

관찰연구를 정리하면 스타틴은 심부전 환자의 예후를 개선시켰다. 지금까지의 대규모 위약 대조군 스타틴 임상연구에서는 심부전 환자는 배제되었으므로 심실기능에 대해서는 보고되지 않았고, 스타틴의 효과는 규명되지 않은 채로 남아있다.

많은 관찰연구들에서 심부전 환자군에서의 스타틴 효과는 많은 의문점을 남기고 있다. 심부전에서 심근경색증의 발생빈도는 상대적으로 낮으며, 일부 연구에서는 지나치게 낮은 수준의 총콜레스테롤 수치는 좋지 못한 결과와 연관된다고 주장하기도 한다.

표 3 스타틴 치료 효능성을 연구한 임상연구

연구	환자수	기간(월)	연구 디자인	연구결과
관찰 및 등록연구 (Observational and registry studies)				
Horwich et al. (2004) ¹⁾	551	24	Tertiary care center with LVEF <40%	reduced all-cause mortality and the need for urgent transplantation
Ray et al. (2005) ²⁾	28,828	17-24	Ontario registry of new HF hospitalization	reduced all-cause mortality
Krum et al. (2007) ³⁾	2,647	15	Post hoc analysis from CIBIS-II with NYHA II-IV, LVEF <35%	reduced all-cause mortality
Krum et al. (2007) ⁴⁾	5,010	24	Post hoc analysis from Val-HeFT with NYHA II-IV, LVEF <40%	reduced all-cause mortality
Footy et al. (2006) ⁵⁾	54,960	36	Medicare registry with discharge diagnosis of HF	reduced all-cause mortality
Anker et al. (2006) ⁶⁾	5,200	12-36	Post hoc analysis from a registry with NYHA II-IV, LVEF <40%	reduced all-cause mortality
Mozaffarian et al. (2004) ⁷⁾	1,153	15	Post hoc analysis from PRAISE with NYHA IIIb-IV, LVEF <30%	reduced all-cause mortality
Go et al. (2006) ⁸⁾	24,598	29	Kaiser Permanente registry of chronic HF patients	reduced all-cause mortality
Folkerling et al. (2006) ⁹⁾	524	31	European registry of new HF hospitalization	reduced all-cause mortality
Dickenson et al. (2007) ¹⁰⁾	2,521	46	Post hoc analysis from SCD-HeFT with NYHA II-III, LVEF <35%	reduced all-cause mortality
전향적 무작위 대조군 연구 (Prospective randomized, controlled trials)				
CORONA Kjekshus et al. (2007) ¹¹⁾	5,011	33	Elderly patients with ischemic cardiomyopathy (NYHA III-IV with LVEF <40%, or NYHA II with LVEF <35%)	no significant differences in primary outcome (cardiovascular death plus nonfatal MI/stroke) with rosuvastatin 10 mg/day vs placebo (P = 0.12)
GISSI-HF Tavazzi et al. (2008) ¹²⁾	4,574	47	NYHA II-IV, LVEF <40%	no significant differences in primary outcome (death + cardiovascular hospitalization) with rosuvastatin 10 mg/day vs placebo (P = 0.903)

* 약어: LVEF, left ventricular ejection fraction; HF, heart failure; MI, myocardial infarction; NYHA, New York Heart Association.

심부전에서 스타틴의 해로운 영향의 가설로서 1) 지단백이 endotoxin과 상호작용을 하는데 부종 상태의 창자벽을 통해 침투 후 전신 순환이 되어 심장기능을 직접적으로 저하시키며, 2) Coenzyme Q₁₀ 생성을 저하시키고 selenoprotein 생성을 증가시켜 골격근과 심근병증을 유발한다고도 한다.

2. 심부전에서 스타틴의 임상적근거

1) 비무작위 관찰연구

10만 명 이상의 대규모 임상연구의 후향적 연구에서 스타틴 사용은 허혈성 또는 비허혈성 질환에서 차이 없이 사망률을 28% 정도 감소시켰다.

심부전에서 최초의 스타틴의 유용성은 대규모 임상연구들의 사후 분석에서 도출되었다. 4S 연구의 5년 관찰에서 심부전 발생의 여부는 대조군이 스타틴 투여군에 비하여 현저히 높았다 (10.3% 대 8.3%, $p < 0.05$).

소규모 연구에서 심부전 환자의 다양한 바이오마커들, 좌심실크기, 박출계수(EF), flow-mediated dilatation, 기능적 분류, BNP 수치, 염증활성도 등에 양호한 변화를 보였다.

Cholesterol and Recurrent Events (CARE)연구의 subgroup 분석에서는 좌심실박출계수 (LVEF)= 25-40% 였던 환자들이 pravastatin 사용 후 임상적 사고발생이 현저히 감소하였다. TNT (Treating to New Targets) 아군분석에서 고용량 atorvastatin (80mg)투여가 심부전 입원률을 감소시킨다는 긍정적인 결과도 보였다(표 3).

이러한 관찰연구는 연구대상 환자수나 통계적 힘을 감안하면 상당히 충격적이다. 이러한 결과들은 스타틴이 시간이 경과할수록 관상동맥질환 진행을 예방하고, 심부전으로의 진행을 완화시키는 점과 일치한다고 할 수 있다.

2) 무작위 대조군 임상연구

심부전에서 스타틴의 유용성을 입증하기위한 두가지의 대규모 무작위 대조군 임상연구가 진행되었다.

(1) CORONA (COntrolled ROsuvastatin multinational Trial in Heart Failure) 연구

CORONA 연구는 대규모의 전향적 연구로서 만성 허혈성 수축기 심부전 환자의 사망률과 이환율에 대한 rosuvastatin의 효과를 규명하기 위하여 시행되었다.

ACE 억제제, 베타차단제, aldosterone 길항제, ARB 같은 약물치료에도 불구하고 만성 수축성 심부전 환자의 사망률과 이환율은 여전히 높아서, 추가 약물로서 스타틴의 가능성을 알아보기 위해 연구가 시작되었다.

또한 진행성 심부전 환자를 대상으로 실시한 대규모의 스타틴 관련연구는 지금까지 없지만, 사후분석연구나 관찰연구에서 스타틴이 심부전에 이로운 효과를 나타낼 수 있는 것으로 보고되었기 때문에, 이를 확인하기 위한 전향적, 무작위, 대규모 임상연구의 필요성이 대두되었다.

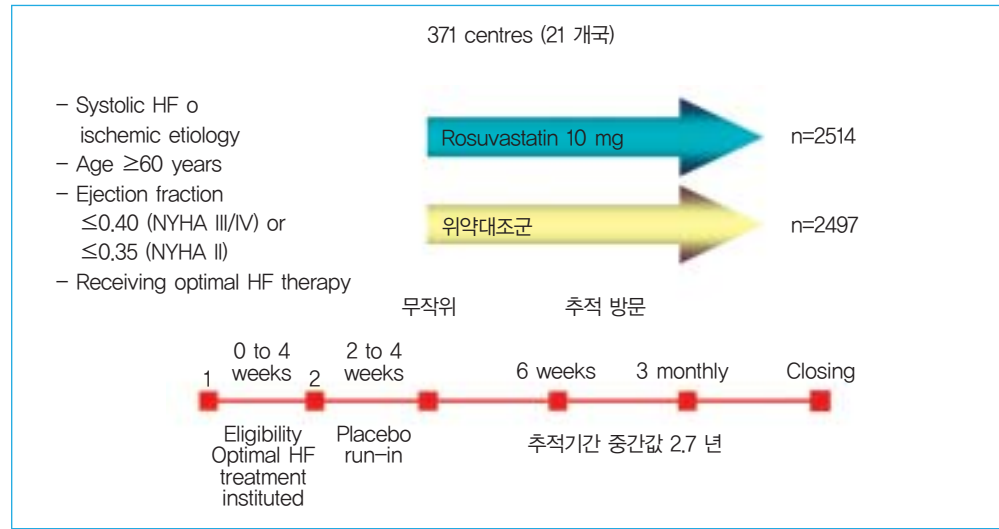


그림 1 CORONA연구 디자인

(N Engl J Med, 2007;357.)

① 연구목적

CORONA 연구는 중등증-중증의 심부전 환자에서 표준 치료에 rosuvastatin 추가 투여시 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중의 복합목표가 감소되는지를 알아보는 것을 일차 목표로 하였다. 일차목표점은 심혈관계 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중의 첫 발생까지의 시간으로 하였고, 이차목표점은 총 사망률, 관상동맥 사건 발생까지의 시간, 심혈관계사망, 심혈관계 원인으로 입원한 횟수로 하였고, 삼차목표점은 지질, 지단백, 염증성 인자들의 변화, 안전성, 내약성 등으로 정하였다.

② 대상환자 및 연구개요

대상환자는 60세 이상으로 심장 기능성분류인 NYHA III, IV 환자는 좌심실 구출률(LVEF) <40%, NYHA class II 환자 LVEF <35%에 해당하는 중등도-중증 환자 5,011명을 대상으로 하였다. 환자들은 이미 이노제, ACE 억제제, ARB, 베타차단제를 이용한 적절한 표준치료를 받고 있었다. 환자들을 rosuvastatin 10 mg군과 위약군으로 무작위 배정한 후 평균 2.7년간 추적 관찰하였다(그림 1). 기본적인 환자 특성을 살펴보면, 평균 연령은 73세 (>75세=41%)였으며, 평균 LVEF=31%, BMI=27, 수축기/이완기 혈압은 129/76 mmHg로 두군간 차이가 없었다.

현재 복용 중인 약물의 비율을 살펴본 결과, 위약군과 rosuvastatin군에서 각각 이노제는 75% vs 76%, ACE 억제제는 80% vs 80%, ACE 억제제 또는 ARB는 92% vs 91%, 베타차단제는 75% vs 75%, 디기탈리스는 32% vs 34%, 항혈소판제는 60% vs 59%를 사용하여 표준치료가 비교적 잘 준수되고 있었다. 스타틴 또는 다른 지질강화제를 사용하고 있거나 치료가 필요한 환자, 3개월 내에 불

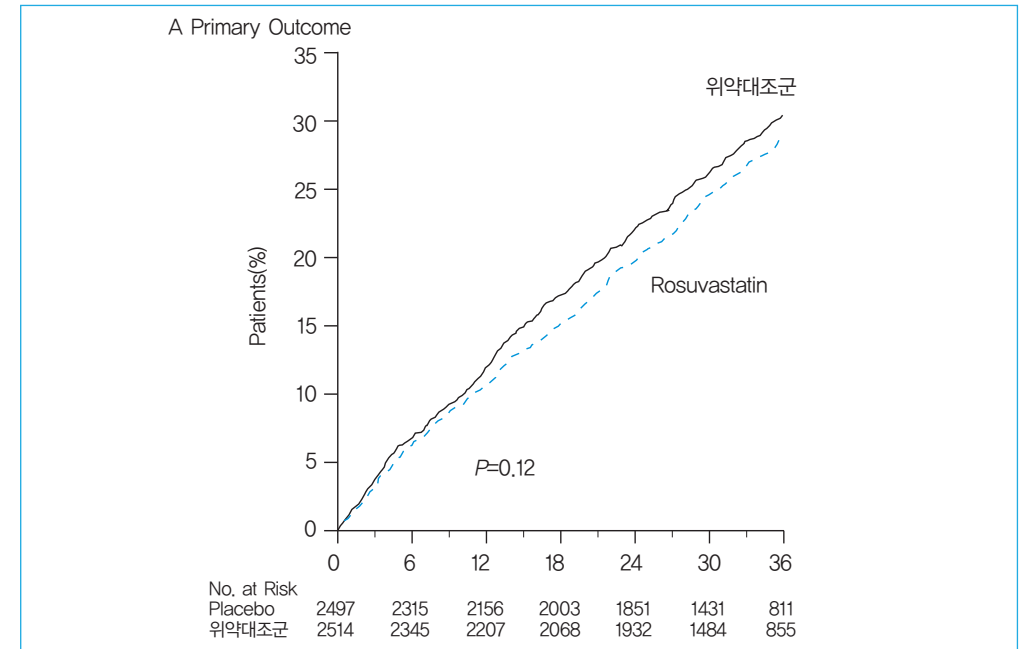


그림 2 일차목표점에 대한 Kaplan-Meier Curve

Rosuvastatin 치료군에서 일차목표점(심혈관원인의 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중)의 위험비는 0.92 (95% 신뢰구간 0.83-1.02, p=0.12)

안정형 협심증이나 뇌졸중을 앓은 경험이 있는 경우 등은 대상에서 제외되었다.

③ 연구결과

일차목표점에 도달한 환자비율을 비교해보면 위약대조군에 비해 rosuvastatin 군에서 8% 정도 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(그림 2).

심근경색과 뇌졸중에 대한 sub-analysis에서 위약군에 비해 rosuvastatin군에서 발생 위험이 16% 감소하여 rosuvastatin은 심부전 환자에서 관상동맥 및 뇌졸중 사건의 발생을 감소시키는 긍정적인 효과가 있음을 입증하였다(그림 3). 그러나 심부전이 진행되어 나타나는 심장돌연사는 rosuvastatin을 사용하는 경우와 사용하지 않는 경우에 차이가 없는 것으로 나타났다.

또한 rosuvastatin 투여는 모든 원인으로 인한 입원뿐만 아니라 심혈관계 원인으로 인한 입원, 심부전으로 인한 입원을 통계적으로 유의하게 감소시켜(그림 4), 심부전으로 인한 사망률을 줄이지는 못했지만 이환율은 감소시켰음을 알 수 있다.

연구기간 동안 rosuvastatin군에서 LDL-C 수치가 34-45% 정도 감소하였고, 심혈관계 위험지표인 hs-CRP도 25-37% 정도 감소하였다.

여러 가지 변수에 대한 sub-analysis를 실시한 결과, 위약군에 비해 rosuvastatin군에서 유의하지 않는 정도의 위험도가 감소하는것으로 나타났으나, 다만 77세 미만이거나 BMI > 26 이상인 경우,

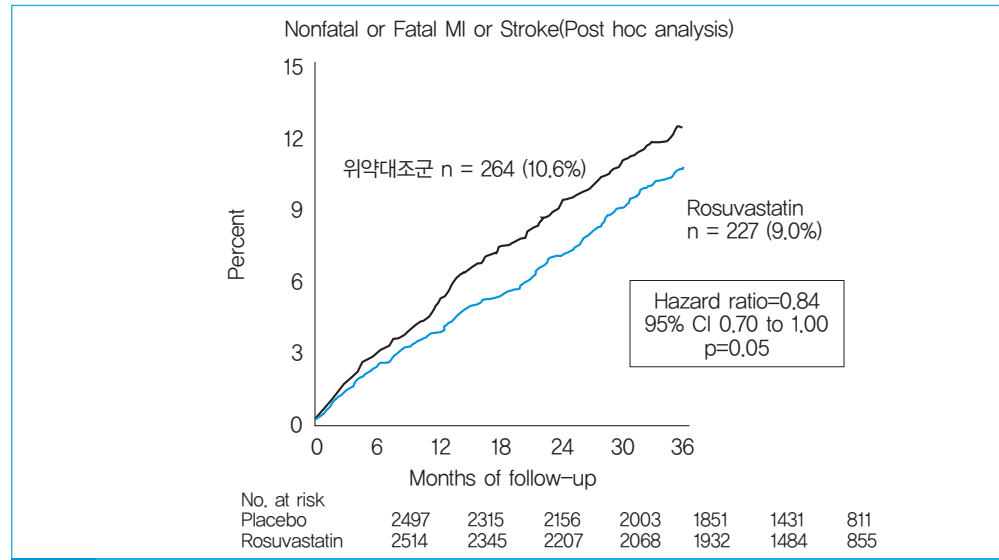


그림 3 Rosuvastatin군에서 동맥경화성 사건 발생 감소

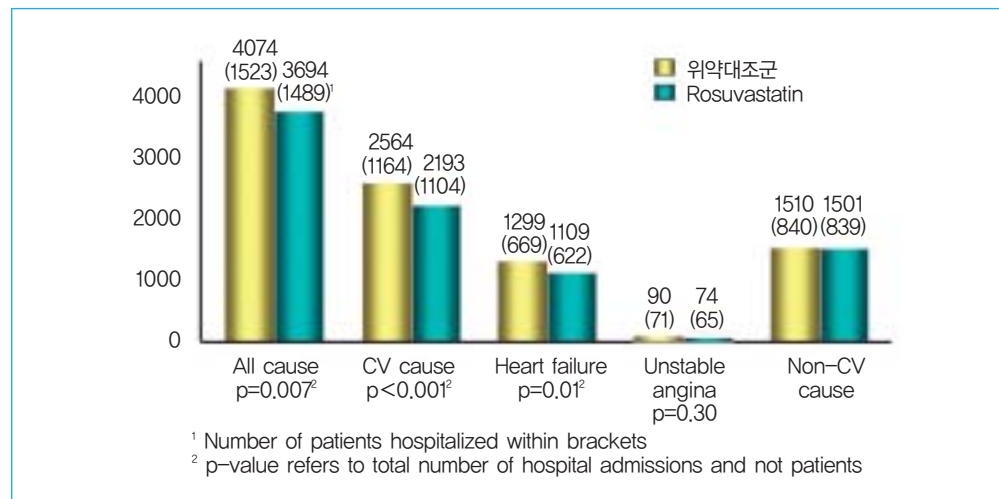


그림 4 Rosuvastatin군에서 심부전으로 인한 입원률 감소

수축기 및 이완기 혈압이 높은 경우와 같은 특정군에서 rosuvastatin군에서 확실하게 좋은 결과가 나타났다.

안전성 측면을 살펴보면 연구를 중단한 사례는 위약군보다 rosuvastatin군에서 더 적어 rosuvastatin이 고령의 진행성 심부전 환자에서도 안전하게 사용될 수 있음을 알 수 있으며, 근육증상이라던가 효소의 상승에서도 두 군간 별다른 차이가 없어 안전한 것으로 나타났다.

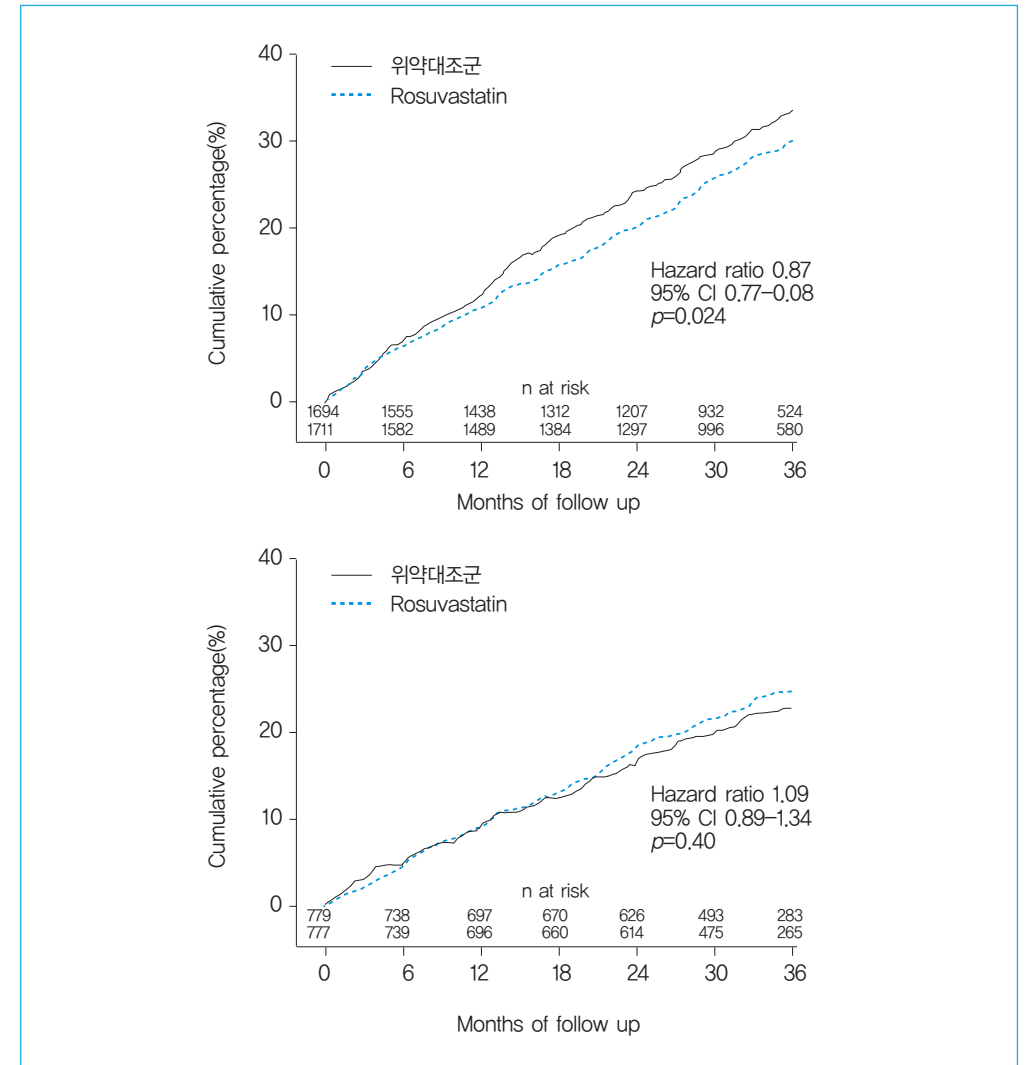


그림 5 두개의 hs-CRP subgroups Kaplan-Meier Curves
 hs-CRP ≥2.0 mg/L (위그림) 과 <2.0 mg/L (아래그림)에서의 일차목표를 평가함.

④ 결론

Rosuvastatin이 수축기 심부전의 노인환자에서 일차목표나 사망을 감소시키지는 못하였으나, 심혈관 재입원수는 감소시켰다.

⑤ 후속연구결과

*Statin의 항염증효과가 심부전에서 도움이 되는가?

CORONA 임상연구에서 염증 바이오마커인 hs-CRP 의 기저검사치가 hs-CRP <2.0 mg/L (대조군, n=779; rosuvastatin, n=777) 및 hs-CRP ≥2.0 mg/L (대조군, n=1694; rosuvastatin, n=1711)으로 구분하여 후향적으로 분석하였다. 일차목표는 심혈관사망, 심근경색 또는 뇌졸중이었다.

고 hs-CRP 군에서는 548명 대조군(14.0/100 patient-years 추적) 과 498명 rosuvastatin-치료군 (12.2/100 patient-years 추적) 이 일차목표에 도달하여, rosuvastatin군이 통계적으로 유의하게 일차목표치가 감소하였다(rosuvastatin에 대한 대조군의 위험비 0.87, 95% 신뢰구간 0.77-0.98, P=0.024) (그림 5). 그러나 저 hs-CRP 군에서는 175 명 대조군(8.9 /100 patient-years 추적) 과 188명 rosuvastatin-치료군 (9.8/100 patient-years 추적)이 일차목표에 도달하여 서로 차이가 없었다(위험비 1.09, 95% 신뢰구간 0.89-1.34, P>0.2, P for interaction=0.062).

사망자수 비교에서는 고 hs-CRP 군에서는 581명 대조군(14.1 / 100 patient-years 추적) 과 532명 rosuvastatin 치료군(12.6/ 100 patient-years) 으로 차이가 있었고(위험비 0.89, 95% 신뢰구간 0.79-1.00, P=0.050), 그리고 저 hs-CRP 군에서는 170명 대조군(8.3/ 100 patient-years)과 192명 rosuvastatin 치료군(9.7/ 100 patient-years)이 발생하여 차이가 없었다(위험비 1.17, 95% 신뢰구간 0.95-1.43, P=0.14, P for interaction=0.026).

결론적으로, 심부전에서 염증지표인 hs-CRP와 rosuvastatin 효과에는 상당한 상호작용이 있었다. hs-CRP ≥2.0 mg/L 인 심부전환자에서 rosuvastatin 치료는 심혈관사망, 심근경색, 심부전 입원률 등 감소에 전반적으로 유효한 결과가 있었다(그림 6).

*혈장 NT-proBNP 수치가 만성 심부전에서 심혈관사건과 rosuvastatin 치료효과를 예측하는가?

CORONA 연구에서 심장기능 바이오마커인 NT-proBNP 검사치가 있는 환자 3,664 (73%)를 대상으로 NT-proBNP 기저치를 삼등분하였다.

Log NT-proBNP가 심부전 악화로 인한 사망의 예견인자로서 가장 강력한 지표였으나(HR: 1.99; 95% 신뢰구간: 1.71- 2.30), 급사나(위험비 1.69, 95% 신뢰구간 1.52-1.88), 동맥경화 혈전성 사건 예견인자로는 약하였다(위험비 1.24, 95% 신뢰구간 1.10-1.40).

NT-proBNP 기저치가 하1/3 (<103 pmol/l; 868 pg/mL)인 경우 가장 예후가 좋았고, 일차목표에 대한 rosuvastatin 치료효과도 좋았다(HR: 0.65; 95% 신뢰구간: 0.47- 0.88) (표 4).

(2) GISSI-HF

(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Insufficienza cardiaca) 연구

연구 대상은 18세 이상 만성심부전, NYHA II-IV 환자로 원인질환의 구분이 없고 좌심실구출률 구분이 없었다. 연구디자인은 rosuvastatin 10 mg (n=2285), 대조군(n=2289) 환자로 구분하여 평균 3.9년 추적 검사하였으며, 일차목표는 사망까지 시간, 심혈관원인으로 입원시까지의 시간이었다 (그림 7).

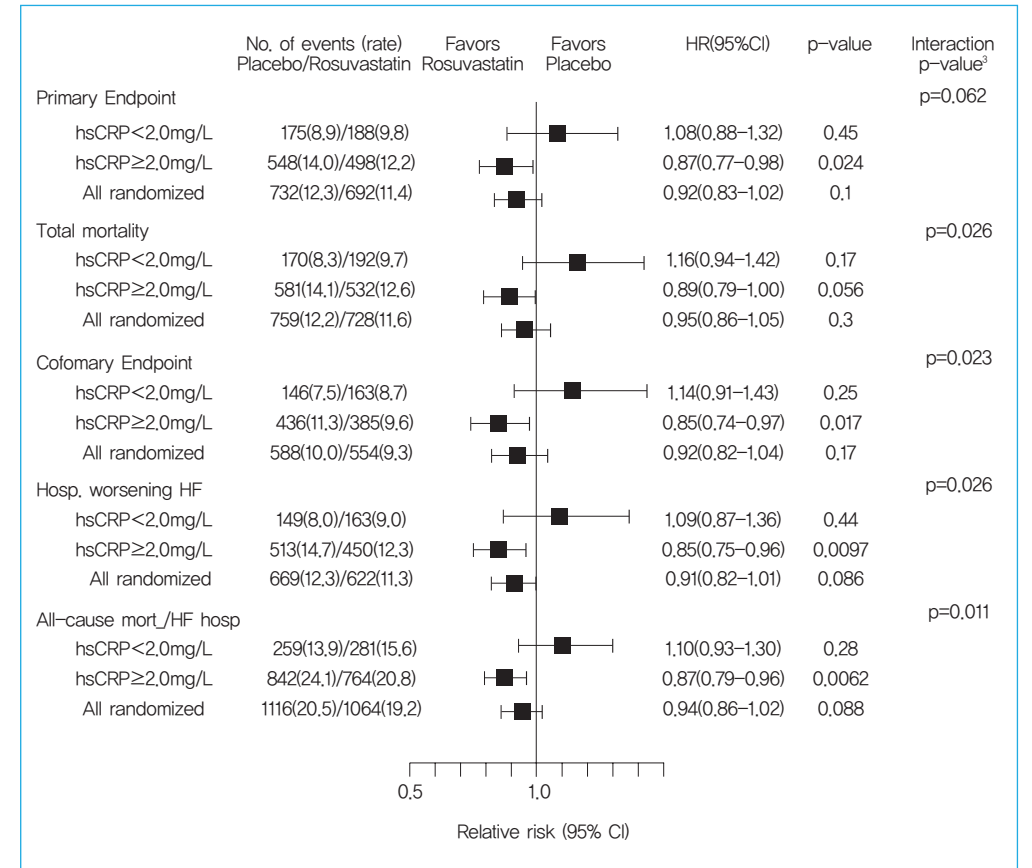


그림 6 일차목표(총사망률), 관상동맥목표(심부전 악화에 의한 입원), 그리고 모든 원인의 사망률 또는 심부전악화에 의한 입원(첫발생에서 시간)의 총합을 hs-CRP subgroups (hs-CRP <2.0 and ≥2.0 mg/L)에서 분석을 (rate)는 추적기간 중 100명 환자-년당 발생환자수.

표 4 CORONA 연구에서 rosuvastatin 대 위약대조군의 NT-proBNP 삼등분 수치에 따른 일차목표점(심혈관사망, 비치명적 심근경색, 또는 뇌경색)의 위험비(HR, 95% CI)

NT-proBNP tertiles	HR (95% CI)	p value
1 (<868 pg/mL, n=1221)	0.65 (0.47-0.88)	0.005
2 (868-2348 pg/mL, n=1222)	1.07 (0.85-1.35)	0.57
3 (>2348 pg/mL, n=1221)	0.99 (0.83-1.18)	0.93

결과로는 rosuvastatin 치료군중 657명(29%)이 사망하였고, 대조군은 644명(28%)이 사망하여 두 군간에 차이가 없었다(adjusted HR 1.00, 95.5% 신뢰구간 0.898-1.122, p=0.943). Rosuvastatin 치료군중 1,305(57%)명이 대조군은 1,283명(56%)이 심혈관 원인으로 사망하거나 병원에 입원하여 차이가 없었다(adjusted HR 1.01, 99% 신뢰구간 0.908-1.112, p=0.903)(그림 8).

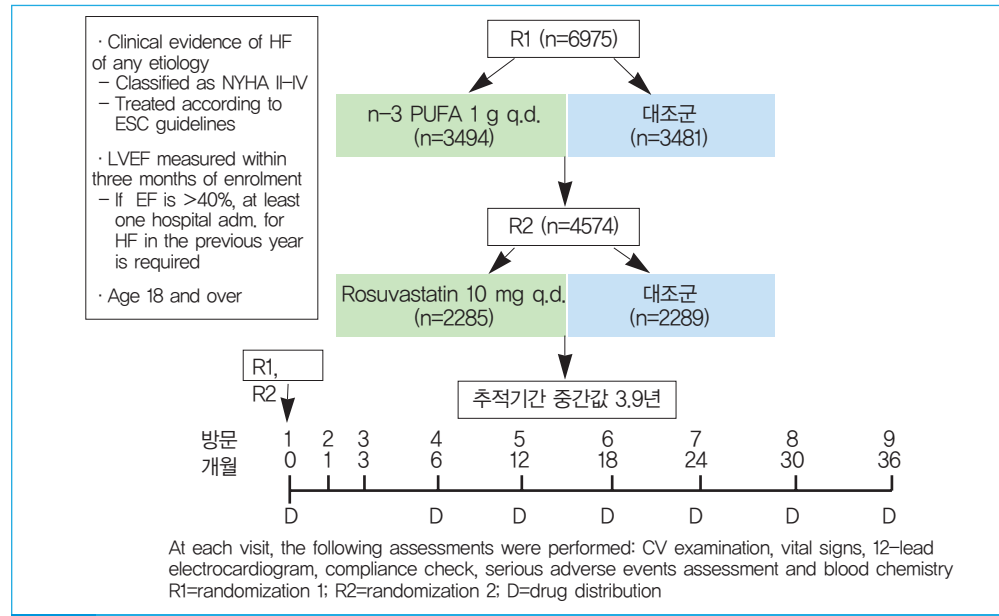


그림 7 GISSI-HF 연구 디자인 (Lancet, 2008;372:1231-9.)

(i) All-cause mortality, and all-cause mortality or hospitalizations for CV reasons

	Rosuvastatin (n=2285) n (%)	대조군 (n=2289) n (%)	HR*	CI	P value
Primary end points					
All-cause mortality	657 (29)	644 (28)	1.00	[95.5% CI 0.90-1.12]	0.94
All-cause mortality or CV hospitalizations	1305 (57)	1283 (56)	1.01	[99% CI 0.91-1.11]	0.90

HR = hazard ratio; CI = confidence interval
 *adjusted HR

그림 8 GISSI-HF 일차목표점 (Lancet, 2008;doi:10.1016/S0140-6736(08)61240-4.)

결과적으로 CORONA 연구와 마찬가지로 본 연구에서 rosuvastatin 10 mg은 만성 심부전에서 임상적 유용성을 입증하지는 못하였다.

3. 심부전에서 스타틴의 교훈: CORONA 연구를 중심으로

CORONA, GISSI-HF 연구에서 심부전환자의 표준약물치료에 rosuvastatin 추가요법으로는 환자의 예후를 개선하지는 못하였다.

예견할 수 있는 해석으로,

1) 심장기능 및 예후를 개선하기에는 질병이 너무 진행된 중증의 심부전이거나, 2) 표준 약물치료에 추가적으로 유효성을 입증하기에는 rosuvastatin 효과가 적을수도 있으며, 3) 대상환자들에서 급성 심혈관사건 발생수가 예상보다 적었기 때문에 약제 유효성을 입증하기 어려웠다는 분석도 있다.

그러나 rosuvastatin 의 긍정적인 측면으로,

1) 심부전 환자에서 관상동맥 및 뇌졸중 사건의 발생의 감소효과, 2) 모든 원인의 입원뿐 아니라 심혈관계 원인의 입원, 심부전 입원을 유의하게 감소시켜, 심부전으로 인한 이환율 감소효과, 3) 77세 미만, BMI > 26 이상, 수축기 및 이완기 혈압이 높은 경우와 같은 특정군에서 확실하게 좋은 결과가 있었고,

특히 CORONA 후속연구 결과에서,

1) NT-proBNP < 103 pmol/l (868 pg/mL)에서 예후가 가장 좋았고, 일차목표에 대한 rosuvastatin 치료효과가 좋았다. 2) hs-CRP ≥ 2.0 mg/L 인 심부전환자에서 rosuvastatin 치료는 심혈관사망, 심근경색, 심부전 입원률 등에 전반적으로 유효한 결과가 있었다.

이와 같이 일부 잘 선택된 허혈성 수축기 심부전 환자에서는 rosuvastatin 10 mg 투여가 표준치료에 추가요법으로 환자 사망률과 이환률을 의의있게 감소시키므로, 임상 적용에 긍정적인 주의가 필요하겠다.

결론

조기치료이면서 무작위가 아닌 스타틴 치료의 관찰연구에서 심부전에 관한 긍정적인 결과와 비교하면, CORONA 와 GISSI-HF 연구 디자인은 관상동맥질환 진행의 예방측면이 아니라 환자선택과 치료시점을 비교할때 관찰연구와 다른 결과가 나온 것은 크게 놀라지 않을수도 있다. 심부전에서 스타틴 치료시기는 관상동맥질환이 처음 진단된 시기(stage A), 심기능 장애가 있지만 심부전이 진행되기 전 (stage B), 심부전은 있으나 질환이 아주 진행되기 이전인(stage C 초기) 시기에 도움이 된다. 심장 바이오마커인 natriuretic peptides나 hs-CRP가 스타틴 치료에 유용할 환자를 선별하는데 도움이 될 수도 있다. 그리고 이미 심부전이 많이 진행된 상황을 역전시키는 것보다는 질환의 진행을 예방하는 것이 심부전에서 스타틴 치료의 임상결과를 개선시킬 수 있는 핵심이라고 할 수 있다.

KEY MESSAGES

1. 스타틴은 심부전 발생을 포함하는 심혈관질환 예방에 도움이 된다.
2. 여러 관찰연구나 대규모임상연구의 post hoc 분석에서 스타틴은 심부전 환자에서 도움이 되었다.
3. 두 개의 큰 전향적 무작위, 대조군 임상연구에서는 만성 수축기 심부전 환자에서 표준치료에 병용치료제로서 rosuvastatin은 장기결과에서 중립적인 효과를 나타내었다.
4. 관찰연구와 무작위연구에서의 서로 다른 결과에 대한 차이는 임상연구 디자인, 사용약제, 환자 선 정기준이 다른 것 들로 해석하고 있다.
5. 심부전에서 스타틴 치료는 아직은 임상적 효능과 연관이 없다.
6. 심부전에서 허혈성 위험관리 목적에서의 스타틴은 안전하다.

REFERENCES

1. Horwich, T. B., MacLellan, W. R. & Fonarow, G. C. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43: 642-8.
2. Ray, J. G., Gong, Y., Sykora, K. & Tu, J. V. Statin use and survival outcomes in elderly patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2005;165:62-7.
3. Krum, H. et al. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. *Cardiology.* 2007;108:28-34.
4. Krum, H. et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol.* 2007;119:48-53.
5. Foody, J. M. et al. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2006;113:1086-92.
6. Anker, S. D. et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure?results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol.* 2006;112:234-42 .
7. Mozaffarian, D., Nye, R. & Levy, W. C. Statin therapy is associated with lower mortality among patients with severe heart failure. *Am J Cardiol.* 2004;93:1124-9.
8. Go, A. S., Lee, W. Y., Yang, J., et al. Statin therapy and risks for death and hospitalization in chronic heart failure. *JAMA.* 2006;296:2105-11.
9. Folkeringa, R. J. et al. Statins associated with reduced mortality in patients admitted for congestive heart failure. *J Card Fail.* 2006;12:134-8.
10. Dickinson, M. G. et al. Statin use was associated with reduced mortality in both ischemic and nonischemic cardiomyopathy and in patients with implantable defibrillators: mortality data and mechanistic insights from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Am Heart J.* 2007;153:573-8.
11. Kjekshus, J. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007;357:2248-61.
12. Tavazzi, L. et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372:1231-9.
13. John J.V. McMurray, et. al., CORONA Study Group. Effects of Statin Therapy According to Plasma High-Sensitivity C-Reactive Protein Concentration in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). A Retrospective Analysis. *Circulation.* 2009;120:2188-96.
14. John G. F. Cleland, et. al., on behalf of the CORONA Study Group Plasma Concentration of Amino-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Chronic Heart Failure: Prediction of Cardiovascular Events and Interaction With the Effects of Rosuvastatin A Report From CORONA. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1850-9.

제9장

스타틴과 부정맥

가톨릭의대 순환기내과 신우승 교수

스타틴과 부정맥

서론

심방세동은 최근 노인층뿐만 아니라 젊은 환자에 있어서도 발병률이 증가하고 있고 심부전 및 뇌졸중 등의 심각한 합병증들을 동반하면서 그 중요성이 더욱 부각되고 있다. 최근 심방세동에 대한 고주파절제술 등 주로 전기적 재형성을 억제하는 여러 치료방법들이 시도되고 있지만 병태생리, 원인 및 임상양상이 다양하여 아직은 치료에 많은 어려움이 있다. 심방세동의 발생 및 진행은 전기적 및 해부학적 재형성(remodeling) 과정과 밀접한 연관을 가지고 있다. 따라서 이러한 재형성 과정을 조절하여 심방세동을 예방할 수 있는 약물들에 대한 연구가 활발하게 진행되어 왔고 이 가운데 항부정맥 효과는 없지만 염증반응(inflammation)과 관련된 심방의 재형성 과정을 조절할 수 있는 약물, 특히 스타틴에 대한 연구가 광범위하게 이루어지고 있다. 염증반응은 C-reactive protein의 상승으로 알 수 있으며 주로 심방세동 발생시 24시간 이내에 상승되어 전기적 재형성 과정에 영향을 주게 된다. 이렇듯 염증반응이 심방세동 발생의 병태생리적 요인 중 하나로 생각되고 있으나 임상적으로 항염증 작용이 있는 약제들의 심방세동 억제에 대한 효과는 아직 명확하게 입증되어 있지 않다.

최근의 연구들을 보면 스타틴의 잠재적인 항염증 효과가 심방세동 및 심실부정맥에 대해 항부정맥 효과를 가지고 있다고 보고하고 있어 이들 연구에 대해 고찰해 보고자 한다.

본론

1. 협심증 환자에서 심방세동에 대한 스타틴의 효과

스타틴은 허혈성 심질환을 가진 환자뿐 아니라 심질환의 위험도가 크지 않은 환자군에서 심혈관 사망률 및 이환률을 줄이는 것으로 알려져 있다. 이러한 심혈관계 합병증을 줄이는 스타틴의 효과는 단순히 콜레스테롤을 낮추는 효과 이외에 항염증작용, 산화질소의 생체이용률 증가, 자율신경계의 균형유지, 혈소판 활성화 및 혈전형성 억제효과, 항산화효과, 혈관내피세포의 기능향진, 항섬유화 작용 등의 다표현형발현 효과(pleiotropic effect)에 의한 것으로 설명하고 있다.

2003년에 Young-Xu 등은 안정형 협심증을 가지고 있는 449명의 환자들을 대상으로 새로 발생하는 심방세동의 발생빈도를 5년간 추적검사한 결과 스타틴 복용군에서 심방세동의 발생빈도가 의미있게 감소함을 관찰했다(교차비 0.48, 95% 신뢰구간 0.28-0.83).¹ 2007년 Ramani 등은 1,526명의 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로 기저병력 없이 처음 발생하는 심방세동의 발병률을 조사한 결과 스타틴 복용 환자군에서 심방세동의 발생률이 낮았다고 보고했다.² 2009년 Vedre 등은 64,679명의 급성 관동맥 증후군으로 입원한 환자들을 대상으로 시행한 코호트 연구에서 스타틴 복용이 입원 중 심실빈맥, 심실세동을 포함한 심장 돌연사의 위험도를 20% 감소시켰고 심방세동의 발생위험도도 20% 감소시켰음을 보고했다.³

2. 심장수술을 받은 환자에서의 스타틴의 심방세동 예방효과

심방세동은 심장수술 후 흔하게 발생하는 합병증이면서도 수술 후 입원기간 연장 등 환자의 예후에 영향을 주는 요인으로 작용한다. 2006년 Marin 등은 243명의 관상동맥 우회술을 받은 환자를 대상으로 수술 전 심방세동의 병력이 있었던 경우 수술 후 심방세동이 많이 발생했으나 스타틴 복용군에서 수술 후 심방세동의 발생이 감소함을 보고했다.⁴ 2006년 Patti 등은 ARMIDA-3 임상연구에서 심장수술을 받은 200명의 환자를 대상으로 하여 수술 전 atorvastatin 40 mg을 투여한 군과 투여하지 않은 군의 환자들을 비교한 결과 투여한 군에서 심방세동의 발생 위험도가 61% 감소했음을 보고하였고 수술 30일 후에도 심방세동 억제효과가 지속됨을 관찰했다.⁵ 2009년 Oliver 등은 17,643명의 심장수술을 받은 환자들을 포함한 13개의 연구들을 메타분석(meta-analysis)하여 수술 전 스타틴 복용이 심장수술 후 심방세동의 발생률을 감소시켰다고 보고했다.⁶ 하지만 90% 이상의 환자가 관상동맥 우회술을 받은 환자들을 대상으로 한 연구들이고 판막질환 환자를 대상으로 한 연구에서는 스타틴의 심방세동 예방효과를 증명하지 못했다. 따라서 추후 고지혈증이 없는 환자 및 판막 질환을 가진 심장수술 환자들에서도 스타틴의 효과가 어떠한 것인지에 대한 큰 규모의 무작위 대조시험이 필요할 것으로 사료된다.

3. 심장율동전환 후 동율동 유지에 대한 스타틴의 효과

심방세동 환자에서 전기적 동율동 전환 후 추가적인 항부정맥제의 복용없이 1년간 동율동이 유지되는 경우는 20-30%에 지나지 않는다. 하지만 기존의 항부정맥제들은 때로는 심각한 부작용을 초래할 수 있어 장기적인 사용에는 제약이 많다. 2003년 Siu 등은 전기적 동율동을 시행한 62명의 지속성 심방세동(persistent atrial fibrillation) 환자를 대상으로 44개월간 추적한 연구에서 스타틴 사용이 심방세동의 재발을 의미있게 감소시켰음을 관찰했다. 또한 2006년 Ozaydin 등은 48명의 심방세동 환자에서 10 mg의 atorvastatin 복용이 전기적 동율동 전환 치료 전 자발적 동율동화 촉진 및 치료 후 심방세동의 재발을 감소시켰다고 보고했다.

4. 좌심실 기능부전 환자에서 스타틴의 심방세동 예방에 대한 효과

좌심실 기능부전은 남자인 경우 4.5배, 여자인 경우 5.9배 정도의 심방세동 발생 위험도가 높은 것으로 알려져 있다. 이러한 심부전 환자에서 심방세동의 발생이 증가하는 원인으로는 교감신경의 항진, 체내 증가된 체액으로 인한 좌심방 압력 증가 및 좌심방 신장, 승모판 폐쇄부전 등이 관여하는 것으로 생각된다. 심부전 환자에서 심방세동의 유병률은 심부전의 정도에 따라 다르나 New York Heart Association functional class I 또는 class II인 경우 약 10%이고 class IV인 경우 50% 정도까지도 증가한다고 알려져 있다. 어떠한 경우이던지 기존의 심부전이 있는 상태에서 발생한 심방세동은 심부전의 증상을 악화시키는 요인으로 작용하므로 이에 대한 예방 및 치료는 중요하다. 심부전 환자를 대상으로 스타틴의 영향을 본 대규모 연구로는 2006년 Hanna 등이 보고한 ADVANCENT가 있다.⁷

이 연구는 25,268명의 심박출량이 40% 이하인 심부전 환자를 대상으로 하여 3년간 추적 검사한 결과 스타틴을 복용한 군이 스타틴을 복용하지 않은 정상 콜레스테롤 수치를 갖는 환자군 보다도 심방세동의 발생률이 적었다고 보고했다. 따라서 스타틴의 심방세동 억제효과가 콜레스테롤 수치와는 무관하게 작용했음을 간접적으로 시사했다. 그러나, 2008년 Coletta 등이 시행한 GISSI-HF 연구의 sub-analysis 결과를 보면 하루 10 mg의 rosuvastatin은 만성심부전 환자에서 임상적 예후에 영향을 주지 못했다는 보고도 있어 심부전에서의 스타틴 사용이 심방세동을 줄이는 것 이외의 임상적 예후에 어떠한 영향을 주는지에 대한 추가 연구가 필요할 것이다.⁸

5. 심방세동에 대한 고주파절제술 후 심방세동 재발에 대한 스타틴의 효과

발작성 또는 지속적 심방세동에 대한 치료목적으로 고주파 절제술이 최근 많이 시행되고 있다. 고주파 절제술시에는 고주파 절제에 의한 염증반응이 일어나고 이로 인해 절제술 후 초기에 일시적인 심방세동이 발생하기도 하는데 이에 대한 스타틴의 예방효과를 연구한 2007년 발표된 논문들에서는 스타틴이 고주파 절제술 후 심방세동의 예방효과를 보여주지 못했다. 하지만 이들 연구들은 후향적 연구로 제한점을 가지고 있다.

6. 스타틴의 심실성 부정맥에 대한 효과

심실성 부정맥을 억제하는 스타틴의 효과 역시 항산화제, 항염증 작용 및 섬유세포 등에 대한 분열 억제효과로 인한 동맥경화반 안정효과를 통해 허혈성 심실부정맥을 줄이는 것으로 생각된다. 2003년 Mitchell 등은 Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) 연구에서 허혈성 심질환과 치명적인 심실부정맥으로 이식형 체내 제세동기를 가지고 있는 환자에서 스타틴 복용이 심실부정맥의 재발 위험도를 40% 억제했다고 보고했고⁹ 2006년 The second Multicenter Automatic Defibrillator Implantation trial (MADIT) II 연구에서는 심박출량이 30% 이하인 허혈성 심부전 환자에서 스타틴 복용이 첫 심실성 부정맥 발생 위험도를 29% 낮추었고 심장돌연사도 감소시켰다고 보고했다.¹⁰

그러나 5,011명의 중증의 심부전 환자를 대상으로 한 The Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart failure (CORONA) 연구에서 보면 10 mg의 rosuvastatin 복용은 환자의 심혈관계 사망률에 영향을 주지 못했다.¹¹

KEY MESSAGES

1. 심방세동 및 심실부정맥은 허혈성 심질환 및 심부전 환자에서 이환율 및 사망률을 높이는 주요한 원인 중 하나이다.
2. 그동안 심질환 환자에게 유해한 부정맥 발생을 줄이고자 여러 항부정맥 약제들이 연구되어 왔으나, 이들 약제들은 환자들의 생존율을 향상시키지 못했다.
3. 항염증작용 및 대표현형발현 효과를 갖는 스타틴은 허혈성 심질환 및 심장수술 등의 다양한 임상질환에서 심방세동 및 심실부정맥에 대한 예방효과가 있음이 여러 연구들을 통해 알려졌다.
4. 일부 다른 논문들에서는 스타틴의 부정맥 발생예방에 대한 긍정적 효과와는 상반된 결과들이 도출되기도 했다. 그러나 콜레스테롤을 낮추는 효과와는 무관한 스타틴의 여러 기대되는 효과가 지속적으로 알려지고 있으므로, 이에 대한 추후 대규모 무작위 연구들의 결과를 기대할 수 있겠다.

REFERENCES

1. Young-Xu Y, Jabbour S, Goldberg R, et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:1379-83.
2. Ramani G, Zahid M, Good CB, et al. Comparison of frequency of new-onset atrial fibrillation or flutter in patients on statins versus not on statins presenting with suspected acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007;100:404-5.
3. Vedre A, Gurm HS, Froehlich JB, et al.; GRACE Investigators. Impact of prior statin therapy on arrhythmic events in patients with coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;104:1613-7.
4. Marin F, Pascual DA, Roldan V, et al. Statins and postoperative risk of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2006;97:55-60.
5. Patti G, Chello M, Candura D, et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery: results of the ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmia After cardiac surgery) study. *Circulation* 2006;114:1455-61.
6. Oliver J, Liakopoulos, Yeong-Hoon Choi, Elmar W. Kuhn, Thorsten Wittwer et al. Statins for preventions of atrial fibrillation after cardiac surgery: A systematic literature review. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009;138:678-87.
7. Hanna IR, Heeke B, Bush H, et al. Lipid-lowering drug use is associated with reduced prevalence of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Heart rhythm* 2006;3:881-6.
8. Coletta AP, Cullington D, Clark AL, et al. Clinical trials update from European Society of Cardiology meeting 2008: TIME-CHF, BACH, BEAUTIFUL, GISSI-HF, and HOME-HF. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1264-7.
9. Mitchell LB, Powell JL, Gillis AM, et al. Are lipid-lowering drugs also antiarrhythmic drugs? An analysis of the Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:81-7.
10. Vyas AK, Guo H, Moss AJ, et al. Reduction in ventricular tachyarrhythmias with statins in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:769-73.
11. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

제10장

스타틴과 대동맥판막 협착증

성균관대의대 순환기내과 이상철 교수

스타틴과 대동맥판막 협착증

서론

대동맥판막 협착증은 서구 65세 이상의 노인 연령의 2% 정도에서 발견되는 질환이며, 판막협착의 전구 단계이자 주된 병태생리로 여겨지는 대동맥판 경화증(sclerosis)은 같은 연령대에서 25% 이상에서 관찰되는 것으로 보고되고 있다.¹ 이 질환은 약 20여 년에 걸쳐 서서히 진행하여 악화되는 것으로 알려져 있으며 이 진행기 동안은 전혀 증상이 발현되지 않는 경우가 대부분이다. 그러나 중증 협착이 발생한 경우 수술적인 치료를 요하며 특히 증상 발현 후에 수술이 이루어지지 않으면 5년 생존율이 50% 미만에 이를 정도로 예후가 불량하다.^{1,2} 대동맥판 경화/협착증은 일반적으로 노화의 결과물로 인식되고 있고 이러한 수술적인 치료 외에 약물요법이 효과적이라는 증거가 거의 없어 내과적인 치료의 대상이 되지 못하고 있었다. 그러나 혈관내피세포와 혈관벽의 병리에 대한 새로운 지식이 축적되고 혈관내 염증에 관한 관심이 증대됨에 따라 대동맥판 경화/협착증의 발생에도 역시 혈관내 염증이 일정 부분 작용한다는 것이 연구자들에 의해 보고되었고 이에 따라 대동맥판 협착증의 내과적인 치료, 특히 진행 억제에 대한 약물요법에 대한 관심도 높아졌다.³ 더구나 이러한 혈관내 염증 외에도 대동맥판 경화/협착증이 동맥경화증과 유사하게 지질의 침착, 내피세포의 기능이상 및 석회화 등의 과정을 거쳐 진행된다는 것이 알려지면서 이 질환의 진행을 억제하는 데에 스타틴이 효과적일 것이라는 기대를 모으게 되었다. 이에 지난 수년간 스타틴을 이용하여 대동맥판 경화/협착증의 진행을 억제하고 이 질환의 장기 예후를 호전시키고자 하는 시도가 진행되어 왔다.

본론

1. 대동맥판 경화/협착증의 소인과 동맥경화성 변화와의 유사성

심혈관계 질환, 특히 동맥경화성 질환의 진행에 관한 대규모 연구인 Cardiovascular Health Study에 의하면 대동맥판 경화증은 5년 내에 9%에서 협착증(대동맥판 통과 혈류 속도 2.5 m/sec 이상)으로 진행되는 것이 보고되었다.⁴ 또한 같은 연구 결과에 의하면 대동맥판 협착증의 발생과 진행

이 흡연, 고지혈증, 고혈압, 그리고 당뇨병 등 동맥경화성 심혈관질환의 전형적인 위험인자들과 연관되어 있다는 것이 보고되었고 Helsinki Aging Study에서도 나이, 고혈압과 BMI 등이 대동맥판 협착증과 석회화의 가장 중요한 독립인자임을 보고하는 등 대동맥판 협착증과 동맥경화성 혈관질환의 유사성은 여러 가지 연구 결과를 통하여 역학적인 증가가 축적되었다.⁵

이러한 진행은 동맥경화증의 진행과 유사한 양상을 보인다는 것이 여러 조직학적인 연구에서 발표되었으며 이에 는 지질과 탐식세포 및 T-세포의 침투와 콜라겐 침착, 그리고 석회화 및 고형화 등의 과정이 해당되는 것으로 알려졌다. 특히 주목할 것은 협착되어 있는 대동맥 판막에서 산화 LDL과 Apo-E, Apo-B 등의 apo 지단백들, 그리고 Lp(a)와 같은 고지혈증의 주요 인자들이 발견된다는 것이었으며 석회화 역시 동맥경화성 병변에서와 유사하게 병변 내 깊숙한 곳에서 발견된다는 것 등이다.⁶⁻⁸ 한편 대동맥판의 석회화가 특히 LDL 입자의 침착과 연관되어 있다는 연구 결과와 삽입된 조직 판막의 경우 시간 경과에 따라 역시 동맥경화성 변화와 유사한 퇴행성 변화를 보인다는 등의 연구 결과들이 대동맥판 경화/협착증의 동맥경화성 소인을 뒷받침해 주었다.⁹⁻¹¹ 협착된 대동맥판에는 cellular adhesion molecule (CAM) 과 heat shock protein도 관찰되며 혈관신생 등과 연관된 물질 역시 존재한다는 것이 알려졌고 판막의 석회화에 metalloproteinase, tanascin-C 그리고 osteopontin 등의 cytokine 및 세포의 matrix 형성 과정에 작용하는 물질들 역시 대동맥판 협착에서 발견되기도 한다.¹²⁻¹⁴ 또한 동맥경화증에서와 같이 조직에 가해지는 물리적인 스트레스가 대동맥판 경화와 협착증에서도 유사한 요인으로 작용한다는 것으로 생각되었는데, 대동맥판 주위에서 발생하는 혈류 저항과 와류 등이 동맥경화증에서와 마찬가지로 내피에 지속적인 자극이 발생하여 von Willebrand factor와 CAM 등의 발현을 증가시켜 내피의 손상이 가해지고 조직의 변화를 일으키는 것으로 생각되었다.^{15,16} 그 증거로 이엽성 대동맥판에서 정상적인 대동맥판에 비해 경화와 협착증이 훨씬 이른 나이에 발생한다는 것과 협착된 대동맥판에 다량의 미세혈전이 존재하는 것 등이 제시된 바 있다.¹⁷⁻¹⁹

2. 대동맥판 경화/협착증에 대한 스타틴 요법: 초기 연구 결과

이상과 같은 병리 및 병태생리학적 증거와 역학적인 근거에 준하여 동맥경화성 혈관질환에서와 같이 스타틴이 대동맥판 경화/협착증에서도 질환의 진행을 억제시킬 수 있을 것이라는 기대가 제기되어 이에 따라 다양한 임상 연구들이 진행되고 발표되었다.^{1,20} 2001년 Novaro 등은 170여 명의 대동맥판 협착 환자들에 대해 심초음파를 통하여 1년간 관찰한 후향적 연구에서 스타틴을 사용하지 않은 군에서 대동맥판 통과 혈류의 최고 속도가 더 낮았고 대동맥판 개구부의 면적의 감소가 45% 낮게 발생하는 등 스타틴의 사용이 질환의 진행을 억제시킨 것으로 보고하였다.²¹ Aronow 등은 특히 노인 환자에서 대동맥판 협착증의 진행이 흡연, 고혈압, 고지혈증, 그리고 당뇨병 등의 일반적인 동맥경화성 질환의 위험인자들과 연관되어 있고 스타틴의 사용에 의해 억제된다고 발표하였다.²² Bellamy 등은 150여 명의 환자들에 대한 4년간의 추적관찰 연구에서 대동맥판 협착의 진행이 혈중 콜레스테롤 치와는 무관하였으나 스타틴을 사용한 군에서는 대동맥판 면적의 감소가 유의하게 적었으며 대동맥

판 통과 혈류의 속도 증가도 유의하게 적어 협착의 진행을 효과적으로 억제한 것으로 보고하였다.²³⁾ 이어 2004년에는 Rosenhek 등이 6개월간 추적관찰한 후향적 연구 결과로 중증뿐만 아니라 중등도 수준의 대동맥판 협착증에서 ACE 억제제의 사용이 질환의 진행을 억제시키지 못하고 스타틴의 사용은 공히 질환의 진행을 억제시켰음을 보고하였으며²⁴⁾ Shavelle 등과 Pohle 등은 소규모 연구에서 스타틴 사용에 의해 대동맥판 석회화가 억제되었음을 보고하였다.^{25, 26)} Antonini-Canterin 등은 조직판막 삽입 후 환자들에서 스타틴 사용에 의해 판막의 퇴행성 변화가 둔화됨을 보고하기도 하였다.²⁷⁾ 한편, Rahamannan 등은 전향적인 실험적 연구를 통하여 토끼에서 고콜레스테롤혈증에 의해 대동맥판의 미세석회화가 유발되고 스타틴에 의해 이러한 변화가 억제됨을 보고하였다.^{28, 29)} 이어 발표된 1,000여명에 대한 대규모 후향적 연구 결과에서 Antonini-Canterin 등은 대동맥판 질환의 중증도에 따라 스타틴의 효과가 달랐음을 보고하였는데, 이 연구에서 경증 대동맥판 협착증의 진행은 스타틴에 의해 억제되었으나 중등도 이상의 협착증에서는 스타틴이 진행 억제 효과를 보이지 않았음이 발표되었다.³⁰⁾

3. 대동맥판 경화/협착증에 대한 스타틴 요법: 전향적 연구 결과

상기와 같은 후향적 연구 및 역학적인 연구들에서 대동맥판 협착증의 진행에 대한 약물요법으로 스타틴의 역할에 대한 기대가 증대됨에 따라 이에 대한 다양한 의견들이 개진되었으며^{31, 36)} 대동맥판 경화/협착증에 대한 스타틴의 효과에 대한 전향적 연구들은 2005년을 기해 발표되기 시작했다. 이와 같은 연구 성과 중 최초로 발표된 것은 2005년 Cowell 등에 의한 Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) 연구였다. 중장년층 대동맥판 협착 환자 155명을 대상으로 atorvastatin 80 mg을 사용하여 무작위 이중맹검 위약대조 연구를 통해 25개월간 추적 관찰한 이 연구 결과에 의하면 스타틴을 사용한 군에서 혈중 콜레스테롤치가 50% 감소되었음에도 불구하고 심초음파로 관찰한 대동맥판 통과 혈류 속도 및 CT로 평가한 대동맥판 석회화 지수는 스타틴을 사용하지 않은 대조군에 비해 유의한 차이를 보이지 않았다.^{37, 38)} 이어 발표된 소규모 전향적인 연구들에서는 엇갈린 결과들이 보고되었는데, 2007년 Moura 등이 121명의 중등도에서 중증 대동맥판 협착증 환자들에 rosuvastatin을 사용하여 심초음파상의 대동맥판 협착 정도를 6개월간 추적관찰한 연구 결과에서는 혈중 콜레스테롤은 역시 스타틴 사용에 의해 50% 이상 감소하였으며 대동맥판 면적 감소는 스타틴 사용군에서 50% 가량 낮았고(연 $-0.05 \pm 0.12 \text{ cm}^2$ 대 $-0.10 \pm 0.12 \text{ cm}^2$) 대동맥판 통과 혈류의 최고 속도 증가 역시 스타틴 사용군에서 유의하게 낮았음을 보고하였다(연 $0.04 \pm 0.38 \text{ m/sec}$ 대 $0.24 \pm 0.30 \text{ m/sec}$).³⁹⁾ 그러나 2008년 Dichtl 등은 경증 이상의 대동맥판 협착증 환자 47명에 대한 무작위 이중맹검 위약대조 연구 결과를 통해 atorvastatin 사용에 의해 대동맥판 석회화 정도와 대동맥판 통과 혈류 속도 변화 등의 질환 진행 억제가 일어나지 않았음을 보고하였다.⁴⁰⁾ 비교적 많은 수의 환자에 대한 연구로 2010년 발표된 ASTRONOMER 연구를 들 수 있는데, 269명의 경증에서 중등도의 대동맥판 협착증 환자로 혈중 콜레스테롤치가 정상인 환자를 대상으로 한 무작위 맹검 위약대조를 통해 40 mg의 rosuvastatin의 효과를 관찰한 이 연구에서는 심초음

파상의 대동맥판 협착증 진행 정도를 3.5년간 추적 관찰하였으나, 여기서도 역시 고용량의 스타틴에 의해 대동맥판 협착증의 진행은 억제되지 않았음이 보고되었다.⁴¹⁾ 그러나 SALTIRE 연구 등에서는 연구 대상이 너무 적었으며 Moura 등의 연구는 무작위 위약대조 연구가 아니었고 이에 따라 스타틴 사용군과 비사용군의 기저 임상 양상들이 달랐을뿐더러 기존에 존재하는 고콜레스테롤혈증이 있는 환자들을 대상으로 하였기 때문에 일반화하기에는 제한점이 존재하였다. 아울러 ASTRONOMER 연구 역시 임상 사건에 대한 정보가 일차 목표점에 해당하지 않았기 때문에 제한점이 있는 연구라고 볼 수 있었다.

스타틴에 의한 대동맥판 협착증의 치료 효과를 보기 위하여 가장 중요한 자료는 역시 사망 및 심장사건 등의 주요 사건 등에 대한 연구 결과일 것이다. 2008년 발표된 SEAS 연구는 바로 이와 같은 의문점에 대한 해답을 제시하고자 한 대규모 전향적 무작위 위약대조 연구로서, simvastatin-ezetimibe의 복합제를 사용한 이 연구는 1,800여명의 경증에서 중등도 대동맥판 협착증 환자를 대상으로 52개월의 비교적 긴 추적 기간을 두고 진행되었다. 이로 인해 최초로 대동맥판 협착증에서 스타틴의 임상 사건에 대한 장기 추적 효과가 발표되었는데, 혈중 LDL-C 수치는 70% 감소되었으나 이 연구에서 목표로 한 판막관련 사건(판막치환술, 심부전 또는 사망)과 심혈관계 사건 등의 복합 목표치에서 대조군과 유의한 차이를 보이지 않음으로 해서 여러 임상가들에게 실망을 안겨 주었다.⁴²⁾ 그러나 이 연구결과에 대한 분석을 보면 목표치 자체가 너무 광범위하게 설정되어 있었으며 별도의 분석에 의하면 허혈성 심혈관계 사건은 스타틴 사용에 의해 22%의 유의한 감소를 볼 수 있었고 특히 대동맥판 통과 혈류 속도가 3.3 m/sec 이하인 군에서는 혈중 LDL-C 수치 감소가 장기 예후를 호전시켰음이 보고되기도 하였는데 이는 상기한 것과 같이 기존에 발표된 후향적 연구 중 가장 규모가 컸던 Antonini-Canterin 등에 의한 연구 결과에 부합하는 연구 결과라고 볼 수 있다.⁴³⁾

결론

대동맥판 경화/협착증은 여러 가지 병리학적 및 병태생리학적 증거를 통해 동맥경화증과 유사한 발생과 진행 요인을 가지고 있는 것으로 생각되고 있다. 이에 대동맥판 경화/협착증의 진행에 대한 스타틴 요법의 효과가 다양한 방법으로 연구되고 있으나 현재까지의 연구 성과에 의하면 이 질환에 대한 스타틴의 효과는 아직 뚜렷하게 입증되지 못하고 있다. 그러나 현재까지의 연구들에 여러 가지 제한점이 존재한다는 점과 특히 경증 대동맥판 협착증에 대한 연구 성과는 미미한 점 등을 볼 때에 향후 스타틴이 대동맥판 협착증의 약물적인 요법으로 무효하다는 결론은 아직 내리기 이르다고 볼 수 있다.

REFERENCES

1. Wierzbicki AS, Viljoen A, Chambers JB. Aortic stenosis and lipids: Does intervention work? *Curr Opin Cardiol.* 2010;25:379-84.
2. Chizner MA, Pearle DL, DeLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J.* 1980;99:419-24.
3. Novaro GM, Griffin BP. Calcific aortic stenosis: Another face of atherosclerosis? *Clev Clin J Med.* 2003;70:471-7.
4. Novaro GM, Katz R, Aviles RJ, et al. Clinical Factors, But Not C-Reactive Protein, Predict Progression of Calcific Aortic-Valve Disease: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1992-8.
5. Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, et al. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:1220-5.
6. Otto C, Kuusisto J, Reichenbach D, et al. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation.* 1994;90:844-53.
7. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:523-32.
8. O'Brien KD. Pathogenesis of calcific aortic valve disease: a disease process comes of age (and a good deal more). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:1721-8.
9. Rajamannan NM. Mechanisms of aortic valve calcification: the LDL-density-radius theory: a translation from cell signaling to physiology. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298:H5-15.
10. Skowasch D, Steinmetz M, Nickenig G, et al. Is the degeneration of aortic valve bioprostheses similar to that of native aortic valves? Insights into valvular pathology. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3:453-62.
11. Yeghiazaryan K, Bauriedel G, Schild HH, et al. Prediction of degeneration of native and bioprosthetic aortic valves: issue-related particularities of diabetes mellitus. *Infect Disord Drug Targets.* 2008;8:88-99.
12. Akat K, Borggreffe M, Kaden JJ. Aortic valve calcification: basic science to clinical practice. *Heart.* 2009;95:616-23.
13. Skowasch D, Tuleta I, Steinmetz M, et al. Pathogen burden in degenerative aortic valves is associated with inflammatory and immune reactions. *J Heart Valve Dis.* 2009;18:411-7.
14. Kaden JJ, Bickelhaupt S, Grobholz R, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification. *J Mol Cell Cardiol.* 2004;36:57-66.
15. Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. *J Intern Med.* 2006;259:381-92.
16. Harrison DG, Widder J, Grumbach I, et al. Endothelial mechanotransduction, nitric oxide and vascular inflammation. *J Intern Med.* 2006;259:351-63.
17. Verma S, Szmitko PE, Fedak PW, et al. Can statin therapy alter the natural history of bicuspid aortic valves? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:2547-9.
18. Butcher JT, Simmons CA, Warnock JN. Mechanobiology of the aortic heart valve. *J Heart Valve Dis.* 2008;17:62-73.
19. Baghdasarian SB, Jneid H, Hoogwerf BJ. Association of dyslipidemia and effects of statins on nonmacrovascular diseases. *Clin Ther.* 2004;26:337-51.
20. Rashidi A, Adler DS, Casscells W, Madjid M. Is it time to prescribe statins to patients with calcified aortic stenosis? *Am Heart J.* 2005;150:41-5.
21. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, et al. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation.* 2001;104:2205-9.
22. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol.* 2001;88:693-5.
23. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, et al. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1723-30.
24. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation.* 2004;110:1291-5.
25. Lancet 2002 Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, et al. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet.* 2002;359:1125-6.
26. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation.* 2001;104:1927-32.
27. Antonini-Canterin F, Zuppiroli A, Popescu BA, et al. Effect of statins on the progression of bioprosthetic aortic valve degeneration. *Am J Cardiol.* 2003;92:1479-82.
28. Rajamannan NM, Subramaniam M, Caira F, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced calcification in the aortic valves via the Lrp5 receptor pathway. *Circulation.* 2005;112:1229-34.
29. Rajamannan NM, Subramaniam M, Stock SR, et al. Atorvastatin inhibits calcification and enhances nitric oxide synthase production in the hypercholesterolaemic aortic valve. *Heart.* 2005;91:806-10.
30. Antonini-Canterin F, H?r?u M, Popescu BA, et al. Stage-related effect of statin treatment on the progression of aortic valve sclerosis and stenosis. *Am J Cardiol.* 2008;102:738-42.
31. Borer JS. Aortic stenosis and statins: more evidence of "pleiotropy"? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:476-7.
32. Chua D, Kalb K. Statins and progression of calcified aortic stenosis. *Ann Pharmacother.* 2006;40:2195-9.
33. Liebe V, Brueckmann M, Borggreffe M, et al. Statin therapy of calcific aortic stenosis: hype or hope? *Eur Heart J.* 2006;27:773-8.
34. Newby DE, Cowell SJ, Boon NA. Emerging medical treatments for aortic stenosis: statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, or both? *Heart.* 2006;92:729-34.
35. Moura LM, Maganti K, Puthumana JJ, et al. New understanding about calcific aortic stenosis and opportunities for pharmacologic intervention. *Curr Opin Cardiol.* 2007;22:572-7.
36. Helske S, Kupari M, Lindstedt KA, et al. Aortic valve stenosis: an active atheroinflammatory process. *Curr Opin Lipidol.* 2007;18:483-91.
37. Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression (SALTIRE) Investigators. *N Engl J Med.* 2005;352:2389-97.
38. Houslay ES, Cowell SJ, Prescott RJ, et al. Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Therapy, Impact on Regression trial Investigators. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial. *Heart* 2006;92:1207-12.
39. Moura LM, Ramos SF, Zamorano JL, et al. Rosuvastatin affecting aortic valve endothelium to slow the progression of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:554-61.
40. Dichtl W, Alber HF, Feuchtnr GM, et al. Prognosis and risk factors in patients with asymptomatic aortic stenosis and their modulation by atorvastatin (20 mg). *Am J Cardiol.* 2008;102:743-8.
41. Chan KL, Teo K, Dumesnil JG, et al. ASTRONOMER Investigators. Effect of Lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation.* 2010;121:306-14.
42. Rosseb?™ AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2008;359:1343-56.
43. Holme I, Boman K, Brudi P, et al. Observed and predicted reduction of ischemic cardiovascular events in the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis trial. *Am J Cardiol.* 2010;105:1802-8.

제11장

스타틴과 심혈관질환의 일차 예방 및 경동맥 내중막 두께

고려의대 순환기내과 김응주 교수

스타틴과 심혈관질환의 일차 예방 및 경동맥 내중막 두께

서론

허혈성 심장질환을 포함하는 심혈관질환은 전세계적으로 수위를 다투는 사망원인으로, 그 1, 2차 예방은 매우 중요하다. 따라서, 예방 가능한 인자들을 찾기 위한 노력들이 지난 수십 년간 이뤄져 왔으며, 대표적인 것 중 하나가 이상지질혈증이다. 허혈성 심장질환에 대한 각 위험인자들의 기여도를 분석하였던 INTERHEART 연구에 의하면 이상지질혈증은 약 50%의 허혈성 심장질환 발생에 기여하는 가장 중요한 교정 가능 위험인자 중 하나로서,¹ 다른 역학 연구들에서도 혈중 LDL-C와 심혈관질환의 발생간에 비례관계의 높은 상관성이 확인되었다.² 따라서, 효과적으로 LDL-C를 낮추기 위한 생활습관의 교정, 약물, 심지어 수술적 방법까지 시도되어 왔다.

그러나, LDL-C의 유의한 감소와 관상동맥질환 및 총 사망의 유의한 감소는 HMG-CoA 억제제인 스타틴이 개발된 이후 시작됐다고 볼 수 있다.³

공공보건 측면에서 살펴보자면, 20세기 후반 30여 년간 서구사회에서 심장 사망률이 50-70% 감소한 것으로 추정되는데, 이는 인구집단에서 콜레스테롤 및 다른 관상동맥질환 위험인자들이 감소했기 때문인 것으로 생각된다.⁴ 흥미롭게도, 미국에서는 1990년대 이후 관상동맥질환 발생률의 감소가 정체를 보였는데, 동시대 인구집단에서의 콜레스테롤 감소의 정체와 궤를 같이하는 결과라⁵ 그 연관성을 추정할 수 있으며 1차 예방 측면에서의 콜레스테롤 관리가 중요함을 알 수 있다. 더욱이, 최근 서구사회뿐 아니라 우리나라를 포함해 전세계적으로 비만과 당뇨가 급증하고 있는 현실을 고려할 때 이상지질혈증에 대한 1차 예방적인 관리는 공공보건을 위해 매우 중요한 화두라고 생각한다.

심혈관질환이 있는 환자들에게 스타틴이 사망률뿐 아니라 관상동맥 질환과 뇌혈관질환 사건의 발생을 줄일 수 있음(2차 예방)은 잘 알려진⁶⁻⁸ 반면, 심혈관질환이 없는 사람에게 있어서의 1차 예방적인 효과는 여전히 덜 뚜렷한 편이다. 그럼에도 우리나라를 비롯한 미국, 일본 등의 이상지질혈증 치료 지침은 환자의 심혈관질환 위험도와 LDL-C 수준 등을 고려해 1차 예방을 위해서도 필요하다면 스타틴 사용을 고려할 수 있다고 권고하고 있다. 그러나, 1차 예방의 효과를 검증했던 다양한 임상시험의 결과들이 모두 일관되게 좋았던 것은 아니다. 따라서, 본 장에서는 1차 예방과 관련된 스타틴 연구들

을 검토함으로써, 스타틴에 의한 1차 예방의 효용성과 득실을 검증해보고자 한다.

본론

1. 경동맥 내중막 두께

초음파를 이용해 경동맥의 내중막 두께를 측정하는 것은 비침습적이고 재현성 높으며 혈관의 죽상경화를 조기에 알아내고, 그 진행 추이를 살필 수 있는 유용한 검사방법이다. 따라서, 주요 심혈관사건을 연구의 목표로 삼아 스타틴 등 약물의 효과를 검증하는 데 비해, 연구 대상의 수, 시간과 비용 측면에서 유리하고 수월해 흔히 연구의 중간 목표로 사용한다.

각종 스타틴들에 대해 다양한 용량, 조합과 기간 등의 방법으로 1차 예방의 대상군에게 경동맥 내중막 두께를 연구의 목표로 하는 연구들이 있어왔다. 물론, 유의하지 않은 결과를 나타낸 경우들도 있었지만, 많은 경우에서 경동맥 내중막의 비후와 죽상반 형성에 대해 진행을 늦추거나 심지어는 퇴축시키는 결과를 보였다.⁹ 스타틴의 LDL-C 감소 효과뿐 아니라 CRP의 감소, 혈관 평활근세포의 자멸 유도, 죽상반 내 콜라겐 감소, 항염증 효과 등이 어우러져 나타난 결과라고 생각한다. 따라서, 이러한 무증상 동맥 죽상경화에 대한 긍정적 효과는 스타틴의 1차 예방 목적 사용에 대해 근거를 제공한다고 할 수 있다.

2. 긍정적 결과를 보인 연구들

스타틴을 이용한 1차 예방연구는 1995년 발표된 WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) 연구가 처음이다.¹⁰ 고지혈증을 가진 남성 6,595명을 대상으로 평균 4.9년간 pravastatin 40 mg과 위약간의 효과를 비교하였으며 시험군에서 총 콜레스테롤 20%, LDL-C 26%의 감소와 함께 위약군 대비 연구의 1차 목표인 비치명성 심근경색 또는 관상동맥질환에 의한 사망의 유의한 감소(상대위험도 감소 31%, 95% 신뢰구간 17-43%, $p < 0.001$)가 관찰되었다. 총 심혈관사망도 32% ($p = 0.033$) 유의하게 감소하였다.

이어 1998년 발표된 AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas coronary Atherosclerosis Prevention Study) 연구는 총 콜레스테롤과 LDL-C는 평균이되 HDL-C는 낮은 6,605명을 대상으로 추적 조사 중 5.2년째에 조기 종료되었다.¹¹ Lovastatin 20-40 mg 사용군에서 처음 대비 총 콜레스테롤 19.3%, LDL-C 26.5%, 중성지방 12.7%의 감소와, HDL-C 4.8%의 증가와 함께, 위약군 대비 연구 1차 목표인 주요 관상동맥 사건들(치명성 또는 비치명성 심근경색, 불안정협심증 또는 급성심장사)을 유의하게 감소시켰기 때문이다(상대위험도 0.63, 95% 신뢰구간 0.50-0.85, $p = 0.001$). 또한, 2차 목표였던 총 심혈관사건 및 시술의 발생이 전체 환자 및 당뇨 환자에서 스타틴의 사용으로 의미 있게 감소하였다. 치명성 심혈관사건의 발생은 위약보다 낮긴 했으나(1.0% 대 1.4%) 그 절대 빈도 자체가 너무 낮아 통계분석에서는 제외되었다.

ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm) 는 고혈

압과 3개 이상의 심혈관 위험인자들을 동반한 환자들을 대상으로 한 연구로서 원래 5년을 계획하였으나, atorvastatin 10 mg 사용군이 위약군에 비해 혈중 지질치의 개선뿐 아니라 1차 목표인 비치명성 심근경색 또는 치명성 관상동맥질환의 발생을 36% 감소 (95% 신뢰구간 0.50-0.83, $p=0.0005$) 시킴에 따라 3.3년 만에 조기 종료되었다.^{12,13} 역시, 2차 목표였던 총 심혈관사건 및 시술의 발생이 전체 환자군 뿐 아니라 당뇨 환자군에서 유의하게 감소하였다. 반면, 총 사망률 및 심혈관 사망률은 스타틴 사용군에서 더 낮긴 했지만 유의하진 않았다.

JUPITER (Justification For The Use Of Statins In Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) 연구는 LDL-C가 130 mg/dL 미만, hsCRP 2.0 mg/L 이상 (대사증후군 40%, 고혈압 60%)이면서 심혈관계질환이 없는 남자 50세 이상, 여자 60세 이상의 17,802명을 대상으로 rosuvastatin 20 mg과 위약의 효과를 비교하였다. 연구의 1차 목표인 심혈관계질환 복합지표 (심근경색, 뇌졸중, 재관류 치료, 불안정 협심증, 심혈관질환에 의한 사망)가 위약군에 비해 스타틴 사용군이 44% 낮아져 (95% 신뢰구간 0.46-0.69) 5년의 연구계획이었으나 1.9년 만에 조기 종료되었다. 그 외 심근경색 54%, 뇌졸중 48%, 관상동맥 재관류 또는 불안정 협심증 47%, 심근경색/뇌졸중/심장사 47%, 총 사망률 20%를 모두 유의하게 감소시켰다. 즉, LDL-C가 정상인 사람에게도 스타틴이 1차 예방 효과를 저명하게 낼 수 있음을 증명하였다.¹⁴

당뇨환자를 대상으로 했던 CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) 연구는 예상보다 2년 조기종료 되었는데, 그 이유는 위약군 대비 atorvastatin 10 mg 사용군의 급성 관상동맥 사건, 관상동맥 재관류 치료, 또는 뇌졸중과 같은 주요 심혈관사건 발생에 대한 상대위험도가 -37% (95% 신뢰구간 -52--17%, $P=0.001$)였기 때문이다.¹⁵

HPS (Heart Protection Study) 연구의 경우, 당뇨환자로서 과거 혈관질환이 없던 2,912명에 대한 하위분석 결과 simvastatin 40 mg의 사용이 주요 혈관사건 (비치명성 심근경색, 관상동맥질환에 의한 사망, 뇌졸중, 또는 재관류 시술)을 33% ($P=0.0003$) 감소시켰으며 관상동맥질환에 의한 사망 한 건을 낮추기 위해 치료가 필요한 수 (NNT, number needed to treat to prevent one event, 절대위험도 감소의 역수)는 67이었다.¹⁶

3. 중립적 결과를 보인 연구들

PROSPER (PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) 연구는 혈관질환의 병력이나 위험인자를 가진 70-82세 노인을 대상으로 pravastatin 40 mg 복용에 대한 효과를 시험한 것이었다.¹⁷ 그 중 혈관질환의 병력이 없었던 1차 예방의 대상이 되는 3,239명에 대한 하위분석 결과 스타틴의 사용은 LDL-C를 32%나 낮췄음에도 연구 1차 목표 (관상동맥질환 사망, 비치명성 심근경색, 치명성 또는 비치명성 뇌졸중 등의 복합사건)에 대해 유의한 감소를 보이지 못했다 (상대위험도 0.94, 95% 신뢰구간 0.77-1.15, $p=0.19$).

ALLHAT-LLT (Antihypertensive and Lipid-lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Therapy) 연구는 고혈압 환자로서 LDL-C가 중간 정도 (평균 146 mg/dL)

상승해 있던 환자 10,355명을 대상으로 스타틴의 총 사망률에 대한 평가를 위해 진행되었다.¹⁸ 이 중 1차 예방의 대상이 되는 환자들은 연구 참여자의 86% 였다. 4년째에 LDL-C는 스타틴 사용군에서 28% 감소해 위약군의 11% 보다 유의하게 많이 감소했지만, 기대와 달리 연구의 1차 목표인 총 사망률은 6년째에 스타틴 군 (14.9%) 과 위약군 (15.3%) 사이에 차이가 없었으며 관상동맥사건 발생 역시 9.3% 대 10.4% 로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나, 6년째까지 위약군의 약 1/3이 스타틴 등의 지질저하제를 복용하게 되었고, 스타틴 군은 70.3% 만이 복용을 지속했던 점 등, 낮은 복용 지속률과 높은 교차율 등이 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수는 없다. 또한, 원래 총 사망률에 대한 통계적 유의성을 위해 필요한 것으로 계산했던 2만 명의 절반만이 연구에 참여하게 된 것도 제한점이었다.

4. 메타분석 연구들

대표적인 것 중 하나가 2005년 발표되었던 CTT (Cholesterol Treatment Trialists') Collaborators 에 의한 메타분석이다.¹⁹ 총 14개 무작위 연구들로부터 90,056 명에 대해 LDL-C 1.0 mmol/L (=38.67 mg/dL) 감소에 따른 효과를 분석하였다. 결과적으로 스타틴으로 약 5년 치료 시, LDL-C 1.0 mmol/L 감소당 주요 심혈관사건이 약 1/5 정도 낮아지는 결과를 보였다. 1,000명당 2차 예방 효과는 48명(95% 신뢰구간 39-57) 이었고, 1차 예방의 효과는 25명 (95% 신뢰구간 19-31) 이었다. 즉, 1차 예방에 있어 주요 심혈관사건에 대한 상대위험도는 0.72 (95% 신뢰구간 0.66-0.80)로써 1,000명 치료 당 주요 관상동맥 사건은 18례, 관상동맥 재관류는 12례, 뇌졸중은 5례씩 줄일 수 있는 것으로 분석되었다.

2006년에는 Thavendiranathan 등이 1년 이상 추적 조사해 100례 이상의 주요 심혈관사건이 발생하고 대상군의 80% 이상이 1차 예방의 대상인 무작위 연구만을 추려, 7개 연구로부터 42,848명에 대해 분석하였다.²⁰ 스타틴의 사용은 평균 4.3년 추적조사 중 공통 1차 목표로 삼았던 주요 관상동맥 사건 (비치명성 심근경색, 관상동맥질환에 의한 사망)과 주요 뇌혈관 사건 (치명성, 비치명성 뇌졸중) 모두를 위약군에 비해 각각 29.2% (95% 신뢰구간 16.7%-39.8%), 14.4% (95% 신뢰구간 2.8%-24.6%) 감소시켰으며, 2차 목표 중 하나인 관상동맥 재관류도 33.8% (95% 신뢰구간 19.6%-45.5%) 낮췄다. 관상동맥질환에 의한 사망은 22.6% 감소시켰으나, 유의하진 않았으며 총 사망률 역시 상대위험도 0.92 (95% 신뢰구간 0.84-1.01, $p=0.09$)로 유의한 효과를 보이지 못했다. 종합해 보면, 각종 치료지침에서 중간 혹은 그 이상의 위험인자를 갖는 환자군에게 1차 예방을 목적으로 스타틴의 사용을 권고하는 데 대해 비교적 그 효과를 입증한 셈이다. 그러나, 상대위험의 감소가 곧 절대위험의 충분한 감소를 의미하지는 않으므로 비용-효과 측면을 판단해, 스타틴의 1차 예방 목적의 사용은 주로 고위험군에게 고려할 수 있다고 하였다.

한편, 2008년 Reidenberg 는 1차 예방 관련 주요 4개 연구 (WOSCOPS, AFCAP/TexCAP, PROSPER, MEGA)의 참여자들을 HDL-C의 수준에 따라 분류해 분석하였는데, HDL-C가 높은 경우엔 WOSCOPS를 제외한 연구들에서 위약군과 스타틴군 간에 1차 목표에 대한 결과의 차이가 유의

하지 않았다.²¹ 특히, PROSPER 연구에서는 HDL이 >53 mg/dL 경우엔 오히려 위약군의 1차 목표 사건 발생이 더 낮음을 보고하였다. 따라서, 이들은 오히려 기존의 치료지침에 의한 1차 예방적 스타틴의 사용은 근거가 약하며 개정되어야 한다고 주장하였다(표 1).

2008년 Mills 등의 메타분석은 최소 1년 추적된 무작위 연구로서 참여자의 >50%가 1차 예방의 대

표 1 HDL 수준에 따른 군별 연구 종말점 결과

임상시험	HDL	연구 1차 목표 %		기간 (년)	NNT
		위약군	시험군		
WOSCOPS ¹⁰	<43	9.7	6.7	4.9	33
	>43	6.2	4.3		
AFCAPS/TexCAPS ¹¹	≤34	6.7	3.8	5.2	34
	35,39	5.8	3.5		
	≥40	4.1	3.3*		
PROSPER ¹⁷	<43	19.3	13	3.2	16
	43-53	17.5	16.7*		
	>53	11.6	12.8*		
MEGA ³⁰	<55	2.6	1.7	5.3	111
	>55	2.5	1.8*		
연구 목표					
WOSCOPS ¹⁰	비치명성 심근경색+관상동맥질환에 의한 사망				
AFCAPS/TexCAPS ¹¹	첫번째 급성 관상동맥 사건				
PROSPER ¹⁷	관상동맥질환에 의한 사망, 비치명성 심근경색, 치명성 또는 비치명성 뇌졸중				
MEGA ³⁰	관상동맥질환의 첫 발현				

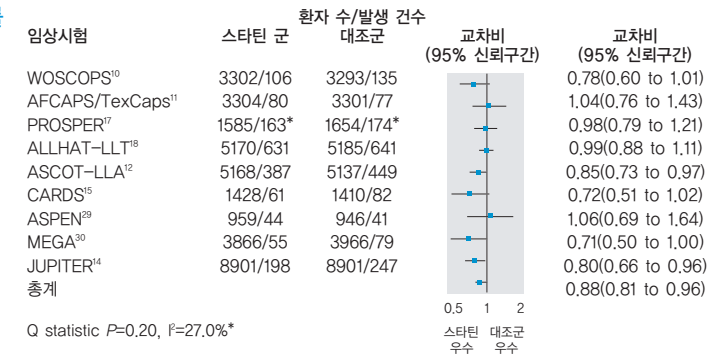
HDL, high-density lipoprotein; NNT, 목표 사건 한 건을 낮추기 위해 치료가 필요한 대상의 수.
* 스타틴 치료군과 위약군 간 통계적 차이가 유의하지 않은 경우

(Clin Pharmacol Ther 2008;83:498-500)

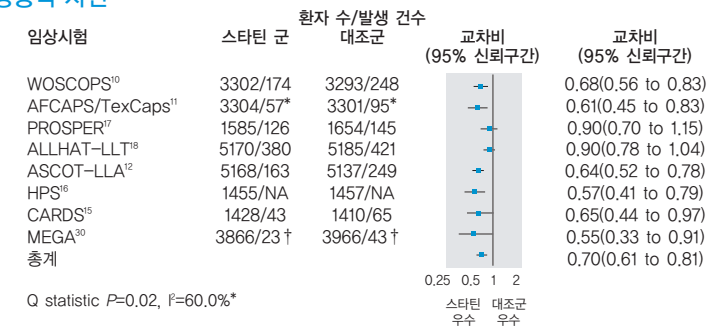
상이고, 10년 내 주요 관상동맥 사건 또는 뇌졸중의 위험이 20%를 넘는 경우는 제외하는 조건에 합당한 20개 연구가 대상이었다.²² 스타틴의 사용은 총 사망률 7%, 심혈관 사망률 11%, 주요 심혈관사건 15%, 심근경색 23% 를 유의하게 감소시키는 것으로 나타났다. 따라서, 이들은 1차 예방을 목적으로 한 스타틴의 사용에 대해 이론의 여지가 없으며, 다만 이득, 위험, 지속적인 치료에 따른 비용 등을 균형적으로 감안해 적절한 기준을 마련해야 할 것이라고 지적하였다.

2009년에는 Brugts 등에 의해 JUPITER 연구까지 포함시킨 메타분석이 발표되었다.²³ 역시 최소 1년 추적된 무작위 연구 중 총 사망률과 주요 심혈관사건에 대한 보고가 있는 연구로서 대상자의 80% 이상이 1차 예방의 대상이었던 임상연구들만 추출해 총 10개 연구로부터 70,388명을 분석하였다(표 2). 평균 4.1년의 추적조사 기간 동안 스타틴의 사용은 메타분석의 1차 목표였던 총 사망률을

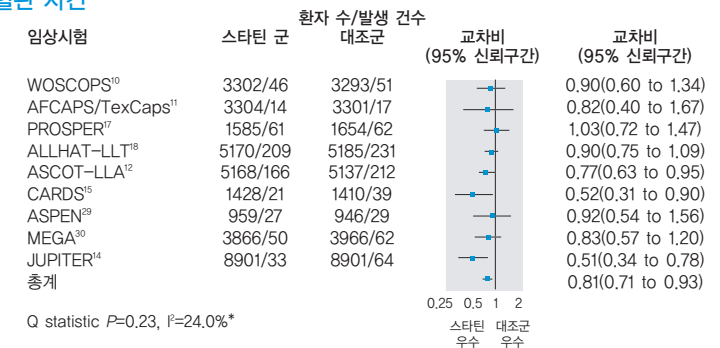
총사망률



주요 관상동맥 사건



주요 뇌혈관 사건



암

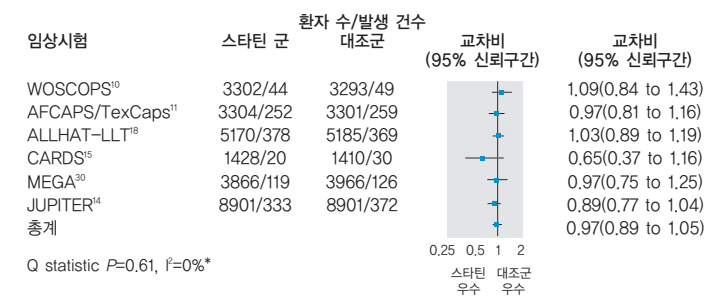


그림 1 Brugts 등의 메타분석에 포함된 임상시험들의 기본 특성

(BMJ 2009;338:b2376)

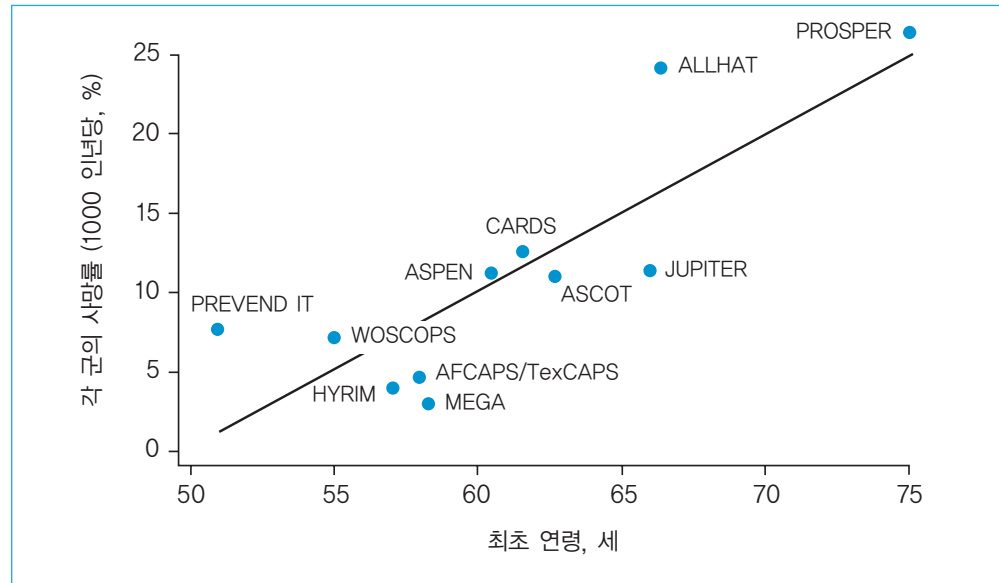


그림 2 일차 예방 연구 참여 당시의 연령과 사망률 간의 관계 (Arch Intern Med 2010;170:1024-31)

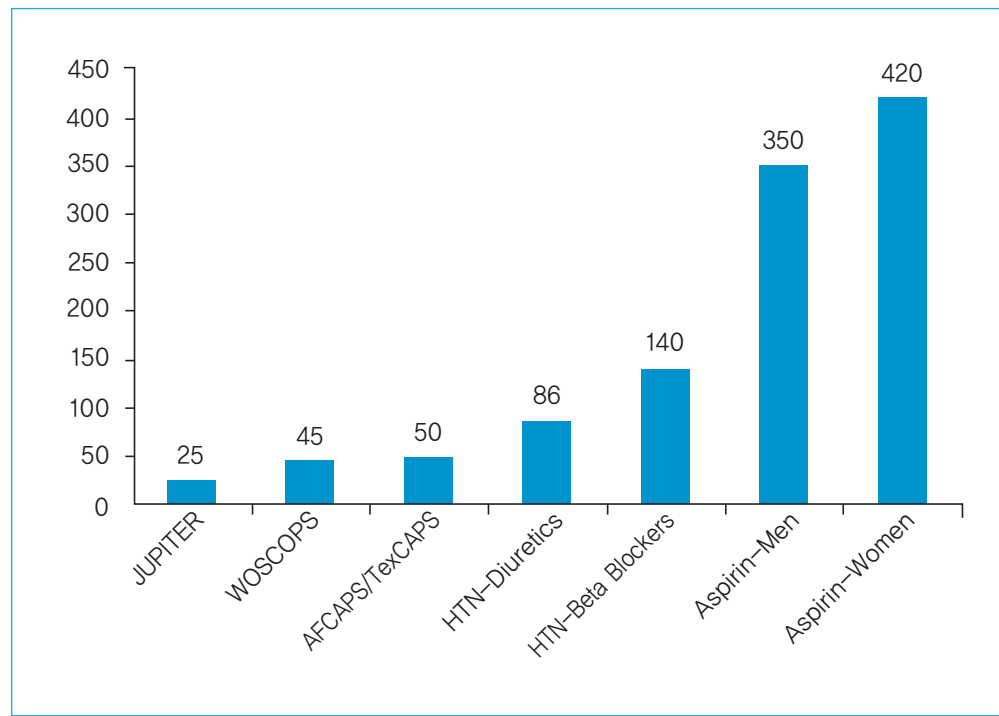


그림 3 일차 예방에 있어 5년간 목표 사건 한 건을 낮추기 위해 치료가 필요한 대상의 수 (Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:616-23)

12% (95% 신뢰구간 0.81-0.96), 주요 관상동맥 사건(비치명성 심근경색+관상동맥질환에 의한 사망)을 30% (95% 신뢰구간, 0.61-0.81), 주요 뇌혈관사건 (비치명성+치명성 뇌졸중)을 19% (95% 신뢰구간, 0.71-0.93) 유의하게 감소시켰다(그림 1). 당뇨 유무, 65세 이상 혹은 이하의 어떤 하위군에서도 위의 결과는 크게 다르지 않았다.

가장 최근인 2010년 6월엔 또 다른 흥미로운 메타분석 결과가 Ray 등에 의해 발표되었다.²⁴ 1970-2009년 사이의 연구들 중 무작위 연구로서 모든 원인에 의한 총 사망률을 평가한 것들을 모아 분석하였다. 이제까지의 어느 메타분석 보다 더 엄격하게 1차 예방의 대상만을 추려 분석하였는데, 예를 들면 1차 예방 연구로 잘 알려진 WOSCOPS 연구에서조차 협심증 증상의 병력이 있거나 심전도상 관상동맥질환이 의심된 경우들을 제외한 나머지를 대상으로 삼았으며, 그 외의 연구들에서도 심혈관 질환자가 섞여 있는 경우엔 그들을 제외한 자료를 넘겨받은 경우에 한해서 1차 예방의 대상자들만 분석에 포함시켰다. JUPITER 연구를 포함하여 결과적으로 총 11개 무작위 연구로부터 65,229명에 대해 평균 3.7년 추적조사에 해당하는 244,000 인년이 분석되었다. 총 2,793건의 사망이 발생하였고, 이에 대한 스타틴 사용의 총 사망률에 대한 상대위험도는 0.91 (95% 신뢰구간 0.83-1.01)이었다. 이 연구에서 환자들의 최초 기본 정보와 사망률간의 관계를 분석한 결과, 연령이 가장 강한 상관 인자로서 총 사망률을 거의 70% 설명할 수 있었으며 (그림 2, R²=0.66, p<0.001), 최초 LDL-C치는 결과에 유의한 영향을 미치지 못하였다. 일부 1차 예방에 대한 단일 연구들이나 메타분석들과 달리 이 연구에서는 심혈관질환의 고위험군이라 해도 1차 예방에 대해 비교적 짧은 치료기간으로는 총 사망률에 대해 스타틴의 효과가 경미한 것으로 드러났다. 이는 각각 12%의 유의한 총 사망률의 감소를 보고 하였던 CTT Collaborators에 의한 메타분석¹⁹(총 사망률에 대한 상대위험도 0.88, 95% 신뢰구간 0.84-0.91)이나 2009년 JUPITER를 포함시켜 발표하였던 Brugts의 메타분석²³ (총 사망률에 대한 상대위험도 0.88, 95% 신뢰구간 0.81-0.96) 결과와 다른 것이었다. 기존의 메타분석들은 일부라도 관상동맥질환 또는 뇌졸중 병력의 환자들이 포함되었었기 때문에 결국, 스타틴의 2차 예방효과가 반영되고 따라서, 총 사망에 대한 1차 예방효과가 과대평가 되었을 가능성이 있는 것이다. 사실, 2006년의 Thavandiranathan²⁰이나 2008년의 Mills 등²²에 의한 메타분석에서도 각각 총 사망률의 상대위험도는 0.92 (95% 신뢰구간, 0.84-1.01), 0.93 (95% 신뢰구간, 0.87-0.99) 이었지만, 이들 모두 일부 심혈관질환자가 분석 대상에 포함되어 있었다. 그에 반해 Ray 등의 분석에서는 훨씬 엄격하게 오직 1차 예방의 대상자만을 선별해 분석하였으므로, 스타틴의 총 사망에 대한 일차 예방효과를 판단하는 데는 가장 신뢰도 높은 연구였을 수 있다. 이런 면에서 총 사망률을 20% 감소시켰던 JUPITER 연구는¹⁴ 좀 극단적이고 과장된 결과였을 가능성이 있다. 왜냐하면, 조기 종료되는 경우가 대개 그렇듯이 임상사건 결과의 수가 충분치 않은 상태에서 그 이득은 실제보다 부각되고 치료의 장기화에 따른 잠재적인 부작용이나 손실은 과소평가될 소지가 있기 때문이다. 그에 반해 메타분석에서는 충분한 표본 수와 임상사건의 수가 확보되므로 그 검증력이 더 높을 수 있는 것이다. 이 연구의 저자들은 결론적으로 적어도 4년 이하라는 비교적 짧은 기간 동안의 고위험군에 대한 1차 예방 목적의 스타틴 사용은 모든 원인에 의한 총 사망에 있어 이득이 없다고 하였다.

표 2 Brughts 등의 메타분석에 포함된 임상시험들의 기본 특성

	WOSCOPS 1995 ⁰	AFCAPS/TexCAPS 1998 ¹	PROSPER* 2002 ⁷	ALLHAT-LLT 2002 ⁸	ASCOT-LLA 2003 ¹	HPS* 2003 ⁶	CARDS 2004 ⁵	ASPEN* 2006 ⁹	MEGA 2006 ⁰	JUPITER 2008 ⁴
목표 대상군	고지혈증 동반 남성 (심근경색 병력 없는 경우)	평균이하의 콜레스테롤을 가진 사람 (죽상경화성 심혈관질환 없는 경우)	심혈관 위험인자를 동반한 노인	고혈압, 중등도 고지혈증과 하나 이상의 심혈관 위험인자 동반한 사람	고혈압, 중등도 고지혈증과 하나 이상의 심혈관 위험인자 동반한 사람	당뇨 환자	당뇨 환자 (심혈관질환 병력이 없는 경우)	당뇨 환자로서 LDL-C가 치료지침 목표치보다 낮은 경우	고지혈증이면서 관상동맥질환 또는 뇌졸중 병력 없는 경우	혈관질환 없으며, LDL-C<130 mg/dL, hsCRP >2.0 mg/L 인 경우
연구설계	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 대조군 시험 (대조군= 일반적 치료군)	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험 (대조군=식이조절)	무작위 이중맹검 위약-대조군 시험
연구 참여자 수 (스타틴/대조군)	6595 (3302/3293)	6605 (3304/3301)	3239 (1585/1654)	10355 (5170/5185)	10305 (5168/5137)	2912 (1455/1457)	2838 (1428/1410)	1905 (959/946)	7832 (3866/3966)	17802 (8901/8901)
평균 추적기간 (년)	4.9	5.2	3.2	4.8	5.5 [†]	4.8	3.9 [†]	4.0 [†]	5.3	1.9 [†]
약물	Pravastatin	Lovastatin	Pravastatin	Pravastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Atorvastatin	Pravastatin	Rosuvastatin
용량 (mg/일)	40	20-40	40	20-40	10	40	10	10	10 20	20
평균 나이 (범주) (세)	55.3 (45-64)	58 (45-73)	75 (70-82)	66.4 (51-81)	63.1 (40-79)	NA (40-80)	61.5 (40-75)	60.5 (40-75)	58.3 (40-70)	66 [†] (60-71)
여성 (%)	0	15	58 [†]	49	18.9	정보 없음	32	38	68.4	37.9
당뇨환자(%)	1	3.8	12.2 [†]	34.4	24.3	100	100	100	21	0
현재 흡연 (%)	44	13	33.4 [†]	23.3	33.2	정보 없음	22	12	21	16
고혈압 (%)	16	22	71.6 [†]	89.9	80.3	정보 없음	84	52	42	0
평균 체질량지수	26	26.8	27 [†]	29.9	28.6	정보 없음	28.7	28.9	23.8	28.4 [†]
평균 수축기혈압 (mm Hg)	136	138	156.6 [†]	145	164.2	정보 없음	144	133	132	134 [†]
평균 이완기혈압 (mm Hg)	84	78	85.2 [†]	84	95	정보 없음	83	77.1	78.4	80 [†]
처음 지질수준 (mmol/l) (% 변화)										
총 콜레스테롤	7.0 (-20.0)	5.7 (-19.3)	5.7 (정보 없음)	5.9 (-9.6)	5.5 (-18.2)	정보 없음	5.4 (-21.8)	5.0 (-19.8)	6.3 (-11.0)	4.8 (정보 없음)
LDL-C	5.0 (-26.0)	3.9 (-26.5)	3.8 (정보 없음)	3.8 (-16.7)	3.4 (-27.6)	정보 없음	3.0 (-33.9)	3.0 (-30.5)	4.0 (-18.0)	2.8 (정보 없음)
HDL-C	1.1 (5.0)	1.0 (4.8)	1.3 (정보 없음)	1.2 (0.9)	1.3 (1.5)	정보 없음	1.4 (4.0)	1.2 (1.9)	1.5 (5.0)	1.3 (정보 없음)
중성지방	1.8 (-12.0)	1.7 (-12.7)	1.5 (정보 없음)	1.7 (0.0)	1.7 (-12.6)	정보 없음	2.0 (-15.9)	1.6 (-4.7)	1.4 (-7.0)	1.3 (정보 없음)

*1차 예방의 대상이 되는 하위그룹 자료 이용
[†] 중앙값; ASCOT-LLA 자료는 확장 관찰연구 결과로부터 구함.
[‡] PROSPER 연구 논문의 기초자료에서 자료 구함.

(BMJ 2009;338:b2376)

5. 부작용

70대 이상의 노인들이 대상이었던 PROSPER 연구에서는 스타틴의 사용이 유방, 소화기, 호흡기 및 기타 암종 각각에 대해서는 유의하진 않았지만 총 암의 발생은 25% (95% 신뢰구간 1.04-1.51) 상승시킨다고 보고하였다.¹⁷ 이 결과는 애초에 암 발생의 위험도가 높은 고령층에서 스타틴과 연령 사이에 암 발생에 대해 상호작용이 있을 가능성과 특히나 1차 예방과 같이 오랫동안 스타틴의 사용이 예상되는 경우엔, 지속적인 관찰이 필요할 수 있음을 제시하였다. 하지만 WOSCOPS의 10년 연장 추적조사에서는 여전히 암종 발생의 증가가 관찰되지 않은 바 있으며²⁵ 다른 연구들이나 메타분석에서

일관되게 유의한 상관성이 발견되지 않아 추가적인 연구와 검증을 요한다. 또한, 횡문근 용해증이나 간기능 효소치, 근육 효소치 등의 유의한 상승도 스타틴군과 위약군 사이에 모든 메타분석 등에서 유의한 차이는 발견되지 않았다.²²

한편, 당뇨병의 발생에 대해서는 JUPITER 연구에서 25%,¹⁴ PROSPER 연구에서 34%¹⁷ 유의하게 발생이 증가해 우려를 낳은 반면, HPS,¹⁶ ASCOT-LLA,¹² PROVE-IT⁶⁵ 연구 등에서는 통계적으로 유의하지 않으나 증가하는 경향을 보였고, WOSCOPS 연구에서는 30% 유의하게 감소하였다.¹⁰ 이에

대해서는 스타틴이 당대사와 인슐린의 분비를 방해하고 인슐린 저항성을 높인다는 의견이 있으나, 여전히 일관되지 않은 결과에 대해 논란의 여지가 있다.

6. 비용대비 효과

1차 예방은 2차 예방과 달리 상대위험의 감소가 크더라도 절대위험의 감소는 크지 않은 경우가 많으므로 실제 공공 다수를 대상으로 처방할 때는 다시금 비용대비 효과를 신중히 고려해야 한다. 2009년 Brugts의 메타분석에서 스타틴이 총 사망률, 주요 관상동맥 사건, 주요 뇌혈관 사건 등을 각각 유의하게 12%, 30%, 19% 낮췄다고 하였지만, 평균 4.1년 치료에 의한 절대위험의 감소는 0.6%, 1.5%, 0.4%에 불과하였다(표 3).²⁷ 또, 각각의 NNT로 바꿔 환산했을 때에도 154, 66, 234 였다. 대략 스타틴 하루 복용량을 1000원으로 가정할 때, 4.1년간 154명, 66명, 혹은 234명에게 드는 비용은 2억

해야 할 것 같다.

결론

이상의 스타틴과 1차 예방에 대한 고찰의 결론은, 이상지질혈증과 심혈관질환 간의 분명한 관계에도 불구하고, 아직 발병한 적이 없는 환자들을 대상으로 심혈관사건을 예방하기 위해 광범위하게 스타틴을 사용하는 것은 여전히 증거와 근거가 부족하다는 것이다. 즉, 지속적인 치료에 따른 이득, 위험성과 비용 등을 균형적으로 감안해 추가적인 적절한 기준이 필요하며, 만약 사용한다면 저위험군보다는 고위험군에게 보다 적합할 것이라고 생각한다.

표 3 Brugts 등의 메타분석 결과로부터 구한 스타틴의 임상결과에 대한 RRR 및 NNT

임상결과	임상시험 수 (대상 수)	가중 사건 발생률			평균 4.1년째	
		스타틴 군	대조군	상대위험 감소 (95% 신뢰구간)	NNT (신뢰구간)	
총 사망률	9 (67 476)	5.10%	5.70%	11% (4 to 18)	154 (97 to 464)	
주요 관상동맥 사건	8 (50 681)	3.80%	5.30%	29% (18 to 38)	66 (50 to 104)	
주요 뇌혈관 사건	9 (67 476)	1.90%	2.30%	19% (7 to 29)	234 (153 to 635)	

NNT, 목표 사건 한 건을 낮추기 위해 치료가 필요한 대상의 수.

(Ann Intern Med 2009;151:JC4-14)

3천만 원, 1억 원, 3억 5천만 원 정도이다. 과연 4년여에 걸쳐 그 정도의 비용을 들여 각각 1건의 사망, 관상동맥 사건, 뇌혈관 사건을 막을 수 있다면 공중보건 경제학적으로 타당한 것일까? 대단히 비효율적이라고 볼 수 있을 것이다. 하지만, Thavendiranathan 등의 메타분석에 의하면, 같은 1차 예방이라도 보다 고위험군에서 스타틴의 비용대비 효과는 높아진다고 하였다.²⁰ 즉, 저위험군, 중간위험군, 고위험군 각각에서 4.3년간의 스타틴 사용에 의한 주요 관상동맥사건 절대위험의 감소는 0.75%, 1.63%, 2.51% 이며 NNT는 133, 61, 40명으로 고위험군에서는 비용대비 효과적이며, 저위험군에서는 비효과적이었다. 중간위험군의 경우엔 치료지침에서는 스타틴 사용의 고려를 권하고 있지만, 여전히 비용대비 효과면에선 이론의 여지가 있다.

한편 JUPITER 연구를 포함해 스타틴의 1차 예방에 대해 긍정적인 평가를 하는 분석에서는 5년간 심혈관사건 한 예를 막기 위해 필요한 치료 대상이 JUPITER의 경우 25에 불과하며 이는 아스피린, 베타차단제, 이노제핀 아니라 다른 WOSCOPS나 AFCAPS/TeXCAPS에서 제시된 숫자보다도 훨씬 유의하게 작아 스타틴의 1차 예방에 대한 비용대비 효과가 매우 우수하다고 주장하였다(그림 3).²⁸ 하지만, 앞서 언급한 JUPITER 연구의 한계점을 고려한다면, 여전히 성급한 판단은 미루고 좀더 신중

KEY MESSAGES

1. 심혈관질환의 기왕력이 있는 사람에게 스타틴이 추가 발병을 막는 데 유용하다 (2차 예방의 효과)는 것은 잘 알려진 사실이다.
2. 스타틴은 동맥 죽상경화의 표지자인 경동맥 내중막의 비후와 죽상반 형성에 대해 진행을 늦추거나 퇴축시키는 효과가 있다.
3. 스타틴의 1차 예방적 사용은 주요 심뇌혈관 사건, 사망을 줄일 수 있지만, 일관적이지는 않다.
4. 스타틴의 1차 예방적 사용에 의한 절대위험의 감소는 크지 않으므로, 비용대비 효과를 판단해 주로 고위험군에게 고려하는 것이 적합하다.

REFERENCES

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937-52.
2. Domanski MJ. Primary prevention of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357:1543-5.
3. Steinberg D. Thematic review series: the pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part V: the discovery of the statins and the end of the controversy. *J Lipid Res* 2006;47:1339-51.
4. McPherson R, Frohlich J, Fodor G, Genest J, Canadian Cardiovascular S. Canadian Cardiovascular Society position statement--recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006;22:913-27.
5. Pearson TA. The epidemiologic basis for population-wide cholesterol reduction in the primary prevention of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004;94:4F-8F.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
7. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
8. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:2340-6.
9. Riccioni G. Statins and carotid intima-media thickness reduction: an up-to-date review. *Curr Med Chem* 2009;16:1799-805.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

11. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
12. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
13. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151-7.
14. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
16. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
18. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
19. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
20. Thavandiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
21. Reidenberg MM. Benefit/risk ratio of statins in primary prevention. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:498-500.
22. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-81.
23. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
24. Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
25. Ford I, Murray H, Packard CJ, et al. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007;357:1477-86.
26. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
27. Davidson RA, Rosenberg E. ACP Journal Club. Review: Statins reduce mortality and cardiovascular events in adults at risk for cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2009;151:JC4-14.
28. Ridker PM, MacFadyen JG, Fonseca FA, et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:616-23.
29. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85.
30. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. and for the MEGA Study Group, Primary prevention of cardiovascular disease in Japan: results of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) randomized study with pravastatin, *Lancet* 2006;368:1155-63.

장기이식환자에서의 스타틴 치료 효과

서울의대 순환기내과 이해영 교수

장기이식환자에서의 스타틴 치료 효과

1. 장기 이식의 대표적인 만성 합병증: 이식혈관병증

심장이식수술의 성적은 지난 30년간 크게 향상되었다. 그러나 주된 생존 증가는 이식 초기 6개월-1년의 기간 동안의 면역 억제 치료, 감염 치료술의 발전에 의해 이루어진 것으로, 1년 이후의 장기 생존 성적의 경우 지난 20년간 크게 변화되지 않았다. 장기 생존에 관여하는 2대 합병증은 악성 종양과 이식혈관병증이다.

동종이식혈관병증 (Allograft vasculopathy)은 장기 이식 후 발생하여 빠르게 진행되는 동맥의 협착을 가리키는데, 특히 관상동맥에 발생하는 이식혈관병증은 심장 이식 후기 사망의 가장 큰 원인이 된다. 신장, 간, 폐이식의 경우에도, 비록 심장이식의 경우보다는 빈도가 적지만, 이식혈관병증이 발생하며 후기 기능 부전의 주요 원인이 된다. 병리학적으로 이식혈관병증은 혈관을 동심형으로 침범하는 내막 증식을 일으킨다는 점에서, 통상적인 죽상경화증과 구분되며 장기적인 면역 거부와 이에 따른 염증 반응이 주 원인으로 여겨지고 있다. 그러나 많은 환자에서는 통상적인 죽상경화증이 병합되어 나타난다. 그 이유는 심장이식환자의 거의 대부분에서 고지혈증이 동반되기 때문인데 심장 이식 후 10년 이내에 이식 환자의 90% 이상에서 고지혈증이 발생하는 것으로 알려져 있다.²

2. 이식 환자에서의 스타틴 임상 연구 결과

심장이식 환자에서 스타틴의 효과를 확인한 임상 연구는 1994년 Kobashigawa 교수에 의해 이루어졌다.³ 97명의 심장이식환자를 대상으로 이식 2주 이내부터 위약 대조로 pravastatin을 투여한 결과 스타틴 투여군에서 유의하게 콜레스테롤 수치가 감소 (193 ± 3,649 mg/dL 대 248 ± 49 mg/dL)되었음은 당연한 결과이지만, 놀랍게도 혈액학적 이상이 나타나는 중증 거부 반응의 발생(3명 대 14명), 생존율(94% 대 78%), 부검/혈관조영술로 확인한 이식혈관병증의 발생(3명 대 10명) 모두에서 유의한 효과가 나타났다. 연구 처음과 1년 뒤 시행한 혈관내 초음파 검사에서도 스타틴 투여군에서 내막 증식이 유의하게 감소되었다. 특기할 점은 Natural killer cell에 의한 세포 독성 반응이 pravastatin 군에서 유의하게 적게 나타났다 (9.8% 대 22.2%)는 것으로, 스타틴 투여가 콜레스테롤 감소 뿐 아니라 면역 조절 효과를 나타낼 가능성을 시사하는 소견이다.⁴ 또 다른 연구로 Wenke 등은

72명의 심장 이식 환자를 대상으로 simvastatin의 효과를 확인하였다.⁵ 1년의 투여 결과 이식혈관병증의 진행 정도가 유의하게 줄어들었으며, 이후 4년까지 추적한 장기 성적에서도 이식혈관병증의 발생 빈도가 18% 대 42%로 유의하게 감소하였다. 또한 관상정맥동에서 확인한 IL-6와 TNF- α 농도 역시 스타틴 투여군에서 유의하게 낮게 나타나, 스타틴의 효과가 콜레스테롤 농도 감소 뿐 아니라 면역 조절에 의한 가능성을 다시 확인하였다.

이러한 심장이식환자에서의 괄목할만한 효과와는 달리 신장이식 환자에서는 비록 효과가 있는 경향은 보였으나 통계적인 유효성을 얻지는 못하였다. 그러나 2,102명의 신장이식 환자를 대상으로 위약 대조 방식으로 fluvastatin 효과를 확인한 ALERT 연구에서는 비록 1차 평가지표(주요 합병증)의 감소가 유의하지는 않았지만(17% 위험률 감소, 95% 신뢰 구간 0.64-1.06, $p = 0.139$), 미리 설정된 심혈관 사망 및 심근경색증의 2차 평가 지표에서는 35%의 유의한 위험률 감소 효과가 나타났다(35% 위험률 감소, 95% 신뢰 구간 0.48-0.88, $p = 0.005$).⁶ 뇌혈관 질환의 발생률, 비심장 사망, 총사망, 신장 손실, 크레아티닌 농도의 2배 증가 등의 평가 지표는 양군간 차이가 없었다.

이러한 결과들로 2010년 처음 발간된 국제 심장-폐이식학회의 심장이식 권고안에서는 성인 환자에서 심장이식 후 1-2주 이내에 콜레스테롤 수치에 관계 없이 스타틴 치료를 시작하는 것을 확고한 근거를 가진 치료로 권고하고 있다(Class I, Level of Evidence A).⁷ 이러한 권고는 소아에서도 유사하여 고지혈증, 이식 혈관 병증이 동반되었거나 재이식수술을 받은 경우 스타틴 치료가 권고되고 있다(Class IIa, Level of Evidence C). 특히 앞선 연구에서 보여준 것과 같이 이식 환자에서의 스타틴의 효과는 콜레스테롤 조절만으로는 설명되지 않게 광범위하기 때문에 세포증식억제 및 면역 조절 효과가 있을 것으로 생각된다. 따라서 진료 권고안에서는 이러한 세포 증식 및 염증 반응이 문제를 일으키기 쉬운 이식 초기, 즉 이식 후 2주 이내의 빠른 시기에 스타틴 치료를 시행하기를 권유하고 있다는 점은 강조해야 할 사항이다.

3. 면역억제제와 스타틴의 약물 상호 작용

앞에서 소개한 이식환자에서의 스타틴의 효과에도 불구하고 면역억제제와의 약물 상호 작용은 약물 처방시 각별한 주의를 기울여야 하는 점이다.

특히 문제가 되는 약물은 cyclosporin인데 cyclosporin과 스타틴을 같이 복용할 경우 횡문근융해증(Rhabdomyolysis)의 위험성이 증가하는 것으로 알려져 있다.^{8,9} Cyclosporin과 스타틴을 병합 사용할 경우 스타틴의 혈중 농도가 2-25배까지 상승하는 것으로 알려져 있다(표 1).

이러한 현상은 초기에는 cyclosporin이 대표적인 CYP3A4 대사 물질이기 때문에 스타틴과의 경쟁적으로 대사되어 혈중 농도를 높일 것으로 생각되었지만, CYP3A4 대사를 거치지 않는 fluvastatin, pravastatin의 혈중 농도 역시 높이기 때문에 현재는 한가지 기전이 아닌 여러 기전이 복합적으로 작용하는 것으로 생각되고 있다. 일반적으로는 약물 반감기에는 영향이 비교적 적은 반면 약물의 최고 농도를 특히 높이는 데 이는 CYP3A4 대사 과정보다는 위장관에서 스타틴을 배출하는 MDR1 분자를 cyclosporin이 방해하는 기전에 의한 것으로 생각된다. 또한 이러한 농도 증가는 개인간 변이가 크게

표 1 Cyclosporin과 병합 투여시 스타틴의 혈중 농도 증가 (Area under curve)

Statin	Fold increase of statin AUC (Area under curve)
Simvastatin	6-8
Lovastatin	5-20
Atorvastatin	6-15
Fluvastatin*	2-4
Pravastatin*	5-10
Rosuvastatin	5-10
Pitavastatin	5

*비교적 약물 상호 작용이 적어 cyclosporin과 병합 사용해야 할 경우 우선적으로 추천됨.

나타나므로 반드시 개별적인 확인을 통해 약물 농도를 결정해야 한다. 따라서 면역억제를 위해 calcineurin inhibitor 중 cyclosporin을 사용하고 있는 환자에서 스타틴을 처방할 경우에는 일반 환자의 경우보다 저용량에서 시작해야 한다.

또 한가지 중요한 특성은 이렇게 cyclosporin과 스타틴을 병합 사용할 경우 스타틴의 혈중 농도가 상승하여도 스타틴의 콜레스테롤 감소 효과는 오히려 더 낮아질 수 있다는 점이다. 이는 특히 친수성 물질로 간으로의 이동시 운반 단백질이 필요한 rosuvastatin, pravastatin 등에서 더욱 두드러진다.¹⁰ 이러한 현상이 생기는 이유는 cyclosporin이 OATP1B1, NTCP, OATP2B1, OATP1B3, MRP2 등의 운반 단백질의 작용을 방해하기 때문이다.

반면 최근 cyclosporin을 대체하고 있는 calcineurin inhibitor인 tacrolimus의 경우는 스타틴과의 약물 상호 작용이 적은 것으로 알려지고 있다. 대표적인 CYP3A4 대사 약물인 atorvastatin도 tacrolimus와 같이 사용할 경우 혈중 농도가 단독 사용하는 경우와 큰 차이를 보이지 않는 것으로 보고되었다.¹¹ 그러나 다른 스타틴에 대해서도 같은 결과를 보일지는 아직 연구가 필요하다.

4. 스타틴 이외의 사용 약제

만약 장기이식 환자가 스타틴을 사용하는 중에도 적절한 수준까지 콜레스테롤이 조절되지 않거나 스타틴을 사용하기 어려운 경우에는 ezetimibe가 효과적인 병합 혹은 대안의 약제로 생각된다.¹² 그러나 ezetimibe의 사용이 거부반응, 동종이식혈관 병증, 사망 등의 임상 결과에 어떤 효과가 있을지는 아직 미지수이다.

KEY MESSAGES

1. 관상동맥의 이식혈관병증은 심장 이식 후기 사망의 가장 큰 원인이 되는데, 빈도의 차이는 있지만 신장, 간, 폐이식의 경우에도 발생하며 후기 이식 장기 기능 부전의 주요 원인이 된다.
2. 이식혈관병증의 방어에 있어 스타틴의 치료 효과는 분명하여 진료권고안에서는 심장이식 후 1-2 주 이내 가급적 빠른 시간에 콜레스테롤 수치에 관계 없이 스타틴 치료를 시작할 것을 권고하고 있다.
3. Cyclosporin과 스타틴을 같이 복용할 경우 스타틴의 혈중 농도가 2-25배까지 상승하며 횡문근용해증(Rhabdomyolysis)의 위험성이 증가하기 때문에 일반 환자의 경우보다 적은 용량으로 시작해야 한다. 위험성의 증가에도 불구하고 cyclosporin과 병합 사용시 스타틴의 콜레스테롤 감소 효과는 오히려 더 낮아진다. 반면 Tacrolimus의 경우 약물 상호 작용이 덜한 것으로 알려져 있다.
4. 장기이식 환자가 스타틴을 사용하는 중에 추가적인 콜레스테롤 감소가 필요할 경우 ezetimibe의 사용이 추천되나 장기 효과는 아직 알려져 있지 않다.

REFERENCES

1. Kobashigawa JA. Statins in solid organ transplantation: is there an immunosuppressive effect? *Am J Transplant* 2004;4:1013-8.
2. Taylor DO, Stehlik J, Edwards LB, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-sixth Official Adult Heart Transplant Report-2009. *J Heart Lung Transplant* 2009;28:1007-22.
3. Kobashigawa JA, Katznelson S, Laks H, et al. Effect of pravastatin on outcomes after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 1995;333:621-7.
4. Cutts JL, Scallen TJ, Watson J, Bankhurst AD. Role of mevalonic acid in the regulation of natural killer cell cytotoxicity. *J Cell Physiol* 1989;139:550-7.
5. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart transplantation: a four-year randomized trial. *Circulation* 1997;96:1398-402.
6. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
7. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:914-56.
8. Christians U, Jacobsen W, Floren LC. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in transplant patients: are the statins mechanistically similar? *Pharmacol Ther* 1998;80:1-34.
9. Asberg A. Interactions between cyclosporin and lipid-lowering drugs: implications for organ transplant recipients. *Drugs* 2003;63:367-78.
10. Hedman M, Neuvonen PJ, Neuvonen M, Holmberg C, Antikainen M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients on a regimen of triple immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:101-9.
11. Lemahieu WP, Hermann M, Asberg A, et al. Combined therapy with atorvastatin and calcineurin inhibitors: no interactions with tacrolimus. *Am J Transplant* 2005;5:2236-43.
12. Patel AR, Ambrose MS, Duffy GA, Cote H, DeNofrio D. Treatment of hypercholesterolemia with ezetimibe in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:281-4.

제13장

스타틴과 2형 당뇨병 및 대사증후군

경희의대 내분비내과 우정택 교수

스타틴과 2형 당뇨병 및 대사증후군

서론

일반인에 비해서 2형 당뇨병과 대사증후군(전단계 당뇨병 포함)은 심혈관질환 발생의 위험이 높은 집단이다. UKPDS 연구에서 2형 당뇨병 환자의 심혈관질환 발생과 저밀도지질단백은 가장 연관성이 높은 것으로 나타났다. Steno-2 연구에서 스타틴을 포함한 다요소적 치료의 결과는 획기적으로 심혈관질환 발생과 사망률을 줄여주었다. 2형 당뇨병 환자만을 대상으로 실시된 CARDS 연구에서 atorvastatin은 2형 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 발생을 의미있게 감소시켰다. 그러나 JUPITER 연구에서 rosuvastatin의 당뇨병 발생 증가와의 관계는 2형 당뇨병 환자에서 또는 대사증후군 환자에서 스타틴의 혈당상승에 대한 논란을 가져왔다. 여기서는 2형 당뇨병과 대사증후군에서의 스타틴의 임상연구를 중심으로 심혈관질환 예방효과와 수반된 부작용에 대해서 자세히 살펴보기로 한다.

본론

2형 당뇨병은 심혈관질환 발생에 독립된 위험인자이며, 동맥경화증이 조기에 발생하고, 심혈관질환으로 인한 사망률이 높은 것으로 알려져 있다. 당뇨병과 대사증후군은 이상지질혈증의 동반 빈도가 높으며 이와 관련하여 심혈관질환 발생의 위험이 현저히 증가하게 된다. 영국에서 시행된 대규모 임상연구인 UKPDS 결과에 의하면, 2형 당뇨병으로 진단된 후 10년 동안 약 22%의 환자에서 심근경색증이나 뇌졸중 및 협심증이 발생하였으며, 30% 정도가 대혈관 합병증으로 사망한 것으로 조사되었다. 이 연구에서 심혈관질환 발생의 위험인자를 분석한 결과, 가장 연관성이 높은 것으로는 LDL-C으로 나타났으며, HDL-C, 당화혈색소, 수축기 혈압 및 흡연 등의 순서로 관련이 있는 것으로 나타났다.

당뇨병이 발생하였을 때 심혈관질환의 위험이 증가하는 것은 당뇨병 자체가 심혈관질환의 독립적인 위험인자라는 사실 외에도 대사증후군에서 보일 수 있는 고혈압, 이상지질혈증 등과 같은 심혈관질환의 전통적인 위험인자들이 같이 동반되는 것과 관련이 있다. 최근에 발표된 Steno-2 연구 결과

에 의하면, 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 여러 위험인자를 조기에 효과적으로 관리하면 심혈관질환 발생을 예방하거나 사망률을 감소시킬 수 있음을 입증하였다. 이 연구는 160명의 당뇨병 환자를 대상으로 엄격한 혈당 조절 및 레닌 안지오텐신 전환 효소 억제제, 스타틴 및 아스피린을 사용하여 교정 가능한 심혈관질환 위험인자를 집중적으로 치료한 군에서 표준 치료군보다 심혈관질환의 발생이 의미있게 감소하였다. 또한, 치료 기간이 끝난 뒤 연구 대상을 약 5년 간 추적 관찰한 결과 집중 치료를 시행했던 군에서 전체 사망률이 의미있게 감소한 결과를 보여주었다. 이러한 결과는 당뇨병 환자에서 심혈관질환을 예방하기 위해서는 철저한 혈당 조절뿐만 아니라 다른 여러 위험 인자도 적극적으로 조절하려는 노력이 중요하다고 할 수 있겠다.

심혈관질환의 여러 위험인자 중에서도 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추었을 때, 심혈관질환 사망률이 줄어든다는 사실은 스타틴 계열의 약제가 사용되면서 밝혀지게 되었다. Simvastatin을 사용한 4S 연구결과⁴에 의하면 협심증이나 심근경색증이 있는 환자들에게 simvastatin 20 mg을 투여할 경우 약 30%의 사망률 감소를 보여주어 스타틴은 동맥경화반의 파열을 예방하여 심혈관 질환의 발생 및 사망률을 줄일 수 있는 약제로 인식이 되었다.

당뇨병 환자에서 이상지질혈증의 치료 약제로서 스타틴의 효과는 최근에 발표된 14개의 무작위 임상시험(18,686 명을 대상)을 대상으로 연구한 메타분석 결과⁵ 심혈관질환 발생 위험을 의미있게 감소시켜주는 것으로 밝혀졌다.

1. 일차예방연구

ASCOT 연구⁶에서는 고혈압과 대사증후군의 여러 위험인자를 가진 환자에서 스타틴의 심혈관 질환 발생 예방 효과를 관찰하였다. 이는 고혈압과 여러 심혈관질환 위험 인자를 가진 환자에게 atorvastatin 10 mg을 투여하였을 때 대조군에 비해 심혈관질환 발생 위험을 조기에 감소시켜주어 3년 만에 연구를 조기 종료하게 되었다.

당뇨병 환자를 대상으로 스타틴 투여에 따른 심혈관질환 발생의 일차예방효과를 알아본 연구들은 대표적으로 HPS-diabetes subgroup 연구⁶와 CARDS 연구⁷를 꼽을 수 있다. HPS-diabetes subgroup 연구는 3,982명의 당뇨병 환자에게 5년 간 simvastatin 40 mg을 사용하였을 때, 관상동맥사건은 27%, 뇌졸중의 발생은 24%의 감소효과가 나타났다. 2,838명의 당뇨병 환자에게 atorvastatin 10 mg을 투여하여 심혈관질환의 일차예방효과를 알아 본 CARDS 연구는 관상동맥사건은 37%, 뇌졸중은 48%의 감소효과를 보여주었고, 이러한 치료 효과는 4개월이 지나면서부터 위약군과 차이가 드러나 원래 연구기간보다 2년 앞당겨 조기 종료하였다.

2. 이차예방연구

심혈관질환을 동반한 당뇨병 환자에서 스타틴의 이차예방 효과를 알아본 임상연구는 약 8개가 알려져 있다. CARE 연구⁸는 심근경색증의 과거력이 있고 총 콜레스테롤 수치가 240 mg/dL 미만인

4,159 명의 환자를 대상으로 pravastatin 40 mg과 위약을 무작위로 할당하여, 심혈관질환 발생의 이차예방 효과를 알아본 연구이다. 이 연구의 하위 분석으로 당뇨병을 동반한 586명의 세부 분석에서, pravastatin은 22% 정도로 심혈관질환의 발생 위험을 줄여주었다. 또한, 이 연구에서는 LDL-C이 125 mg/dL 이상인 환자 군에서는 pravastatin의 추가적인 심혈관질환 발생 예방효과를 보여주었다. 782 명의 심장 질환을 동반한 당뇨병 환자에서 pravastatin의 이차예방 효과를 알아본 LIPID subgroup 연구⁹에서도, 심혈관질환의 위험을 16% 정도 감소시켜주었으나, 아쉽게도 통계적인 유의성을 얻지는 못하였다.

LIPS 연구¹⁰에서는 관상동맥 재개통술을 시행받은 환자들에게 fluvastatin 80 mg을 투여하여 심혈관 질환의 이차예방 효과를 알아보았다. 202명의 2형 당뇨병을 동반한 환자들에 대한 하위 분석에서는 통계적으로 유의하게 47% 정도의 심혈관질환의 상대적인 위험 감소효과와 약 16%의 절대적인 위험 감소효과를 보여주었다.

위의 임상 연구 결과들을 종합하여 2형 당뇨병 환자에게 있어 스타틴의 심혈관질환 예방 효과를 메타분석한 연구¹¹에 의하면, 스타틴의 심혈관질환 일차 예방효과는 상대적인 위험도는 약 22%의 감소효과와 절대 위험 감소효과는 3% 정도로 나타났다. 또한, 심혈관질환의 이차 예방 효과에 있어서도 약 24%의 상대적인 위험 감소효과와 7% 정도의 절대 위험 감소효과를 보여주었다(표 1). 이처럼, 스타틴의 복용으로 LDL-C 수치를 낮게 유지하는 것은 심혈관질환의 재발 방지에 중요하다는 사실은 그림 1에서 보듯이 스타틴을 복용하여 성취한 LDL-C 수치와 관상동맥질환 사건이 역비례 관계에 있다는 결과에서 알 수 있다.

스타틴과 관련된 최근의 논란들

최근 LDL-C은 정상 범위에 있지만 심혈관계 질환의 위험 인자인 C-반응단백질 (C-reactive protein)이 상승되어 있는 환자들을 대상으로 rosuvastatin 20 mg을 투여하였을 때 심혈관질환 발생의 일차예방 효과에 대한 대규모의 전향적 임상 연구인 JUPITER 연구¹² 결과가 발표되었다. 이 연구는 과거 심혈관질환의 병력이 없으면서, LDL-C 130 mg/dL 미만이고 고감도 C-반응단백질 (high sensitive CRP) 2 mg/dL 이상인 사람을 대상으로 rosuvastatin 20 mg을 무작위 배정하여 투약 관찰하였다. 평균 1.9 년 관찰 후 rosuvastatin군이 위약군에 비해 뚜렷한 차이를 보여 윤리적인 문제로 조기 종결하게 되었다. 일차 종말점의 분석 결과 위약군과 비교 시 rosuvastatin은 심혈관질환 발생을 44% 정도 유의하게 감소시켰으며, 총 사망률 또한 20% 정도 줄여주는 효과를 보여주었다.

LDL-C이 정상인 사람에게도 rosuvastatin을 사용할 경우 향후 심혈관질환 발생을 예방할 수 있다는 연구 결과로 의의가 있었으나, 한편으로 이상 반응에 있어서 새로 발생한 당뇨병의 비율이 rosuvastatin 투여군에서 유의하게 높았음을 보여주어 스타틴의 당뇨병 발생 가능성의 논란을 가중시켰다.

이처럼 스타틴이 당뇨병 발생의 위험성을 증가시킬 수 있다는 가능성은 이전부터 제기되었다. 2001년 WOSCOPS 연구¹⁴는 지질 및 경도의 염증이 당뇨병 발생에 영향을 미치며, pravastatin이 지질 저하 및 항염증 효과에 기인하여 당뇨병 발생 위험에 어떠한 영향을 미치는지 알아보하고자 한 연구이다. 그 결과, pravastatin 투여에 의해 당뇨병 발생 위험도를 30% 감소시키는 것으로 나타났다. 이 연구 결과 이후 스타틴의 2형 당뇨병 발생을 예방하는 효과를 알아보기 위해, 5개의 무작위 할당 연구를 대상으로 한 메타분석¹⁵이 시행되었다. 이 결과에서는 예상과는 달리, pravastatin 투여군에서만 당뇨병 발생 예방 효과가 일부 관찰되었으며, rosuvastatin, simvastatin 및 atorvastatin 투여군에서는 당뇨병 발생이 다소 증가하는 것으로 나타났다.

스타틴의 당뇨병 발생의 위험성에 대한 이전의 상충되는 결과들^{5, 6, 13, 14, 16}로 인하여, 최근 Sattar 등¹⁷

표 1 당뇨병 환자에서 지질 저하 치료의 효과들에 대한 통계 자료들

Study (Reference)	CHD Event Rate, Control Group, n/n	CHD Event Rate, Intervention Group, n/n	Relative Risk for CHD Event (95% CI)	Absolute Risk Reduction in CHD Events	Number Needed To Treat for Benefit
일차예방 (Primary prevention)					
AFCAPS/TexCAPS	6/71	4/84	0.56 (0.17 to 1.92)	0.04 (-0.04 to 0.12)	27.1
ALLHAT-LLT	Not reported	Not reported	0.89 (0.71 to 1.10)	Not reported	Not reported
HHS	8/76	2/59	0.32 (0.07 to 1.46)	0.07 (-0.01 to 0.15)	14.0
HPS	367/1976	276/2006	0.74 (0.64 to 0.85)	0.05 (0.03 to 0.07)	20.8
PROSPER†	28/205	32/191	1.23 (0.77 to 1.95)	-0.03 (-0.10 to 0.04)	-32.3
ASCOT-LLA	46/1274	38/1258	0.84 (0.55 to 1.29)	0.01 (-0.01 to 0.02)	169.5
Pooled‡	-	-	0.78 (0.67 to 0.89)	0.03 (0.01 to 0.04)	34.5§
이차예방 (Secondary prevention)					
4S	44/97	24/105	0.50 (0.33 to 0.76)	0.23 (0.10 to 0.35)	4.4
CARE	112/304	81/282	0.78 (0.62 to 0.99)	0.08 (0.01 to 0.16)	12.3
HPS	381/1009	325/972	0.89 (0.79 to 1.00)	0.04 (0.00 to 0.09)	23.1
LIPID	88/386	76/396	0.84 (0.64 to 1.11)	0.04 (-0.02 to 0.09)	27.7
LIPS	31/82	26/120	0.53 (0.29 to 0.97)	0.16 (0.03 to 0.29)	6.2
Post-CABG	14/53	9/63	0.53 (0.18 to 1.60)	0.12 (-0.03 to 0.27)	8.2
PROSPER†	31/115	38/112	1.26 (0.85 to 1.87)	-0.07 (-0.19 to 0.05)	-14.3
VA-HIT	116/318	88/309	0.76 (0.57 to 1.01)	0.08 (0.01 to 0.15)	12.5
Pooled‡	-	-	0.76 (0.59 to 0.93)	0.07 (0.03 to 0.12)	13.8§

* 4S=Scandinavian Simvastatin Survival Study; AFCAPS/TexCAPS=Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT-LLT=Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial; ASCOT-LLA=Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; CARE=Cholesterol and Recurrent Events trial; CHD=coronary heart disease; HHS=Helsinki Heart Study; HPS=Heart Protection Study; LIPID=Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease trial; LIPS=Lipid Intervention Prevention Study; Post-CABG=Post-Coronary Artery Bypass Graft trial; PROSPER=Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk; VA-HIT=Veterans Administration High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial.
 † Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB. Personal communication.
 ‡ Pooled estimates generated by using meta-analysis: for primary prevention, there was no heterogeneity between studies, so a fixed-effects model was used; for secondary prevention, there was substantial between-study heterogeneity (p=0.026), so a random-effects model was used.
 § For primary prevention, the number needed to treat for benefit is for 4.3 years; for secondary prevention, the number needed to treat for benefit is for 4.9 years.
 (Ann Intern Med 2004;140:650-8)

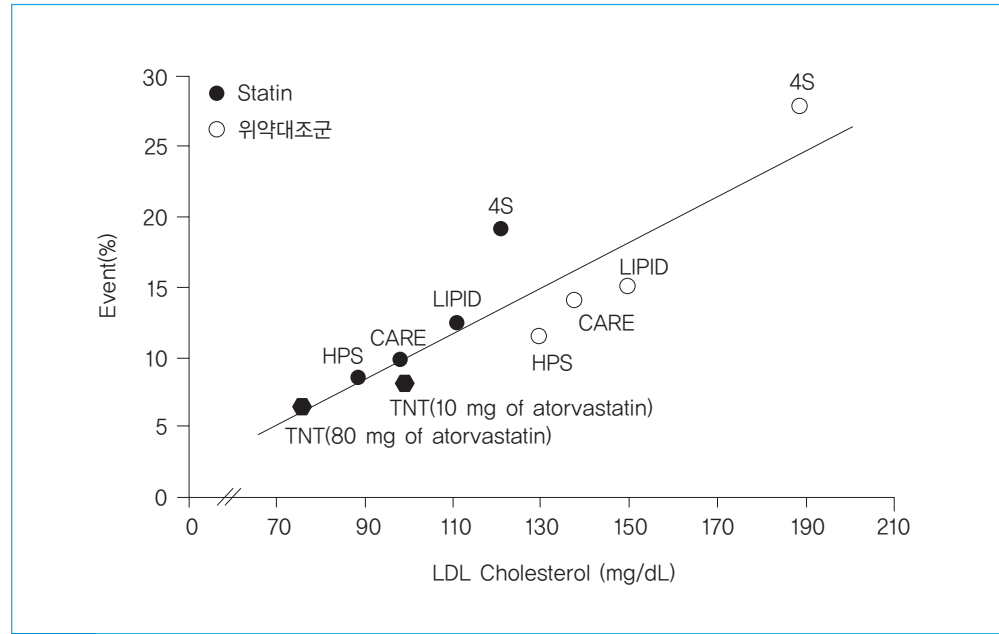


그림 1 심혈관 질환의 이차 예방 연구들에서 5년 간 추적관찰 시의 LDL 수치와 관동맥질환 사건과의 관계 (N Engl J Med 2008;359:2195-207)

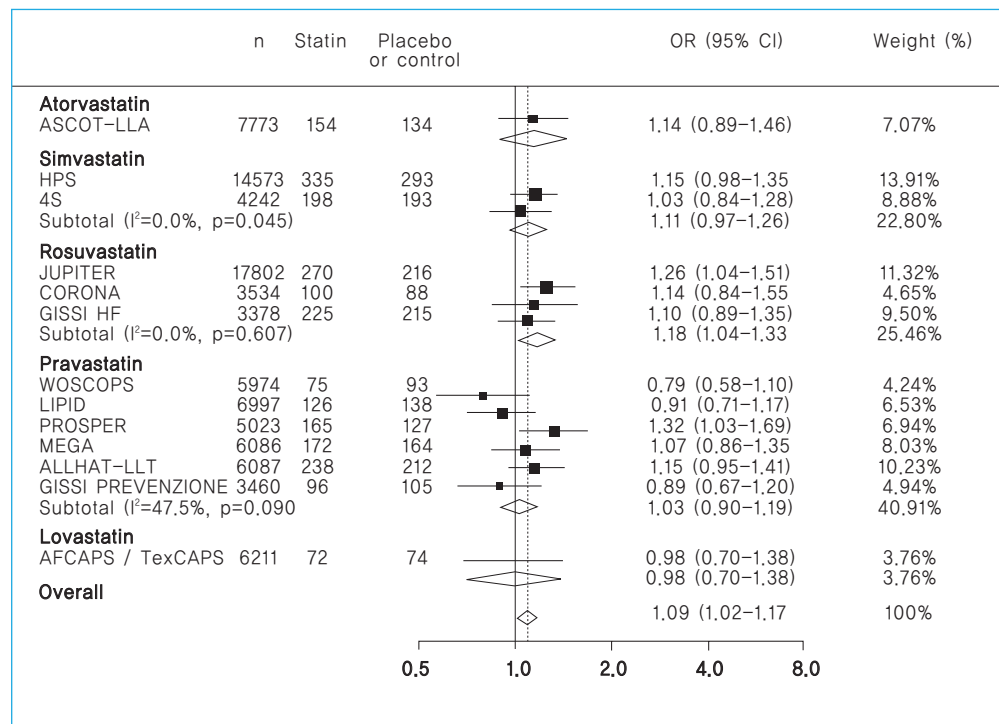


그림 2 스타틴과 당뇨병 발생의 관련성 (Lancet 2010;375:735-42)

은 13개의 대규모 스타틴 임상연구들에 대한 메타분석 결과를 발표하여, 이전의 논란들에 대해 검토 하였다. 총 91,140명의 대상자를 포함하는 13개 임상연구들에서 평균 4년의 관찰 기간 동안, 스타틴 을 사용한 군에서는 2,226명과 대조군에서는 2,052명에서 부수적인 당뇨병이 발생한 것으로 나타났 다. 다시 말해, 당뇨병 발생의 위험도가 스타틴을 사용한 군에서 약 9% 정도로 증가하였으며, 60 세 이상의 고령의 연령층에서 주로 증가된 것으로 조사되었다. 또한, 임상 연구들에서 스타틴의 종류 간 에는 유의한 차이를 보이지 않았다(그림 2). 이러한 결과는 스타틴이 당뇨병 환자에서 심혈관질환 발 생 위험을 줄여주는 유용한 이전의 연구결과를 고려해볼 때, 스타틴을 사용 후 오히려 당뇨병 발생 을 증가시키는 역설적인 현상으로 임상 의사들을 혼란에 빠지게 만든다.

Sattar 등¹⁷⁾은 이러한 혼란의 가중성을 고려하여 결과의 해석에 신중한 시각을 역설하였다. 이들은 Cholesterol Treatment Trialists' Collaborator 연구¹⁸⁾의 자료를 통해 추가적인 분석을 시행하였다. 이를 통해, 4년 동안 255명을 스타틴으로 치료할 때 추가적으로 1명에서 부수적인 당뇨병 발생이 나 타났다. 그러나, 스타틴 치료로 인하여 4년 동안 5.4 명의 사망 혹은 심근 경색증의 발생이 감소하였 고 거의 비슷한 효과로 뇌졸중 또는 관상동맥 재개통술의 필요성도 감소시킬 수 있는 것으로 예상되 었다. 따라서, 스타틴의 심혈관질환 발생의 예방 효과가 신규 당뇨병 발생의 위험성에 비해 훨씬 큰 것 을 의미하므로, 실제 임상에서 중등도 이상의 심혈관질환의 위험성을 지닌 환자에서는 스타틴의 사용은 변경 없이 사용할 것을 주문하고 있다.

결론

2형 당뇨병은 심혈관질환 발생의 독립된 위험인자이며, 동맥경화의 진행이 빠르며, 심혈관질환으 로 인한 사망률이 높은 것으로 알려져 있다. 또한, 최근 식생활이 서구화되면서 복부 비만이 증가하 면서 공복혈당 장애, 고혈압 및 고지혈증을 동반한 대사증후군 환자도 급속히 증가하고 있다. 이러한 대사증후군 환자들에서도 심혈관질환의 발병 위험이 증가하므로 이에 대한 관리가 절실한 상황이다. 심혈관질환의 발생 위험요소 중에서 가장 영향이 큰 것은 LDL-C으로, 고지혈증의 치료로서 스타틴 이 가장 많이 처방되고 있다. 최근 스타틴에 대한 당뇨병 발생 가능성에 대한 안전성 논란이 제기되 면서, 스타틴 치료 효과에 대한 균형 잡힌 시각이 요구되고 있다.

이전의 대규모 임상 연구결과들을 종합하여 보면, 스타틴으로 치료를 시작할 시의 위험성이 발견 되었으나, 당뇨병 발생의 위험성은 미미하고 심혈관질환 발생 예방 효과의 유용성이 이를 능가하므 로 당뇨병 혹은 대사증후군 환자에게 있어서 중등도의 심혈관질환 위험도를 가진 환자에게 스타틴 투여는 지속되어야 할 것으로 생각된다. 향후 스타틴 임상연구를 통하여 고령의 환자에서 스타틴 투여 에 따른 신규 당뇨병 발생의 위험도를 추가적으로 확인하는 연구가 필요하겠다.

KEY MESSAGES

1. 2형 당뇨병 환자에게 있어 스타틴의 심혈관질환 일차 예방효과는 상대적인 위험도를 약 22% 감소시키며 절대 위험 감소효과는 3% 정도로 나타난다. 이차 예방 효과에 있어서도 약 24%의 상대적인 위험 감소효과와 7% 정도의 절대 위험 감소효과가 있다.
2. 당뇨병 발생의 위험도가 스타틴을 사용한 군에서 약 9% 정도로 증가한다. 특히 60 세 이상의 고령의 연령층에서 주로 증가된다.
3. 종합적인 결론으로 4년 동안 255명을 스타틴으로 치료할 때 1명에서 당뇨병이 발생하나 스타틴 치료로 인하여 4년 동안 5.4 명의 사망 혹은 심근 경색증의 발생이 감소하게 된다.

REFERENCES

1. Turner RC, Millns H, Neil HA, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ* 1998;316:823-8.
2. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Keamey PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
5. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
6. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
7. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
9. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
10. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
11. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
13. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
14. Freeman DJ, Norrie J, Sattar N, et al. Pravastatin and the development of diabetes mellitus: evidence for a protective treatment effect in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2001;103:357-62.
15. Coleman CI, Reinhart K, Kluger J, et al. The effect of statins on the development of new-onset type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1359-62.
16. Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003;26:2713-21.
17. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
18. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.

가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료에 있어서 스타틴의 역할

연세의대 심장내과 박성하 교수

가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 치료에 있어서 스타틴의 역할

서론

가족성 고콜레스테롤혈증은 유병률이 0.2% 정도로 유전성 지질 대사질환 중 가장 흔한 질환이며, LDL-C이 증가하여 동맥벽과 조직에 침착되는 것이 특징이다.^{1,2} 가족성 고콜레스테롤혈증은 황색종(xanthoma), 황색판증(xanthelasma), 각막환(cornea arcus) 및 비교적 젊은 나이에 심혈관질환이 발생하는 것을 특징으로 한다.^{1,2} 가족성 고콜레스테롤혈증을 조기에 진단하여 치료해야 향후에 발생할 수 있는 치명적인 심혈관 합병증을 예방할 수 있다. 가족성 고콜레스테롤혈증에 있어서 가장 흔하게 관찰되는 분자수준의 병인은 19번 염색체에 존재하는 LDL 수용체 단백질에서의 돌연변이이다. 이 돌연변이에 의해 LDL 수용체 단백질의 구조적 변화가 초래되어 혈류 내에서의 LDL 입자 제거가 저하되며 결국 혈액 내의 LDL-C 수치가 상승하게 된다. 최근, LDL 수용체 유전자 및 프로모터 부분에 대한 1,043개의 돌연변이가 규명되었다.³ 이보다 드문 경우로서, Apo-B나 PCSK9 등과 관련된 돌연변이도 발견되었다. Apo-B 돌연변이는 Apo-B - LDL 수용체 반응에 장애를 일으켜 LDL 입자 제거가 저하되며 따라서 혈액내 LDL-C 수치가 상승한다. 현재까지 Apo-B 유전자에 대한 돌연변이는 모두 다섯 개가 보고되었다.⁴ 가족성 고콜레스테롤혈증의 세 번째 유전자 변이는 전단백질(proprotein) 전환효소 subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)를 부호화하는 1번 염색체에 존재하며 현재까지 총 8개의 돌연변이가 보고되었다. PCSK9은 간세포 내에서 LDL 수용체가 세포 표면으로부터 리소솜으로 재배열 되는 것을 자극하는 기능을 하고, 이 메커니즘을 통해 LDL 수용체의 분해를 진행시키는 역할을 하므로, PCSK9의 유전자 돌연변이는 LDL-C 수치를 높이게 된다. 그러나 PCSK9 유전자 변이의 정확한 역할은 충분히 규명되지 않은 상태이다.^{5,6}

본론

가족성 고콜레스테롤혈증은 대개 임상 양상에 의해 진단이 이루어 진다. 일차적인 진단기준은 1) 총 콜레스테롤(> 7.5 mmol/L) 혹은 LDL-C (4.9 mmol/L)의 상승, 2) 환자 본인이나 직계가족 내에

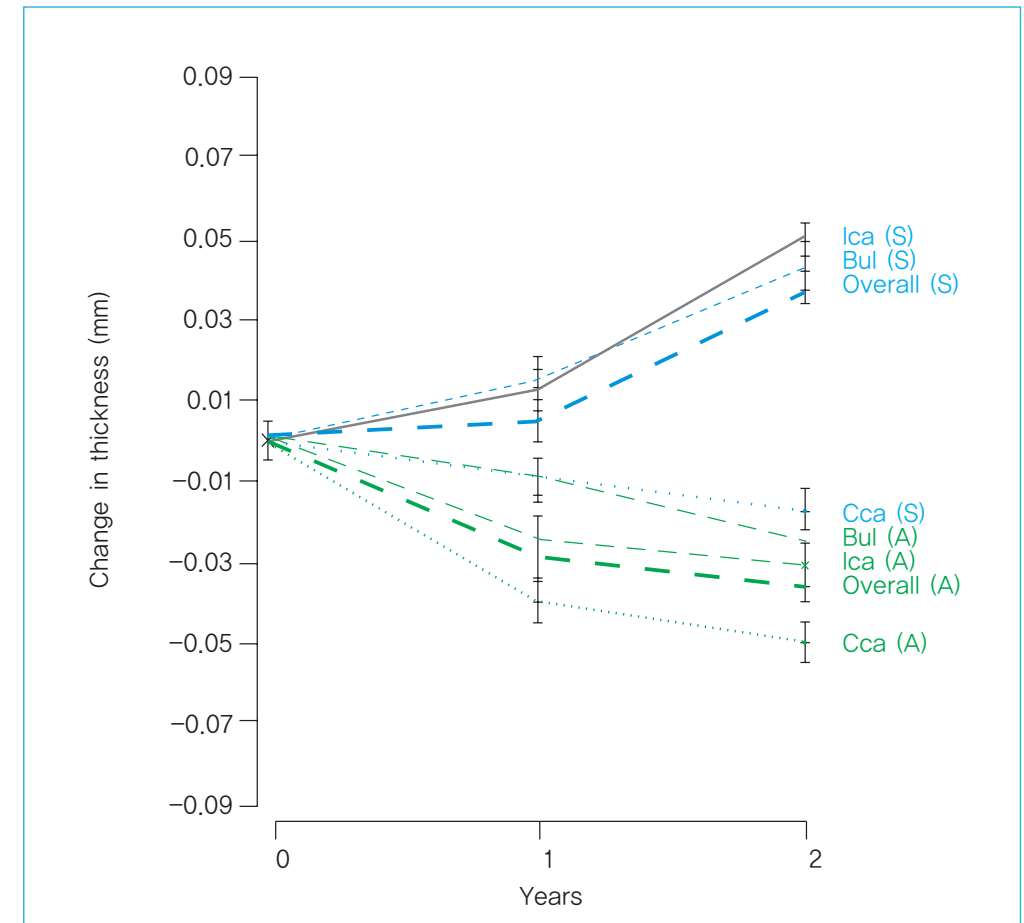


그림 1 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 atorvastatin 80 mg(A)과 simvastatin 40 mg(S) 두 그룹으로 무작위 선별하여 관찰한 2년 경동맥 내중막 두께의 변화

서 발견되는 힘줄 황색종(tendon xanthomas), 3) 상염색체 우성 양상으로 유전되는 조기 관상동맥 질환과 고콜레스테롤혈증 등이다.

가족성 고콜레스테롤혈증과 관련하여 가장 주요한 질병 양상은 관상동맥 질환이 매우 젊은 나이부터 발생한다는 것이다. 스타틴이 사용되기 전인 1960년대 Slack의 연구에 의하면, 최초의 관상동맥 질환이 발생하는 시점이 남녀 각각 30세에서 5%와 0%, 50세에 51%와 12%, 60세에 85%와 57%으로 보고되었고, 여자에 비해 남자에서 통상 10년 정도 일찍 발생하는 양상을 보였다.⁷

가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 경우 동맥경화증이 일찍부터 시작될 뿐만 아니라 동맥경화증의 진행이 빠른 것도 주요한 특징이다. De Groot 등은 315명의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자과 118명의 대조군의 경동맥 내중막 두께를 비교하는 연구를 통하여 40대 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의

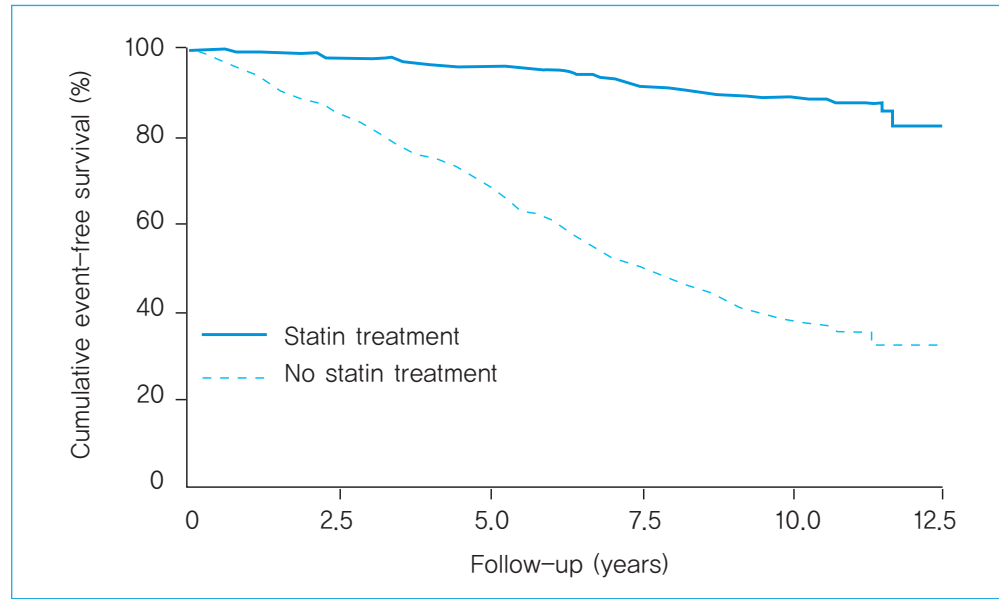


그림 2 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 스타틴 치료에 따른 관상동맥질환 생존율 변화를 비교한 카플란 마이어 곡선

경동맥 내중막 두께가 0.78 mm로, 대조군의 평균 76세 연령과 비슷한 수치를 보이는 것으로 보고하였다.⁸ 이와 더불어, 가족성 고콜레스테롤혈증 어린이와 질병에 걸리지 않은 형제들과의 경동맥 내중막 두께를 비교하였을 때에 12세 무렵부터 의미 있는 차이를 보이는 것으로 나타났고, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 동맥경화가 매우 이른 시기에 빨리 진행되는 것을 확인하였다.⁹

가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 스타틴의 심혈관계 질환 예방 효과를 객관적으로 평가할 수 있는 전향적 중재 연구결과가 부족하기 때문에, 치료목표 역시 아직 확실히 정해진 것은 없다. 따라서 초고위험군에서 LDL-C 수치를 70 mg/dL 이하로, 고위험군에서는 100 mg/dL 이하로 유지하는 것을 권고한 NCEP 가이드라인을 따르는 것을 우선 고려할 수 있으나 치료받지 않은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 LDL-C이 5-10 mmol/L인 것을 고려하면, NCEP 가이드라인이 제시하는 목표는 도달하기 어려운 수준이다.^{2, 10} LDL-C을 낮추는 것이 심혈관 질환 예방에 매우 중요하므로 생활습관 조절, nicotinic acid, ezetimibe, cholestyramin 제제 등과 함께 스타틴을 사용하여 가능한 한 LDL-C을 낮춰야 한다. 가족성 고콜레스테롤혈증에서 LDL-C을 적극적으로 낮추는 것이 중요하다는 점은, 동맥경화증 진행에 대한 atorvastatin과 simvastatin의 효과를 비교한 ASAP (Effect of Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression) 연구를 통하여 입증되었다. 325명의 가족성 고콜레스테롤혈증 환자를 무작위 배정하여 atorvastatin 80 mg 치료군과 simvastatin 40 mg 치료군의 두 그룹으로 나누어 2년 동안 경동맥 내중막 두께의 변화를 추적 관찰하였다.¹¹

LDL-C이 51% 감소한 atorvastatin 군에서 경동맥 내중막 두께가 0.031 mm 감소한 반면, LDL-C이 41% 감소한 simvastatin 군에서는 경동맥 내중막 두께가 0.036 mm 증가한 양상을 보였다(그림1).

스타틴에 대한 전향적 중재 연구 결과는 부족한 상황이지만, 여러 관찰 연구를 통하여 스타틴 치료가 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 심혈관계 합병증을 예방하는 효과가 있다는 것이 잘 규명되어 있다. Vermissen 등은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 2,146명을 8.5년간 추적 관찰하는 관찰 연구를 진행하였다.¹² 이 연구에서, 스타틴 치료가 관상동맥 질환의 위험을 76% 감소시키는 것으로 확인되었으며, 이는 남녀 모두에서 공통되는 양상을 보였다(그림2). 또한 스타틴 치료를 받은 경우 심근경색의 위험도가 일반 인구 집단과 비슷한 것으로 나타나, 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 스타틴 치료가 중요하다는 것을 다시 한 번 확인하게 되었다.

Rodenburg 등은 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 받은 청소년에게 스타틴을 조기에 투여할 경우 경동맥 내중막 두께가 유의하게 감소한다는 것을 규명하여, 조기에 스타틴 치료를 시작하는 것이 중요함을 확인하였다.¹³ 이러한 배경에서, AHA (American Heart Association)에서는 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 받게 되면 남자는 10세 이상부터 여자는 초경 이후부터 스타틴 치료를 시작할 것을 권고하고 있다.¹⁴

현재까지 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 있어서 스타틴 이외의 다른 약물은 그 효과가 입증된 바 없다. 그러나 ENHANCE 연구에서 720명의 이형접합(heterozygous) 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 simvastatin 80 mg을 투여하면서 ezetimibe 10 mg 혹은 위약을 추가 처방하는 두 군으로 무작위 선별하여 24개월간 추적관찰 하였다.¹⁵ Simvastatin +ezetimibe 그룹에서 LDL-C이 유의하게 감소한 반면(56% vs 39%), 경동맥 내중막 두께는 두 그룹간에 유의한 차이를 보이지 않았다. ENHANCE에 참여한 환자군이 ASAP 연구 환자군에 비해 경동맥 내중막 두께가 훨씬 낮았기 때문에 (ENHANCE에서는 < 0.7mm vs ASAP에서는 > 0.9mm) ezetimibe의 치료효과가 잘 드러나지 않은 것으로 생각할 수 있다. 이는 ENHANCE의 환자 연령이 비교적 낮았고, 연구 시작 전에 이미 적극적인 스타틴 치료를 받았기 때문에 이미 스타틴 치료의 최대 효과를 본 상태였다고 생각할 수 있다.¹⁶

결론

LDL-C이 낮을수록 환자의 예후가 좋다는 증거가 매우 분명하기 때문에 가족성 고콜레스테롤혈증의 주요한 치료 목표는 LDL-C을 적극적으로 감소시키는 것이다. 특별한 금기가 없는 한 모든 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 스타틴을 처방해야 한다. 청소년기부터 조기에 가능한 최대의 용량으로 스타틴을 투여하게 되면 동맥경화증의 진행을 예방하고 심혈관계 합병증의 발생 위험을 낮출 수 있다. 향후에 병합요법의 부적절성이 증명되지 않는 한 ezetimibe, nicotinic acid,

cholestyramin 등의 약제를 스타틴과 함께 사용하여 LDL-C을 최대한 낮추는 것이 바람직하다. 스쿠알렌 중합효소 억제제, 미세소체 중성지방 전달 단백질 억제제 (Microsomal triglyceride transfer protein inhibitor), Apo-B 안티센스 올리고핵산 (Apo-B antisense oligonucleotide)과 PCSK9 억제제 등은 이론적으로는 치료제로서의 가능성이 있지만 임상에서의 실제 치료에 이용되기까지는 더 많은 연구가 진행되어야 하겠다.²

REFERENCES

1. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *BMJ* 1991;303:893-6.
2. Huijgen R, Vissers MN, Defesche JC, et al. Familial hypercholesterolemia: current treatment and advances in management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008;6:567-81.
3. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. The metabolic and molecular bases of inherited disease 2001;2863-913.
4. Pullinger CR, Hennessy LK, Chatterton JE, et al. Familial ligand-defective apolipoprotein B. Identification of a new mutation that decreases LDL receptor binding affinity. *J Clin Invest* 1995;95:1225-34.
5. Abifadel M, Varret M, Rabes JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet* 2003;34:154-6.
6. Seidah NG. PCSK9 as a therapeutic target of dyslipidemia. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13:19-28.
7. Slack J. Risk of ischaemic heart disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet* 1969;2:1380-2.
8. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, et al. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109:III33-III38.
9. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004;363:369-70.
10. Civeria F. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;173:55-68.
11. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia(ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
12. Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, et al. Efficacy of statins in familial hypercholesterolemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008;337:a2423
13. Rodenburg J, Vissers MN, Wiegman A, et al. Statin treatment in children with familial hypercholesterolemia: the younger, the better. *Circulation* 2007;116:664-8.
14. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. *Circulation* 2006;114:2710-38.
15. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
16. Howard WJ. The role of ezetimibe in the prevention of cardiovascular disease: Where do we stand after ARBITER 6-HALTS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010;20:295-300.

뇌졸중과 고지혈증, 그리고 스타틴

가톨릭의대 신경과 한시령 교수

뇌졸중과 고지혈증, 그리고 스타틴

서론

2008년 우리나라 사망 원인 통계를 보면 암에 이어 뇌졸중이 2위이고 한 해 인구 10만 명당 56.5 명이 뇌졸중으로 숨지고 있다. 단일 질환 사망 원인으로는 뇌졸중이 으뜸이다. 이와 함께 우리 나라 인구의 고령화로 최근 뇌졸중에 대한 관심은 그 무엇보다 높다고 하겠다.

뇌졸중의 최선의 치료는 예방임에는 두말할 필요가 없고 따라서 여러 위험인자의 적절한 조절이 무엇보다도 중요하다. 고지혈증 혹은 이상지질혈증은 과거 연구에서 일관되지 못한 결과를 보여와 뇌졸중의 위험인자로 이를 조절하는데 의사들의 적극적인 관심을 받지 못한 측면이 있어왔으나 최근의 연구 결과들은 뇌졸중의 일차 및 이차예방에 고지혈증의 관련성 및 스타틴 투여에 따른 예방효과들이 보고되며 좀더 적극적인 조절로 뇌졸중을 예방하도록 하자는 권고가 되고 있다.

본론

1. 뇌졸중의 1차예방

과거의 많은 역학조사는 혈중 콜레스테롤 수치와 뇌졸중 발생과는 일관된 관련성을 보이지 않고 있다. 이는 심혈관질환과 달리 뇌졸중 발생의 기전이 다를 수 있는 뇌출혈 뿐 아니라 소동맥질환, 심장맞 뇌경색 등 뇌졸중의 아형을 구분하지 않은 연구에 따른 결과로 생각된다.^{1,2} 그러나 메타분석을 보면 일반적으로 남녀 모두에서 혈중 총 콜레스테롤 및 LDL-C 증가와 허혈성 뇌졸중 발생은 관련이 있다고 할 수 있고 또한 혈중 HDL-C 저하는 남자에서 허혈성 뇌졸중 발생과 관련성이 관찰되었다. 최근 10여 년간 진행된 연구 및 메타분석에 따르면, 스타틴으로 혈중 콜레스테롤을 저하시킬 경우 심 뇌혈관질환의 일차 및 이차예방 효과가 있다는 것이 밝혀졌다.³ 또한 허혈성 뇌졸중, 특히 비심장맞 뇌졸중의 일차 및 이차예방에도 스타틴이 효과가 있다는 결과들이 밝혀졌다.^{4,5}

남성을 대상으로 한 전향적인 연구에서 총 콜레스테롤 수치(특히 240-270 mg/dL 이상에서)가 올라감에 따라 허혈성 뇌졸중 발생빈도가 증가됨이 알려졌으며, 이후 남녀 모두에서 콜레스테롤 및

LDL-C 수치 증가와 허혈성 뇌졸중 발생간에는 명확한 관계가 있음이 밝혀졌다.⁵ 그러나 중성지방(triglyceride), 여성에서 HDL-C 및 지질단백질(a) [lipoprotein (a)]와 허혈성 뇌졸중과의 관련성은 아직 불분명하며 향후 더 많은 연구가 필요하다.⁵ 최근 9개의 스타틴 임상시험을 종합하여 분석한 결과, 관상동맥 질환이 있거나 고위험군 환자 1,000명을 5년간 스타틴으로 치료하면 약 9건의 뇌졸중을 예방할 수 있는 것으로 밝혀졌다.⁷ 스타틴 이외의 지질저하 약제도 뇌졸중 예방효과가 있을 가능성이 있으나 아직까지는 근거자료가 충분하지 않다. Niacin을 투여한 경우 일과성 허혈 발작을 포함한 뇌혈관질환의 발생은 24% 감소시켰으나, 일과성 허혈 발작을 제외한 뇌졸중만 포함하면 예방 효과가 분명하지 않았다.⁸ 관상동맥질환이 있으면서 HDL-C가 낮은 경우 gemfibrozil을 투여하면 뇌졸중 상대위험도가 31% (95% 신뢰구간 2-52%, $p=0.036$) 감소하였다.⁹ Niacin 복용을 비롯하여 운동, 체중감소 등의 복합적인 요법이 혈중 HDL-C를 25-40% 증가시킬 수 있다.¹⁰

1) 뇌졸중의 1차예방을 위한 권고사항¹¹

일반적으로 뇌졸중의 1차 예방을 위한 지침은 NECP III 권고를 따른다.

(1) 저밀도콜레스테롤 치료 목표수치는 일반적인 권고사항에 따른다.

- ① 관상동맥질환이 있거나 이에 상당하는 위험요인(경동맥 질환, 말초혈관 질환, 복부동맥류, 당뇨병 등)이 있는 경우, LDL-C를 100 mg/dL 보다 낮게 유지한다.
- ② 위험인자 2개 이상인 경우, LDL-C를 130 mg/dL보다 낮게 유지한다.
- ③ 위험인자 1개 이하인 경우, LDL-C를 160 mg/dL보다 낮게 유지한다. (위험인자의 정의: 흡연, 고혈압, HDL-C <40 mg/dL, 직계 가족 중 남자는 55세 미만에서, 여자는 65세 미만에서 관상동맥질환의 병력이 있는 경우, 위험 연령 [남자는 45세 이상, 여자는 55세 이상]) (근거수준a, 권고수준A)

(2) 관상동맥 질환이 있거나 관상동맥 질환의 위험성이 높은 고혈압 환자의 경우, 저밀도 콜레스테롤 수치가 정상이더라도 생활습관의 변화와 함께 스타틴 치료가 추천된다. (근거수준a, 권고수준A).

(3) 성인 당뇨병 환자의 경우 LDL-C 치료목표는 100 mg/dL 미만을 권장한다. (근거수준a, 권고수준A) 특히 다른 위험인자를 동반한 제2형 당뇨병 환자의 경우 뇌졸중 1차예방을 위해 스타틴을 이용한 혈중지질강화 치료가 추천된다(근거수준b, 권고수준A).

(4) 관상동맥질환이 있으면서 HDL-C 수치가 낮은 환자는 체중을 줄이고, 신체활동을 늘리며, 금연 등과 함께, niacin이나 gemfibrozil 투여가 추천될 수 있다. (근거수준 lb, 권고수준A)

2. 뇌졸중의 2차예방

반면에 뇌졸중의 이차예방에 대한 연구는 과거 여러 임상시험에서는 다양한 뇌졸중의 아형이 고려되지 않거나 뇌졸중 예방이 2차 결과변수로서 포함되었거나 사후분석 혹은 하위집단 분석 등의 간접적인 방법으로 이루어져 일관되지 않은 결과를 보였다. 특히 출혈 뇌졸중의 경우, 많은 코호트 연구에서 낮은 콜레스테롤 농도와 출혈 뇌졸중의 발생률 및 사망률이 연관된다는 결과가 있다.^{12,13}

뇌졸중 환자들을 대상으로 하였던 SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) 결과가 발표된 이후 뇌졸중의 이차예방에 대한 유럽과 미국의 진료지침이 2008년 모두 수정되었고, 두 진료지침 모두 비심장질환 뇌졸중(혹은 죽상경화성 뇌졸중) 환자에서 뇌졸중의 이차예방을 위해 스타틴 사용을 권고하게 되었다.¹⁴⁻¹⁶

SPARCL 연구는 관상동맥질환이 없는 뇌졸중 혹은 일과성 뇌허혈 환자 4,731명을 대상으로 평균 4.9년 동안 뇌졸중 재발을 1차 결과변수로 하여 atorvastatin 80 mg과 위약을 비교하였다. 대상 환자들은 연구 참여 시기를 기준으로 1~6개월 사이 뇌졸중이 발생한 환자였으며, 평균 연령은 63세, 연구 참여 당시의 LDL-C는 133 mg/dL이었다. 허혈성 뇌졸중 환자 67%, 일과성 뇌허혈 환자 30%, 출혈성 뇌졸중 환자가 2%를 차지했다.

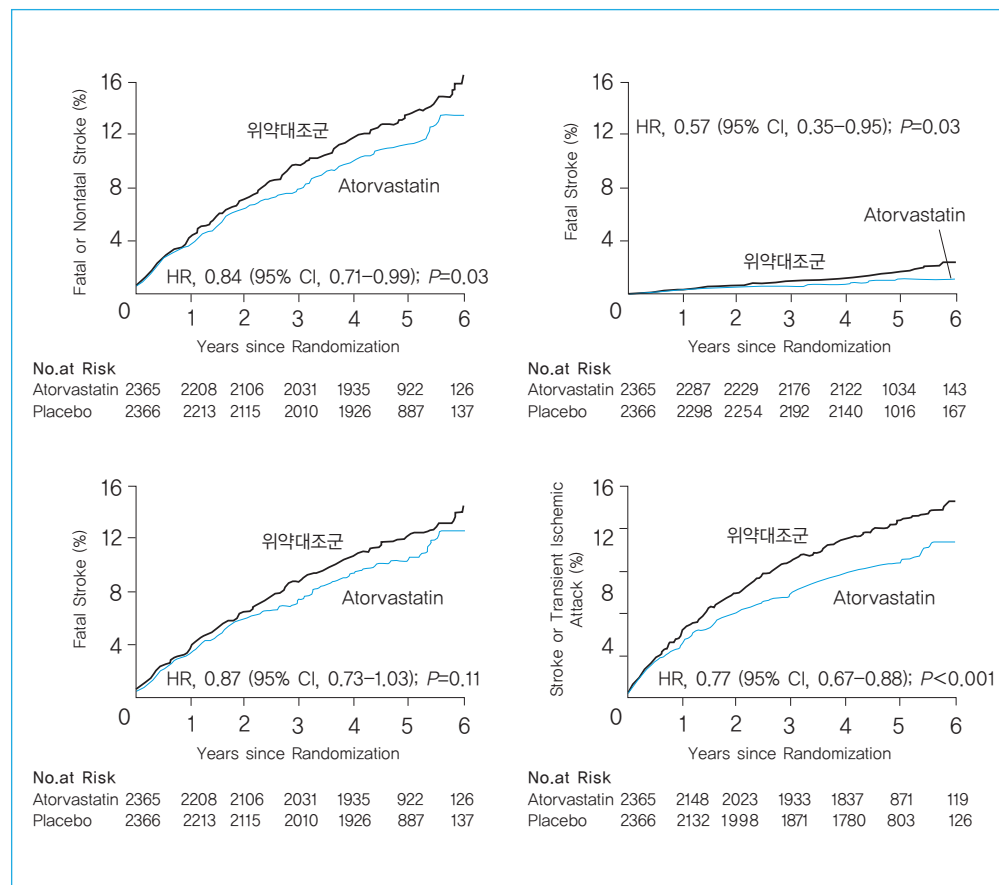


그림 1

뇌졸중과 일과성 허혈 발작의 Kaplan-Meier curve

(N Engl J Med 2006;355: 549-59)

Results are shown on an intention-to-treat basis with prespecified adjustments for geographic region, entry event (stroke or TIA), time since entry event, sex, and baseline age for the first occurrence of a fatal or nonfatal stroke (Panel A), fatal stroke (Panel B), nonfatal stroke (Panel C), and stroke or TIA (Panel D). HR denotes hazard ratio, and CI confidence interval.

1차 결과변수인 치명적 및 비치명적 뇌졸중의 발생률은 5년 동안 16%의 유의한 상대위험도(RRR, Relative Risk Reduction) 감소를 보였고(그림 1) 절대위험도(ARR, Absolute Risk Reduction)의 감소는 2.2%로서 1년 동안의 NNT (Number Need to Treatment)는 230이었다.

또 심장질환 색전증을 제외한 큰동맥죽상경화증(large artery atherosclerosis), 작은동맥폐색(small artery occlusion), 그리고 기타 원인 혹은 원인불명(other or undetermined etiology) 뇌경색 환자를 대상으로 시행되었다. 큰동맥죽상경화증의 대표적인 경우에 해당되는 경동맥 협착을 동반한 환자군과 동반하지 않은 환자군으로 분류하여 atorvastatin의 뇌졸중 발생 감소 효과를 비교해 보면, 경동맥 협착이 있는 군에서 뇌졸중 발생률의 감소가 더 크게 나타나는 것(RRR: 33% vs. 10%)을 보여 뇌졸중의 유형에 따라 atorvastatin의 효과가 차이를 보일 수 있음을 시사한다.

SPARCL 는 허혈성 뇌졸중과 출혈성 뇌졸중을 포함한 전체 치명적 및 비치명적 뇌졸중의 발생이 atorvastatin 치료군에서 유의한 감소를 보이는 경과를 보였다. 그리고 atorvastatin의 치료효과를 두 가지 뇌졸중의 유형으로 나누어 보았을 때, 단일변수분석상 허혈성 뇌졸중은 유의하게 감소시켰으나 [위험비=0.79(0.66-0.95)], 이전 연구에서 항상 논의되어 오던 출혈 뇌졸중은 증가하는 경향을 보였다[위험비=1.68(1.09-2.59)]. 다변량 분석을 통해 출혈 뇌졸중 발생과 유의한 관련성을 보였던 요인들을 분석한 결과에서 atorvastatin의 사용 외에도 남성, 연령의 증가, 뇌출혈의 과거력, 조절되지 않은 고혈압 등이 유의한 관련성을 보였으며, LDL-C의 감소 정도와는 관련성이 없었다.¹⁷

뇌졸중의 이차예방을 위한 스타틴의 효과는 SPARCL 연구를 통해 입증되었고, 이를 토대로 비심장질환 뇌졸중 환자의 뇌졸중 재발을 방지하기 위해서는 스타틴 치료가 필요함이 권장되고 있다. 이러한 이차예방의 효과는 큰동맥죽상경화증에서 다른 허혈성 뇌졸중의 유형에 비하여 더 큰 효과를 기대할 수 있으며 스타틴의 다양한 세포보호기전은 고지혈증의 조절 외에도 뇌졸중을 예방하는 측면에서의 고려가 필요할 것으로 생각된다. 또한 서양에 비해 출혈 뇌졸중 환자가 많은 국내 상황을 고려할 때 조심스런 접근이 필요하고 적극적인 혈압조절이 동반되어야 할 것이다.

1) 뇌졸중 2차예방을 위한 국내 권고사항¹⁾

- (1) 허혈 뇌졸중의 경우, 고지혈증은 반드시 교정되어야 하며, 죽상경화성 동맥질환에 의한 허혈 뇌졸중이나 관상동맥질환을 동반한 허혈 뇌졸중 환자의 고지혈증 치료기준은 NCEP-ATP III의 기준을 따른다. 생활방식의 변경, 식이 요법, 약물 등이 고려될 수 있으며, 약물의 경우에는 스타틴의 사용이 추천된다. (근거수준la, 권고수준A)
- (2) 관상동맥질환을 동반하거나 증후성 죽상경화성 허혈 뇌졸중 환자의 콜레스테롤 교정 목표는 LDL-C를 기준으로 하여 100 mg/dL 이하이다. (근거수준la, 권고수준A)
- (3) 다발성의 위험질환을 동반한 고위험군 환자들의 경우, 더욱 적극적인 치료를 고려해 볼 수 있다.(근거수준 la, 권고수준A)

REFERENCES

1. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53.
2. Iso H, Jacobs D, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
4. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004;363:757-67.
5. Amarenco P, Labreuche J, Lavallee P, et al. Statins in Stroke Prevention and Carotid Atherosclerosis: Systematic Review and Up-to-Date Meta-Analysis. *Stroke* 2004; 35:2902-9.
6. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:e149-e161.
7. Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention: disappointment and hope. *Circulation* 2004;109:III44-9.
8. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA*.1975;231:360-81.
9. Bloomfield Rubins H, Davenport J, Babikian V, et al. Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001;103:2828-33
10. National Institutes of Health. Adult Treatment Panel III: Detection E, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Bethesda, Md: National Institutes of Health; 2002.
11. 뇌졸중 진료지침, 뇌졸중임상연구센터 2009. P38-42
12. Blood pressure, cholesterol, and stroke in Eastern Asia. Eastern stroke and coronary heart disease collaborative research group. *Lancet* 1998;352:1801-7.
13. Iso H, Jacobs DR, Jr., Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
14. Amarenco P, J Bogousslavsky, A. Callahan, et al. "High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack." *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
15. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. "Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial." *Stroke* 2008;39: 3297-302.
16. Adams, R. J., G. Albers, et al. "Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack." *Stroke* 2008;39:1647-52.
17. Goldstein, L. B., P. Amarenco, et al. "Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study." *Neurology* 2008;70:2364-70.

제16장

스타틴과 만성콩팥병

가톨릭의대 신장내과 박철휘 교수

스타틴과 만성콩팥병

서론

대부분의 만성 콩팥병 환자는 지방 대사의 이상을 동반하는데, 이때 나타나는 주된 지단백(lipoprotein) 이상은 혈장 중성지방(triglyceride) 농도 증가로 표현되는 VLDL-C (very low density lipoprotein)과 LDL-C (low density lipoprotein) 증가 및 HDL-C (high density lipoprotein)의 감소이다. 또한 신기능의 감소는 LP(a) [lipoprotein(a)] 혈장 농도를 증가시킨다. 이러한 지방대사의 이상은 만성 콩팥병 환자, 특히 투석중인 환자에서의 가장 흔한 사망 요인인 심혈관계 질환과 깊은 관계가 있으며, 알부민뇨와 콩팥기능 악화에 중요한 영향을 끼친다.²⁻⁴

지방 대사의 이상은 심혈관계 합병증 이외에도 콩팥질환 자체를 악화시키는 중요한 인자로 알려져 있다. 이상지질혈증은 콩팥 사구체와 콩팥 세뇨, 간질조직에 모두 손상을 주는 것으로 보고되고 있으며, 손상 기전은 혈관의 죽상 경화증에서 관찰되는 것과 유사하다. 즉 혈관사이 간세포(mesangial cell)에는 혈관 평활근 세포와 같이 산화된 LDL-C에 대한 수용체를 갖고 있어서, 산화된 LDL-C이 혈관사이 간세포에 결합하면 포말세포(foam cell)를 형성한다. 이와 함께 화학 주성을 촉진하는 사이토카인(cytokine)이 분비되어 단핵세포 침윤이 뒤따른다. 콩팥 세뇨관 세포도 LDL-C과 산화된 LDL-C에 대한 수용체를 갖고 있어, 사구체에서와 유사한 변화가 콩팥 세뇨관과 간질조직에서도 일어난다. 이러한 반응으로 사구체 경화증과 세뇨관 간질의 섬유화가 진행되고, 이 결과 사구체 여과율의 감소를 동반한 콩팥 기능은 더욱 악화된다. 또한 고콜레스테롤혈증은 사구체 수입세동맥 내피세포의 죽상동맥 경화증을 동반하여 혈관 기능장애를 일으키고, 이 결과 사구체 혈류의 자동조절(autoregulation)의 장애를 초래하여 전신 혈압이 사구체 내로 그대로 전달되는 혈역학적 손상을 야기한다. 그러므로 만성 신질환 환자에서 지질대사 이상은 직접적인 콩팥 내 사구체 및 세뇨관조직에 영향을 줄 뿐만 아니라 콩팥 내 혈관에도 영향을 끼침으로 반드시 교정되어야 한다.²⁻⁴

표 1 스타틴과 fibrate의 종류

스타틴	초기 용량	최대 용량
Lovastatin (Mevacor)	10-20 mg/일	80 mg/일
Simvastatin (Zorcor)	5-10 mg/일	80 mg/일
Atrovastatin (Lipitor)	10-20 mg/일	80 mg/일
Pravastatin (Pravacol)	10-20 mg/일	40 mg/일
Fluvastatin (Lescol)	20-40 mg/일	80 mg/일
Rosuvastatin (Crestor)	5-10 mg/일	40 mg/일
Cerivastatin (Baycol)	0.3-0.4 mg/일	0.8 mg/일
Fibrates		
Clofibrate (Atromid)	1000 mg 2회/일	
Gemfibrozil (Lopid)	600 mg 2회/일	
Fenofibrate (Tricor)	200 mg/일	

(Am J Cardiol 2002;90(suppl):50K-60K)

본론

1. 콩팥기능 개선 효과

스타틴이 콜레스테롤 합성을 억제하는 작용 이외에 만성 콩팥병의 진행을 직접적으로 보호할 수 있음이 최근 많이 보고되고 있다. 이 효과는 혈장 LDL-C 농도와 관련이 없으며, 스타틴은 콩팥에서 혈관사이 간세포, 신세뇨관 세포 및 혈관 평활근 세포증식을 억제하고, 대식 세포의 보충과 활성화를 억제하며 궁극적으로 콩팥 세뇨관조직의 섬유화를 예방 및 억제하는 것으로 알려져 있다. 아직까지 작용 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만, 세포증식과 세포 자가사멸(apoptosis) 간의 균형에 영향을 주고, 염증성 사이토카인을 하향 조정한다는 보고가 있다.²⁻⁴

스타틴은 임상적으로는 제2형 당뇨병 환자에서 simvastatin을 장기간 사용시 미세 알부민뇨의 배설량이 감소되었음을 보고하였고, 그 가능성 있는 기전으로는 스타틴이 endothelial NO synthase (eNOS)를 상향 조정하여 내피세포-의존 산화질소(endothelial-dependent nitric oxide) 생산이 지속되기 때문이다. 이러한 효과는 신증후군, 단백뇨가 있는 제2형 당뇨병성 신증 및 IgA 신증에서도 단백뇨 감소 효과 결과가 보고되고 있다. 최근 atorvastatin이 요산 감소 및 경동맥에서의 내막 중막 두께(intima-media thickness)를 감소시키는 것으로 보고되고 있다. 또 다른 연구에서 pravastatin은 고혈압, 고지혈증 및 경도의 콩팥기능 저하가 있는 환자에서 콩팥기능 저하 속도를 지연시켰음을 보고하였다.⁵ 즉, pravastatin은 사구체 여과율(MDRD-GFR)이 40 ml/min/1.73m² 미만인 환자나 50 ml/min/1.73m² 미만인 환자에서 사구체 여과율 감소 속도를 현저히 개선하는 효과를 보여,⁶ 스타틴 사용은 단백뇨가 동반된 중등도 이상의 신 손상을 동반한 환자에서 콩팥기능 보호 효과가 있어 사용이 가능하나, 보다 많은 환자를 대상으로 하는 임상연구가 추가로 필요하다.

표 2 스타틴과 관련된 근병증 고위험군

고령(특히 80세 이상의 여자)	
작은 체구	
전신질환자(특히 당뇨병성 신증)	
여러 종류의 투약을 하는 환자	
수술 주위 기간	
다음의 약을 병합 투여 시	
Fibrates (특히 gemfibrozil)	Nicotinic acid
Cyclosporin	Azole antifungals
Macrolides antibiotics	HIV protease inhibitors
Nefazodone	Verapamil
Amiodarone	Grapefruit juice (> 0.95 L)
Alcohol	

(Am J Cardiol 2002;90(suppl):50K-60K)

2. 지질대사 개선 효과

지질대사 치료에 사용되는 약제로는 스타틴으로 HMG-CoA (3-Hydroxy-3-Methyl-Glutaryl Coenzyme A) 환원효소 억제제, fibrates, nicotinic acid 제제, 담즙산 결합수지, probusol 등이 있으며, 이중 스타틴과 fibrates가 가장 많이 사용된다(표 1).⁷ LDL-C과 중성지방 농도가 낮을수록 여기에 비례하여 심혈관계 사망률이 감소하므로, 최근 스타틴 단독 요법인 경우 고용량화, 또는 스타틴과 다른 약제의 병합요법이 최근의 추세이다. 아직까지 단순한 지질 대사인 경우 단독요법이 주류를 이루고 있다. 그 이유는 스타틴 단독요법이 비교적 효과적이었고, 병합요법에 따르는 부작용에 대한 우려가 있고, 병합요법 자체가 사망률에 대해 더 효과적이라는 보고가 없기 때문이다.

지질대사 이상의 치료 시 발생하는 최대 걸림돌은 스타틴과 fibrate 고용량이나 병합요법 시 발생하는 부작용으로 근병증(myopathy)과 간 기능 이상이다. 현재 알려진 바에 의하면 모든 종류의 스타틴은 용량에 비례하여 근병증을 일으킬 수 있으며, 근병증의 정의는 creatinine phosphokinase가 정상치의 상한선보다 10배 이상 증가하면서, 근육의 동통이나 쇠약감을 동반하는 것이다. 가장 가능성 있는 기전으로는 mevalonic acid에서 합성되어 세포 증식에 중요한 역할을 하는 ubiquitine의 감소 때문으로 생각된다. 이런 현상은 실험실에서는 나타나지만 생체실험에서는 골격근 ubiquitine 농도가 감소하지 않았고, ubiquitine 경구 투여 실험에서도 근육통 등의 증상 호전이 없어 원인 규명이 더 되어야 할 것 같다.⁸ 스타틴과 관련된 근병증의 고위험군은 표 2와 같다. 특히 cerivastatin은 하루 0.8 mg 투여 시 전체 환자의 1.3%가 근병증을 보였으며, 노인에서는 5.7%의 높은 빈도를 보여 판매 금지되었다. 그러나 일반적으로 만성 콩팥병 환자에서 스타틴의 사용은 안전한 것으로 알려지고 있다.^{9,10}

근병증과 더불어 간 기능 이상도 스타틴 투여와 관련이 있어, atorvastatin 40 mg을 투여 시 0.5%

의 환자에서 간 효소 수치가 정상치 상한선의 3배 이상 상승하였다. 80 mg 투여 시 간 독성의 빈도는 2.5%가 되었다. Simvastatin과 atorvastatin을 40 mg에서 80 mg으로 증량했을 때 LDL-C 농도는 5-6% 감소했지만, 근병증과 간 기능 이상은 4-5배 되었다. LDL-C 농도 5-6% 추가 감소가 1%의 심장발작을 추가 감소를 보이는 반면, 심각한 부작용의 빈도를 1-2% 증가시킨다. 따라서 어느 곳에 치료에 대한 무게를 두는가는 앞으로 더 토의되어야 할 것이다. 스타틴에서 가장 흔하게 보이는 근병증은 cytochrome P450 3A4 경로를 억제하는 약제와 함께 사용할 때 그 빈도는 증가한다(표 2). 특히 이런 약제의 대사가 지연되는 노인과 신부전 환자에서 흔히 발생한다.⁷

Fibrate인 gemfibrozil은 fluvastatin을 제외한 거의 모든 스타틴의 약력학에 영향을 끼친다. 반면 fibrate중 fenofibrate는 simvastatin, pravastatin, cerivastatin, 혹은 rosuvastatin 등과 유의한 상호 작용이 없는 것으로 보인다. 최근의 보고에 의하면 gemfibrozil은 glucuronidation을 억제하는 것으로 알려졌다. Simvastatin, atorvastatin 및 cerivastatin은 uridine diphosphate glucuronyl transferase (UGT)에 의해 glucuronidation되는데, gemfibrozil도 역시 같은 효소에 의해 glucuronidation되기 때문이다. 그러므로 cerivastatin과 gemfibrozil의 병합 투여는 금기로 되었으며, fenofibrate가 statin의 glucuronidation을 가장 적게 억제하는 것으로 알려졌다.

3. 심혈관 위험 감소 효과

만성 콩팥병과 심혈관 질환의 연관성에 대해서는 이미 잘 알려져 있으며, 60 ml/min/1.73m² 미만인 만성 콩팥병 자체가 심혈관 사건(cardiovascular event)의 주된 위험 인자이다.¹¹ 최근 일본인을 대상으로 한 5년 추적연구에서 사구체 여과율이 60 ml/min/1.73m² 이상인 정상 또는 경한 콩팥기능 저하 환자와 60 ml/min/1.73m² 미만인 중등도 콩팥기능 저하 환자에 비해서 35-49% 심혈관 사건 발생이 높았으나, 식이요법을 동반한 pravastatin 사용으로 중등도 콩팥기능 저하 환자에서 관상동맥 맥질환은 48%, 뇌경색은 73%, 심혈관 질환은 55%, 그리고 전체 사망률은 51% 감소 효과를 보였다. 그러나, 이러한 보호 효과는 콩팥기능이 정상 또는 경한 콩팥기능 저하 환자에서는 의미가 없었다.¹² 이와는 다르게 관상동맥 질환이 있거나 관상동맥 질환 위험인자를 가지고 있으면서 정상(> 90ml/min/1.73m²; 만성 콩팥병 1단계), 경한 콩팥기능 저하(60-89.9 ml/min/1.73m²; 만성 콩팥병 2단계)와 중등도 콩팥기능 저하(30-59.9 ml/min/1.73m²; 만성 콩팥병 3단계)를 동반한 환자의 연구에서는 모든 환자 군에서 스타틴 투여는 심혈관 사건의 현저한 감소를 가져왔으며, 특히 콩팥기능이 정상인 환자에서 보호효과가 더 큰 것으로 확인되었다.¹³ 투석환자에서는 rosuvastatin을 사용한 혈액투석 환자에서 시행한 연구로, 심혈관 사건 위험인자를 동반한 혈액투석 환자에서 심혈관 사건과 사망률을 비교한 연구에서 스타틴 사용이 혈액 내 LDL-C 및 hsCRP 농도는 감소시키나 심혈관 사건과 사망률에 영향을 주지는 못하였다.¹⁴ 이는 이미 상당히 진행된 심혈관 사건 위험인자를 가지고 있는 혈액투석 환자에서 LDL-C과 hsCRP 농도의 감소는 현실적으로 심혈관 사건을 줄이는데 한계가 있는 것으로 생각된다. 콩팥이식 환자에서 스타틴의 안정성에 대해서는 각 약제에 따라 차이를 확인했고, 콩팥이식 후 pravastatin 사용이 소아환자에서 안전하게 사용할 수 있으며, 이상지질의 개선

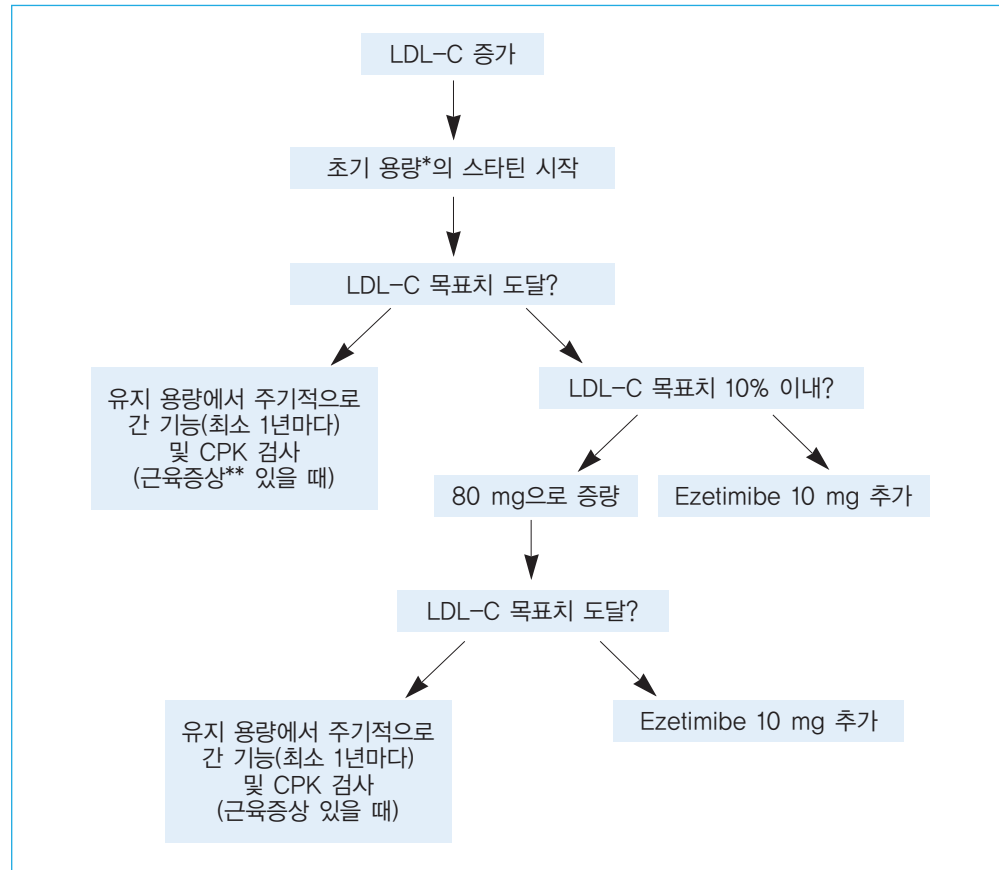


그림 1 LDL-C만 증가되어 있을 때 부작용을 최소화한 치료 방법.
 CPK: creatinine phosphokinase.
 * 초기 용량: lovastatin, fluvastatin (20 mg/일 혹은 40 mg/일), simvastatin, atorvastatin, pravastatin (10, 20 혹은 40 mg/일).
 ** 근육 증상: 근육통, 근육압통, 쇠약감.
 (Am J Cardiol 2002;90(suppl):50K-60K)

효과가 있음도 보고되었다.¹⁵ 최근 6,000 명의 만성 콩팥병과 3,000 명의 투석환자를 대상으로 진행되고 있는 연구를 통해 만성 콩팥병 4단계(15-29.9 ml/min/1.73m²)와 말기 신부전(< 15 ml/min/1.73m²) 환자에서 LDL-C를 낮추는 치료에 대한 보다 정확한 결과가 나오리라고 생각된다.¹⁶

4. 치료 원칙 및 지침

만성 콩팥병 환자에서 고지혈증 치료 원칙은 일반적인 심혈관계 질환이나 관상동맥 심질환의 예방을 위한 치료 지침인 미국의 NCEP (National Cholesterol Education Program)에 의한 ATP

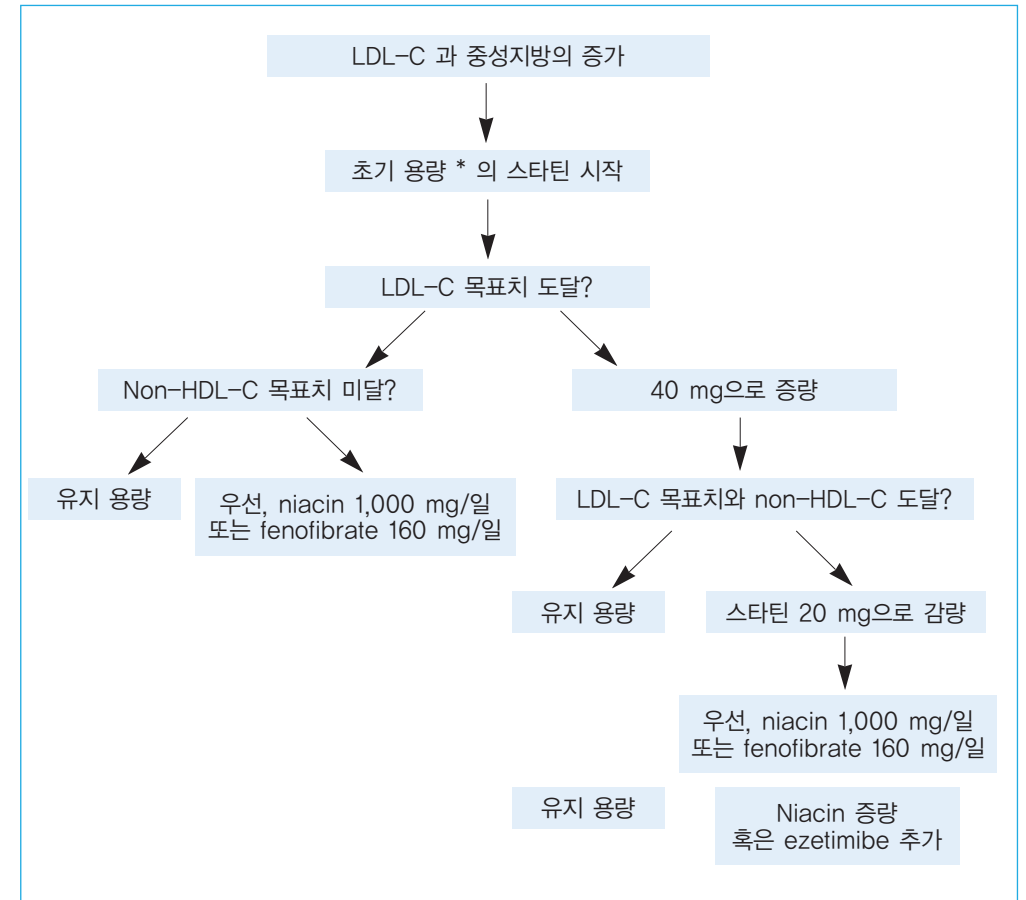


그림 2 LDL-C과 중성지방이 함께 증가되어 있을 때 부작용을 최소화한 치료 방법
 * 초기 용량: lovastatin, fluvastatin (20 mg/일 혹은 40 mg/일), simvastatin, atorvastatin, pravastatin (10, 20 혹은 40 mg/일).
 유지 용량에서는 그림 1에서와 같이 간 기능과 CPK 검사 시행.
 (Am J Cardiol 2002;90(suppl):50K-60K)

III(Adult Treatment Panel III)에 준해서 행하여져 왔다. 그러나 지방 대사 이상에 의한 콩팥손상의 중요성이 인식되면서, 최근 미국 국립신장재단(National Kidney Foundation)에서 5단계 만성 콩팥병 환자, 즉 사구체 여과율이 15 ml/min 미만이거나 투석 중인 환자 및 콩팥이식을 받은 환자를 주 대상으로 하는 고지혈증의 평가 및 치료 지침을 발표하였다.^{9,10,17,18} 이 지침에 의하면, (1) 만성 콩팥병이 있는 모든 성인과 사춘기 환자는 고지혈증 여부에 대한 평가를 받아야 한다. (2) 고지혈증 평가를 위한 검사 항목은 공복 시의 총콜레스테롤, LDL, HDL 및 중성지방이 포함되어야 한다. (3) 말기 콩팥병 환자는 첫 평가 후 고지혈증을 일으킨 원인에 대한 치료를 한 후 2-3 개월 후 다시 평가하여야 하며, 그 후로는 1년에 한 번씩 평가한다. (4) 혈액 투석을 받는 환자는 투석 시작 전이나, 투석을 받지

않는 날에 검사를 받아야 한다. (5) 고지혈증이 있는 모든 만성 콩팥병 환자는 신 증후군, 갑상선 기능 저하증, 당뇨병, 알코올 과잉섭취, 만성 간질환 등의 이차적 원인에 대한 평가를 하여야 한다. 또한 고지혈증을 일으킬 수 있는 약제의 사용 여부도 확인하여야 한다.

구체적인 치료 지침은 (1) 중성지방 농도가 150 mg/dL 이상인 경우, 우선 치료적 생활양식 변화 (therapeutic lifestyle changes, TLC)를 시도하고, 반응이 없으면 fibrate나 niacin을 추가하여 150 mg/dL 이하로 유지되도록 한다. (2) LDL-C 농도가 100-129 mg/dL이면, TLC를 시작하고 반응이 없으면 저 용량의 스타틴을 추가한다. 스타틴을 사용할 수 없는 경우 bile acid 흡수 억제제나 niacin을 투여하여 LDL-C 농도가 100 mg/dL 이하로 유지되도록 한다. (3) LDL-C 농도가 130 mg/dL 이상이면, 처음부터 TLC와 저 용량의 스타틴을 투여하고 반응이 없으면 스타틴 용량을 최대로 올린다. 스타틴을 사용할 수 없는 경우 bile acid 흡수 억제제나 niacin을 투여하여 LDL-C 농도가 100 mg/dL 이하로 유지되도록 한다(그림 1). (4) 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상이면서 non-HDL-C가 130 mg/dL 이상이면, TLC와 저 용량의 스타틴을 시작하고 반응이 없으면 스타틴 용량을 최대로 올린다. 스타틴을 사용할 수 없는 경우 bile acid 흡수 억제제나 niacin을 사용하여 non-HDL-C 농도가 130 mg/dL 이하로 유지되도록 한다(그림 2). 콩팥이식을 받은 환자도 동일하게 적용한다.

결론

결론적으로 스타틴은 여러 만성 콩팥병 환자의 고지혈증은 지질대사 개선 효과 이외에 여러 가지 기전을 통하여 콩팥기능 저하 속도를 지연시킬 수 있음이 확인되었다. 이에 보다 적극적으로 스타틴의 고용량 사용과 fibrate와의 병합 요법 등으로 치료하여야 하며, 이런 치료를 통해서 만성 콩팥병의 주된 사망 원인인 심혈관계 질환을 예방하여 사망률을 감소시킬 수 있고, 만성 콩팥질환 진행 속도를 완화할 수 있을 것이다. 그러나 스타틴 고용량 및 fibrate 병합 요법에 따른 부작용의 빈도가 증가함을 유의하여야 한다.

KEY MESSAGES

1. 만성 콩팥병 환자 대부분은 이상 지질대사와 이와 관련된 대혈관 합병증을 동반하며, 특히 단백뇨를 동반한 만성 콩팥병 환자에서 더 심하고 빈번하다.
2. 만성 콩팥병 환자에서 생활양식 변화를 동반한 스타틴 치료 목표는 LDL-C > 100 mg/dL이다.
3. LDL-C 저하를 위한 스타틴 치료는 만성 콩팥병 1-3 단계 환자에서 심혈관 위험도를 감소시키며, 특히 당뇨병을 동반한 경우에는 보호 효과가 더 크다. 그러나, 만성 콩팥병 4 단계 이상의 진행된 말기 신부전 환자와 투석 환자에서의 심혈관 보호 효과는 확실하지 않으나, 콩팥 이식 후 스타틴 치료는 심혈관 보호 효과가 있다.
4. 알부민뇨를 동반한 초기 만성 콩팥병과 제2형 당뇨병성 콩팥병 환자에서 스타틴 치료는 알부민뇨의 감소 및 콩팥기능 보호 효과가 있으나, 제1형 당뇨병성 콩팥병 환자에서는 효과가 없는 것으로 보고된다.

REFERENCES

1. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease Work Group. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:S11-S91.
2. Palmer BF, Alpern RJ. Treating dyslipidemia to slow the progression of chronic renal failure. *Am J Med.* 2003;114:411-2.
3. Eddy AA, Liu E, McCulloch L. Interstitial fibrosis in hypercholesterolemic rats: role of oxidation, matrix synthesis, and proteolytic cascades. *Kidney Int.* 1998;53:1182-9.
4. Buemi M, Senatore M, Corica F, et al. Statins and progressive renal disease. *Med Res Rev.* 2001;22:76-84.
5. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. For the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Effect of pravastatin on loss of renal function with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:1605-13.
6. Vogt L, Laverman GD, Dullart RPF, et al. Lipid management in the proteinuric patients: do not overlook the importance of proteinuria reduction. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:5-8.
7. Davison MH. Combination therapy for dyslipidemia: safety and regulatory considerations. *Am J Cardiol.* 2002;90:50K-60K.
8. Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. *Ann Intern Med.* 2009;150:858-68.
9. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:S1-S91.
10. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:S1-S179.
11. Cheung BM, Lauder IJ, Lau CP, et al. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;58:640-51.
12. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis.* 2009;206:512-7.
13. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation.* 2004;110:1557-63.
14. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med.* 2009;360:1395-407.
15. Materson TM. Safety and efficacy of simvastatin in patients with undergoing chronic renal dialysis: are we ready to treat hypercholesterolemia? *Am J Kidney Dis.* 2002;39:419-21.
16. Baigent C, Landray M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int.* 2003;84:S207-210.
17. Brown WV. Novel approach to lipid lowering: what is on the horizon? *Am J Cardiol.* 2001;87:23B-27B.
18. Bakis G, Vassalotti J, Ritz E, et al. National Kidney Foundation consensus conference on cardiovascular and kidney diseases and diabetic risk: an integrated therapeutic approach to reduce events. *Kidney Int.* 2010;78:726-36.

제17장

스타틴과 골대사

가톨릭의대 내분비내과 권혁상 교수

스타틴과 골대사

서론

스타틴의 골대사에 미치는 영향은 1999년 Mundy 등¹ 이 최초로 스타틴이 설치류에서 골형성을 촉진시키며 마우스 머리 뒷개뼈를 배양한 실험실적 연구에서 새로운 골형성에 따라 용적이 증가했다고 보고한 이후에 스타틴이 골형성을 증가시킨다는 수많은 후속연구 결과들이 발표되었다.²⁻³ 스타틴이 골형성을 촉진시키는 기전은 endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 합성과 독립적인 bone morphogenic protein-2 (BMP-2) 발현을 통한 경로와 eNOS 활성도에 의존적인 vascular endothelial growth factor (VEGF) 합성을 통한 경로로 나눌 수 있다(그림 1).

한편 스타틴이 파골세포의 활성을 감소시킴으로써 골흡수 억제 효과도 보여준다는 일부 연구결과를 통해 스타틴은 HMG-CoA reductase 억제기능을 통해 골형성 촉진과 골흡수 억제 효과를 동시에 가지고 있을 가능성이 제기되었다. 그러나 비교적 일관된 연구결과를 보여준 세포배양연구와는 달리 동물실험 결과는 상반된 연구결과를 보여준 바 있다. 이에 따라 본 고에서는 스타틴이 인체의 골대사에 미치는 영향을 본 지금까지의 각종 임상연구 결과들을 종합하여 리뷰해보고자 한다.

본론

1. 스타틴과 골절위험도

가장 대표적인 연구는 Wang 등⁴이 발표한 관찰연구로서 병원기록을 통해 65세 이상 환자데이터베이스를 분석한 결과 스타틴 복용이 고관절 골절을 50% 감소시켰으며 단기 및 장기 복용 모두에서 확실한 골절 감소 효과가 있었다고 발표하였는데 특히 현재 스타틴을 복용하고 있는 군이 가장 고관절 골절 위험도가 낮았다. 또 다른 대규모 임상연구는 Meier 등⁵이 발표한 영국 일반의사 의무기록 데이터베이스를 이용한 코호트 내 환자-대조군 연구(nested case-control study) 결과로서 스타틴 치료가 고관절 골절을 포함한 모든 골절의 위험도를 각종 교란변수를 보정한 후에도 유의하게 감소

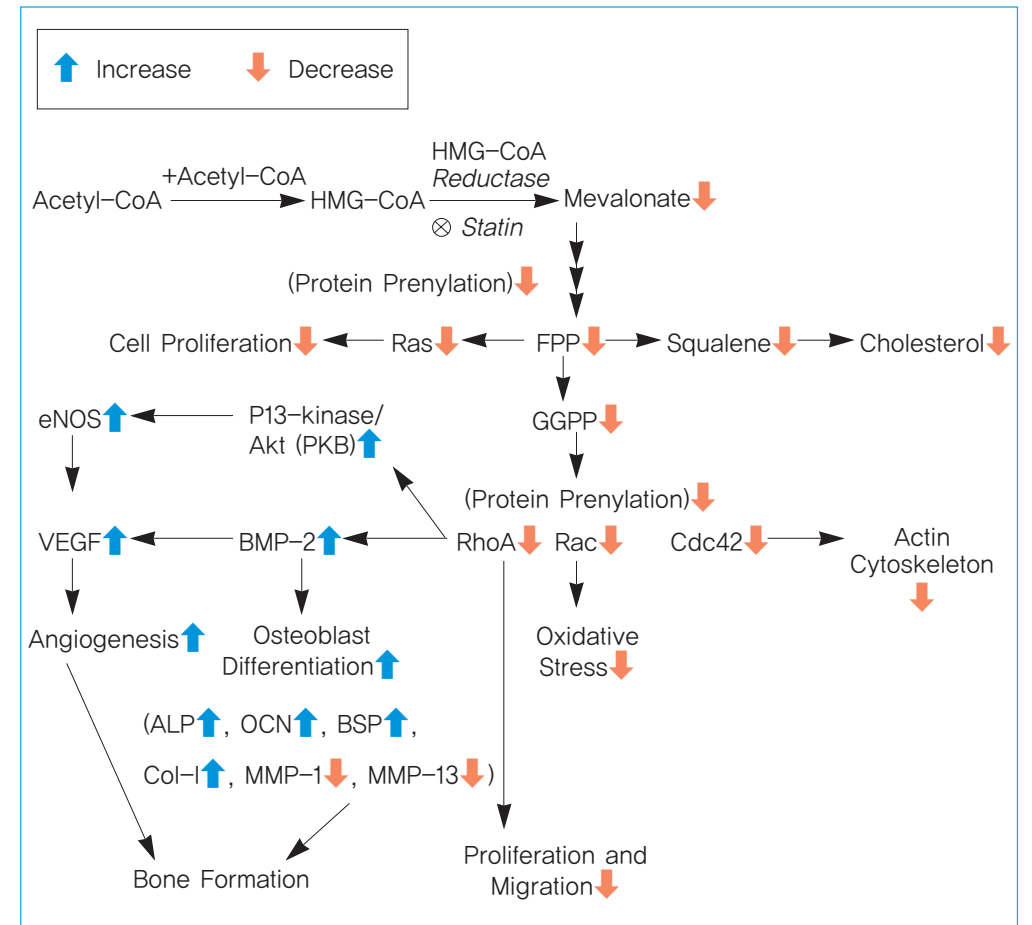


그림 1 스타틴의 지질대사 및 골대사에 미치는 작용기전 (Oral Dis 2006;12:85-101)

시켰다. 또한 두 연구에서 모두 스타틴을 제외한 피브린산 제제와 같은 다른 이상지질혈증 치료제는 골절위험도 감소와 관련이 없었다. 그러나 이후 같은 데이터베이스를 이용한 다른 연구자⁷의 분석에서는 골절위험도와 관련성이 없었으며 Ray 등⁸은 코호트 연구를 통해 스타틴 복용군이 대조군에 비해 38%의 고관절 골절위험도가 낮았지만 이전 연구결과와는 달리 스타틴을 제외한 다른 이상지질혈증 치료제의 사용도 골절위험도 감소와 관련됨을 발견하였다. 그는 이상지질혈증 치료제를 복용하는 사람들이 일반인들에 비해 건강관리에 더 관심이 많고 예방적 치료를 잘 실천하는 소위 “healthy drug user effect”에 의해 골절위험도가 감소하게 되는 것이며 스타틴 자체의 효과가 아닐 수 있다는 의견을 제시하였다. 체중의 차이도 고려해야 할 또 다른 중요한 요인인데 체중이 많을수록 골밀도가 증가하며 골절위험도가 낮은 것은 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 비만한 사람이 이상지질혈증의 유병률이 높고 따라서 이를 치료하고 있는 경우 골밀도가 상대적으로 높기 때문에 골절위험도도 낮을

수 있다는 것이다.

스타틴 치료와 골절위험도의 관련성을 일차목표로 본 위약 대조군 연구는 거의 없는데 과거 LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease) 연구⁹와 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) 연구¹⁰에서는 스타틴 치료에 따른 심혈관질환 발생 이외에도 이차연구 목표로 골절위험도를 함께 관찰한 바 있는데 두 연구결과 모두 스타틴치료가 위약 대조군에 비해 골절위험도가 유의하게 감소하지 않았다. Pravastatin은 친수성 스타틴으로서 골격내 미세환경 내로 침투하지 못하므로 동물실험연구에서도 다른 스타틴과 달리 골형성 촉진효과가 없는 것으로 나타났지만 simvastatin은 실험실 연구에서 효과가 입증된 바 있다.

최근 스타틴 치료와 골절위험도의 관련성에 대한 18개 연구들(6개의 환자-대조군 연구, 8개의 코호트연구, 4개의 무작위배정연구)을 메타분석한 연구¹¹에서는 스타틴의 골절위험도 효과를 주장한 대부분의 관찰 연구들에서도 서로 상반된 결과가 나타나며, 4개의 무작위배정 연구의 사후검정 결과에서는 예방효과가 전혀 없었고, 앞서 언급한 교란변수 및 기타 요인들이 관찰연구 결과에 영향을 주었을 가능성이 있으므로 골절 위험도를 감소시키지 못하는 것으로 결론지은 바 있다.

결국 스타틴의 골절 위험도에 대한 영향은 긍정적인 결과와 부정적인 결과가 공존하고 있으며 대규모 무작위배정 연구를 통해서만 확실한 결론을 내릴 수 있을 것이다.

2. 스타틴과 골밀도

골밀도는 골대사표지자와 더불어 골절 위험도를 예측할 수 있는 가장 중요한 임상척도 중 하나로서 골밀도 검사에서 1 S.D.이 감소하면 골절위험도가 2배가 증가하므로 어떤 약제가 골대사에 미치는 영향을 연구할 경우 반드시 포함되어야 할 필수요소이다. Edwards 등¹²이 수행한 환자-대조군 관찰연구결과와 Women's Health Initiative 추적연구¹³에 따르면 척추와 대퇴골의 골밀도가 스타틴 치료군에서 유의하게 높았다. 스타틴이 골밀도에 미치는 영향에 대한 연구는 대부분이 관찰연구들인데 21개의 임상연구를 리뷰한 메타분석¹⁴에서는 스타틴 치료군에서 고관절과 대퇴골의 골밀도가 대조군에 비해 약 0.2 S.D. 정도 유의하게 높았다. 반면 척추 골밀도의 경우는 소폭의 상승만 관찰되어 스타틴 치료는 주로 피질골에 대해서 유의한 효과를 보이는 것 같다고 하였으며, 스타틴 간 비교에서는 주로 lipophilic 스타틴이 대부분의 효과에 기여했다고 분석하였다. 그러나 최근 무작위배정 연구만을 메타분석한 연구¹⁵에서는 스타틴 치료가 척추는 물론 고관절 골밀도를 증가시키지 못했다고 발표한 바 있다. 이와 같이 서로 상반된 임상연구결과가 존재하는 것은 여러 가지로 설명할 수 있다. 즉 스타틴의 골섭취율이 낮고 변이가 많다는 점, 전신적인 생체이용률이 낮은 점, 각 연구마다 사용한 스타틴이 다르다는 점, 사용한 용량이 다르다는 점 등이 그것이다. 특히 동물실험에서 효과를 보였던 스타틴 용량은 흔히 이상지질혈증 환자들에게 투여하는 치료용량의 10배 가량 많았다. 또한 골대사에 미치는 영향(특히 골절위험도)을 보기에는 너무 짧은 연구기간 동안 관찰하였기 때문일 수도 있다. 또한 조골세포와 파골세포의 스타틴에 대한 반응도가 서로 다르기 때문에 다양한 용량에서는 예측하지 못한 방향으로 작용할 수도 있다.

3. 스타틴과 골대사표지자

골대사표지자에는 osteocalcin, bone specific alkaline phosphatase (BALP)와 같이 골형성과 관련된 표지자와 urinary N- and C-terminal telopeptides와 같은 골흡수 표지자가 있다. 이들은 골다공증의 진단을 위해 사용되는데 각종 임상연구에서 스타틴의 골다공증 치료효과를 검증하는데 사용된 바 있다. Chan 등¹⁶은 4주간 simvastatin을 치료한 결과 혈중 osteocalcin 농도가 유의하게 증가하였으며 골흡수 표지자에는 변화가 없었던 반면, cerivastatin을 6주간 투여한 Cosman 등¹⁷의 연구에서는 골흡수 표지자에서만 유의한 감소가 관찰되었다. Simvastatin을 1년간 치료한 Montagnani 등의 연구¹⁸에서는 치료군에서 척추골밀도의 증가와 함께 BALP의 유의한 증가가 관찰되었고, 골흡수 표지자는 유의하지는 않았으나 증가경향을 보여주었다. 4개의 무작위배정 연구를 메타분석¹⁵한 결과에서는 골형성 및 골흡수 표지자 모두에서 스타틴 치료에 의한 유의한 변화가 없었다. 이와 같이 골대사 표지자에 대한 스타틴의 효과는 치료기간, 사용한 스타틴의 종류에 따라 매우 상이한 연구결과를 보이고 있다.

결론

실험실적 연구를 통한 스타틴의 골대사 강화효과를 통해 실제 인체에서도 골건강에 유익한지에 대한 관심이 높아지면서 이를 확인하기 위한 여러 임상연구들이 수행되었으나 관찰연구가 대부분이었다. 스타틴이 골다공증에 미치는 영향에 대한 많은 임상연구들을 세 개(골절, 골밀도 및 골대사표지자)의 큰 카테고리로 나누어 보면 골밀도에 대해서는 특히 고관절의 경우 경미하지만 유익한 효과가 있을 수 있겠지만 골절위험도 및 골대사표지자에 대해서는 대부분의 연구결과들이 서로 상반되거나 유익한 효과를 보이지 못했다. 그러나 최근 폐경 후 여성에 대한 6개의 무작위배정 연구만을 메타분석한 결과¹⁵에서는 세 개의 카테고리 모두에서 스타틴의 유익한 효과가 관찰되지 않았다.

비스포스포네이트 제제(특히 alendronates, risedronate 등)가 스타틴과 유사한 생화학적 경로에 작용함에도 불구하고 이들은 골흡수 억제작용만 가지며 스타틴이 직접적으로 골형성을 촉진하는 이유는 아직까지 불확실하다. 그러나 본래 이상지질혈증 치료제로 개발된 스타틴은 hepatic first-pass effect 때문에 경구 복용 후의 혈중 농도가 낮게 유지되며 골조직에서의 섭취도 극히 일부분일 것으로 생각된다. 따라서 스타틴을 골다공증 치료제로 사용하기 전에 반드시 골대사에 유익한 효과를 보일 수 있는 최소용량에 대한 연구결과는 물론 골 내 미세환경에서 치료용량에 효과적으로 도달할 수 있는 조직 특이적인 투여경로에 대한 연구가 선행되어야 한다.

KEY MESSAGES

1. 현재까지 골다공증 치료제로 주로 사용되는 제제들이 대부분 골흡수 억제제이므로 골형성 촉진 작용까지 함께 가지고 있을 것으로 추정되는 스타틴을 골다공증치료제로 사용할 수 있다면 이미 심혈관질환 발생 및 사망률에 충분한 임상증거가 축적되어 있고 이상반응에 대한 경험도 충분하므로 매우 이상적인 약제가 될 수도 있겠다.
2. 그러나 이를 위해서는 골다공증환자 (특히 폐경 후 여성에서)에 대한 대규모의 전향적 이중맹검 무작위 위약대조군 연구가 장기간 이루어져야만 하겠다.
3. 결론적으로 스타틴의 골대사에 대한 유익한 효과는 충분한 가능성이 있으나 아직까지는 골다공증 치료 혹은 예방약제로 사용하기에는 임상증거가 부족하다.

REFERENCES

1. Mundy G, Garrett R, Harris S et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-9
2. Horiuchi N, Maeda T. Statins and bone metabolism. *Oral Dis* 2006;12:85-101
3. Jadhav SB, Jain GK. Statins and osteoporosis: new role for old drugs. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:3-18
4. Baumann AP, Grasser W, Petras S, et al. Inhibition of osteoclast formation by statins. *J Bone Miner Res* 2001;16:S507
5. Wang PS, Solomon DH, Mogun H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000;283:3211-6
6. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10
7. van Staa TP, Wegman S, de Vries F, et al. Use of statins and risk of fractures. *JAMA* 2001;285:1850-5
8. Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 2002;8:276-9
9. Reid IR, Hague W, Emberson J, et al. Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomized controlled trial. Long-term intervention with Pravastatin in Ischemic Disease. *Lancet* 2001;357:509-12
10. Pedersen TR, Kjekshus J, Berg K, et al. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) *Atheroscler* 2004;Suppl 5:81-7
11. Toh S, Hernandez-Diaz S. Statins and fracture risk. A systematic review. *Pharmacopidemiol Drug Saf* 2007;16:627-40
12. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218-9
13. Cauley JA, Jackson R, Pettinger M et al. Statin use and bone mineral density (BMD) in older women: the Women's Health Initiative Observational Study (WHI-OS). *J Bone Miner Res* 2000;15 (Suppl):1068
14. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Effects of statins on bone mineral density: a meta-analysis of clinical studies. *Bone* 2007;40:1581-7
15. Yue J, Zhang X, Dong B, et al. Statins and bone health in postmenopausal women: a systematic review of randomized controlled trials. *Menopause* 2010;17:1-9
16. Chan MH, Mak TW, Chiu RW, et al. Simvastatin increases serum osteocalcin concentration in patients treated for hypercholesterolemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4556-9
17. Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Effects of short-term cerivastatin on bone turnover. *J Bone Miner Res* 2001;16:S296
18. Montagnani A, Gonnelli S, Cepollaro C, et al. Effect of simvastatin treatment on bone mineral density and bone turnover in hypercholesterolemic postmenopausal women: a 1-year longitudinal study. *Bone* 2003;32:427-33

HIV 감염과 스타틴

연세의대 감염내과 한상훈 교수

HIV 감염과 스타틴

서론

사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, 이하 HIV)가 1981년에 처음 인류에게 모습을 드러낸 이후 현재까지도 HIV 감염은 인류에게 가장 심각한 보건문제로 남아있으며, 아프리카 및 아시아 지역을 중심으로 감염자의 수는 꾸준히 증가하고 있다. HIV 감염의 치료 중 가장 중요한 부분을 차지하는 것은 항레트로바이러스 치료이다. 1987년 zidovudine이 HIV 감염 치료제로 최초 승인을 받은 이후 현재까지 약 30여종의 항레트로바이러스제가 개발되었다. 특히, 1995년에 단백분해효소 억제제 (Protease inhibitors, 이하 PIs)가 개발된 이후에 여러 종류의 항레트로바이러스제를 병합하여 치료하는 고강도 항레트로바이러스요법 (highly active antiretroviral therapy, 이하 HAART)이 시작되면서 후천성면역결핍증 (Acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)/HIV에 의한 사망률과 기회감염으로 인한 질병 이환율이 급격히 감소되고 삶의 질이 많이 향상되었다. 이와 같이 HAART로 인하여 HIV 감염인의 생존 기간이 증가되었으나, 아직까지 항레트로바이러스 치료로 HIV 감염을 완치시킬 수는 없으며 HAART를 시작한 HIV 감염인은 지속적인 바이러스 억제를 위하여 항레트로바이러스제를 지속적으로 복용해야 한다.

최근 들어 HIV 감염은 만성 질환으로 인식되고 있으며, HIV 감염인에서 HIV 감염 자체로 인한 만성 염증과 항레트로바이러스 약제에 의한 영향 등 여러 원인에 의하여 인슐린 저항성, 당뇨, 이상지질혈증, 체내 지방분포 변화 등의 장기적인 대사 합병증의 발생이 증가되고, 이로 인하여 급성심근경색과 같은 심혈관 사건이 발생할 위험성이 증가되고 있는 것이 중요한 문제점으로 부각되고 있다.¹⁻⁴

HAART를 시행 받고 있는 HIV 감염인에서 중성지방, 총콜레스테롤, LDL-C의 증가 및 HDL-C의 감소와 같은 이상지질혈증이 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이러한 이상지질혈증은 사용하는 항레트로바이러스 약제의 종류와 다양한 연관 관계를 가지고 있음이 보고되고 있다.⁵ 이상지질혈증이 발생한 HIV 감염인에서 이상지질혈증을 개선하기 위한 약물 치료가 시행되어야 하는 경우가 흔하다. HAART에 의하여 발생한 고중성지방혈증의 치료에 사용되는 fenofibrate와 gemfibrozil

은 HIV 감염인에서 안전하게 사용할 수 있지만, 다른 이상지질혈증이 같이 동반되어 있는 경우 사용해야 하는 스타틴의 경우에는 항레트로바이러스 약제와 중요한 약물상호작용을 일으킬 수 있기 때문에 주의해서 사용해야 한다.⁶

본론

1. 스타틴과 항레트로바이러스 약제와의 약물상호작용

스타틴의 대사에 cytochrome P450 (이하 CYP450) 효소 체계가 중요한 역할을 하기 때문에 항레트로바이러스 약제와 중요한 약물상호작용을 나타낼 수 있지만, 스타틴의 종류에 따라 약동학이 다양하므로 약물상호작용의 정도도 다양하게 나타난다.^{7,8} Simvastatin, lovastatin, atorvastatin 모두 CYP3A4에 의하여 대사되지만, atorvastatin에 비하여 simvastatin과 lovastatin이 CYP3A4 억제제와 같이 투여되었을 때 혈중 최고 농도가 더 많이 증가되므로 약물상호작용에 의한 약물이상반응이 발생할 위험성이 크게 증가된다.^{7,8} Fluvastatin은 주로 CYP2C9에 의하여 대사되며, rosuvastatin은 10%가 CYP2C9에 의하여 대사되지만, pravastatin과 rosuvastatin의 대부분은 대사되지 않는 형태로 간과 신장을 통하여 배설된다.^{7,8} 또한, organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1에 의하여 이루어지는 간 내로의 흡수가 스타틴의 체내 제거에 영향을 주는데, OATP1B1은 pravastatin과 rosuvastatin과 같이 더 수용성인 스타틴의 흡수에 더 많은 영향을 미칠 수 있다.⁸ Indinavir와 같은 일부 항레트로바이러스 제제가 OATP1B1의 억제제로 작용할 수 있어, pitavastatin과 같은 스타틴의 혈중 농도를 증가시킬 수 있다.⁹

항레트로바이러스 약제 중에서 PIs와 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제 (Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors, 이하 NNRTIs)가 흔히 CYP450 대사를 억제하거나 유도함으로써 스타틴과 약물상호작용을 일으킬 수 있다. 현재 사용되고 있는 PI 계열의 약제들은 대부분 CYP3A4의 기질 (substrate)이거나 억제제이다. 이 중 ritonavir가 가장 강력하게 CYP3A4를 억제하여 PI 계열에 속하는 다른 약제들의 혈중 농도를 증가시키고 항레트로바이러스 효과를 증가시키기 위하여 다른 PIs와 동시에 같이 사용되는 경우가 흔하다.^{4,5} 저용량의 ritonavir와 다른 PIs를 같이 사용하는 것을 boosted PI 요법이라고 일컫는데, 이 때 사용되는 2가지 PI 가 모두 CYP3A4를 억제할 수 있으므로 스타틴과 중요한 약물상호작용을 일으킬 수 있다. PI 중에서 ritonavir와 nelfinavir는 CYP2C9를 유도할 수도 있다.¹⁰ NNRTIs는 약의 종류에 따라 CYP450 효소 체계에 대한 다양한 영향을 가지고 있다. NNRTIs 중 efavirenz는 CYP3A4를 유도할 수도 있고 억제할 수도 있지만 체내에서는 주로 유도하는 작용을 나타내며, CYP2C9에 대하여서는 억제제로 작용한다.^{10,11} Delavirdine은 CYP3A4와 CYP2C9를 모두 억제하며, nevirapine은 CYP3A4를 유도한다.¹¹ 가장 최근에 개발되어 사용중인 etravirdine (NNRTI)은 CYP3A4의 유도제이며, CYP2C9의 억제제이다.¹²

이와 같이 주로 CYP450 효소 체계에 의하여 대사되는 스타틴과 다양한 CYP450 효소를 유도하거

나 억제할 수 있는 PIs와 NNRTIs 계열의 항레트로바이러스 약제를 동시에 투여하였을 경우 중요한 약물상호작용이 발생할 수 있다. 두 약제 사이에 약물상호작용이 발생하였을 때 나타날 수 있는 중요한 임상적 의미는 다음과 같다. (1) 스타틴의 혈중 농도가 증가되어 횡문근용해증과 같은 스타틴의 독성이 발생할 위험성이 증가된다. (2) 스타틴의 혈중농도가 감소되어 스타틴의 지질강하제로서의 효과가 감소될 수 있다. (3) 항레트로바이러스 약제의 혈중농도가 증가되어 항레트로바이러스 약제에 의한 부작용이 발생할 위험성이 증가된다. (4) 항레트로바이러스 약제의 혈중농도가 감소되어 항레트로바이러스가 HIV를 억제하는 효과가 감소됨으로써 바이러스적 치료 실패와 항레트로바이러스 약제에 대한 내성이 유발될 수 있다. 표 1에 PIs 또는 NNRTIs와 스타틴 사이의 약물상호작용을, 표 2에 보고된 약물상호작용의 주요 연구 결과들을 정리하였다.

2. HIV 감염에서 스타틴의 지질 강하 효과

Leonardo Calza 등은 HIV-RNA 혈중 농도가 50 copies/mL 미만으로 잘 억제되어 있으며, 12개월 이상 PIs를 포함하는 HAART를 시행 받고 있는 HIV 감염인들을 대상으로 시행한 연구에서 스타틴의 사용이 총콜레스테롤 농도를 1년 후 25.2% 감소시켰음을 보고하였다.¹³ 또한, Graeme 등은 HIV-RNA 혈중 농도가 500 copies/mL 이하이고 총콜레스테롤 농도가 240 mg/dL 이상이면서 12개월 이상 PIs를 포함하는 HAART를 시행 받고 있는 HIV 감염인들을 대상으로 시행한 연구에서 pravastatin을 사용한 24주 후에 총콜레스테롤과 LDL-C이 각각 17.3%와 19% 감소되었음을 보고하였다.¹⁴

표 1 PIs 또는 NNRTIs와 스타틴 사이의 약물상호작용^{6,21}

	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
PIs						
Atazanavir	(1)	None	(2)	None	(1)	(2)
Darunavir	(1)	None	(2)	(1)	(1)	(2)
Fosamprenavir	(1)	None	(2)	None	(1)	(2)
Lopinavir	(1)	None	(2)	None	(1)	(2)
Nelfinavir	(1)	None	(2)	(1)	(1)	(2)
Ritonavir	(1)	None	(2)	None	(1)	(2)
Saquinavir	(1)	None	(2)	(1)	(1)	(2)
Tipranavir	(1)	None	(2)	None	(1)	(2)
NNRTIs						
Delavirdine	(1)	(1)	(2)	None	None	(2)
Efavirenz	(1)	(1)	(1)	(1)	None	(1)
Etraviridine	(1)	(1)	(1)	None	None	(1)
Nevirapine	(1)	(1)	(1)	None	None	(1)

약어: (1): 약물상호작용이 발생할 수 있으므로 같이 사용할 때 주의하여야 한다.
 (2): 약물 혈중 농도의 증가가 확인되었으므로 같이 투여해서는 안 된다.
 None: 약물상호작용이 없음.

이외 여러 연구 결과들에서도 HAART를 시행 받고 있는 HIV 감염인에서 스타틴을 사용한 결과 이상지질혈증이 개선되었다.¹⁵⁻¹⁷

3. 이상지질혈증이 발생한 HIV 감염인에서 스타틴의 사용 지침

2003년에 미국감염학회에서 HIV 감염인에서 발생한 이상지질혈증에 대한 치료 지침이 발표되었다.⁶ 이 치료 지침에서는 이상지질혈증을 가지고 있는 HIV 감염인에서도 NCEP-ATP III 지침에 따라서 이상지질혈증을 치료하도록 권고하고 있다.^{6,18} 하지만, HIV 감염인에서 스타틴을 사용할 때에는 스타틴과 항레트로바이러스 약제와의 약물상호작용을 반드시 고려해야 한다. 미국감염학회 치료 지침에서는 LDL-C가 증가되어 있거나 비 HDL-C이 증가되어 있으면서 중성지방이 200-500 mg/dL인 환자에서 스타틴의 사용을 시작할 때, pravastatin (하루 20-40mg) 또는 atorvastatin (하루 10 mg) 또는 fluvastatin (하루 20-40mg)을 사용하도록 권고하고 있다.⁶ 현재까지 PIs와 efavirenz에 의하여 발생하는 pravastatin 약물 농도 감소가 가지는 임상적인 중요성에 대하여서는 명확하게 알려져 있지 않으며, 이들 약제들을 병용하여 투여하였을 때 pravastatin의 농도를 어떻게 조절해야 하는지를 제시하는 연구 결과도 없다. Rosuvastatin이 CYP450 효소체계에 의하여 대사되는 정도가 적지만, lopinavir/ritonavir와 약물상호작용이 발생할 수 있는 것으로 보고된 바 있으므로 추가적인 연구가 시행될 때까지 PIs와 같이 사용할 때 주의하면서 사용되어야 할 것이다.¹⁹ Simvastatin과 lovastatin의 경우에는 약물상호작용이 발생함이 보고되어 있기 때문에, PIs 또는 delavirdine과 동시에 투여하지 않도록 권고되고 있으며, 다른 NNRTIs와 같이 사용할 경우에도 약

표 2 항레트로바이러스 약제와 스타틴 사이의 약물상호작용에 대한 주요 연구 결과들^{20,22-25}

스타틴	항레트로바이러스 약제	주요 약물상호작용 결과
Atorvastatin	Efavirenz (600 mg, 하루 1회)	Atorvastatin의 AUC가 43% 감소됨. 활성화된 총 atorvastatin의 AUC가 35% 감소됨.
	Saquinavir (400 mg, 하루 2회)+ ritonavir (400 mg, 하루 2회)	Atorvastatin의 AUC가 347% 증가됨. 활성화된 총 atorvastatin의 AUC가 79% 증가됨.
Pravastatin	Efavirenz (600 mg, 하루 1회)	Pravastatin의 AUC가 40% 감소됨.
	Nelfinavir (1,250 mg, 하루 2회) Saquinavir (400 mg, 하루 2회) + ritonavir (400 mg, 하루 2회)	Pravastatin의 AUC가 47% 감소됨. Pravastatin의 AUC가 50% 감소됨.
Rosuvastatin	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg (하루 2회)	Rosuvastatin의 Cmin이 60% 증가됨.
Simvastatin	Efavirenz (600 mg, 하루 1회)	Simvastatin의 AUC가 58% 감소됨. 활성화된 HMG-CoA 환원효소억제제 (reductase inhibitor)들의 AUC가 60% 감소됨.
	Saquinavir (400 mg, 하루 2회) + ritonavir (400 mg, 하루 2회)	Simvastatin 산(acid)의 AUC가 3,059% 증가됨.

약어: AUC: 혈중 농도 곡선하면적 (area under the plasma concentration-time curve), Cmin: 최소 혈중 농도

물상호작용에 주의하여서 사용하여야 한다.^{6-8,20}

결론

향후 항레트로바이러스 억제제들과 스타틴 사이의 다양한 약물상호작용이 이상지질혈증의 치료 및 HIV 질환에 미치는 임상적인 영향들과 적절한 용량 조절을 위한 추가적인 약동학적인 연구가 수행되어서 HIV 감염과 HAART에 의하여 발생하는 이상지질혈증에 대한 보다 명확한 새로운 치료 지침의 개정이 필요할 것으로 사료된다.

KEY MESSAGES

1. HAART를 시행 받고 있는 HIV 감염인에서 중성지방, 총콜레스테롤, LDL-C의 증가 및 HDL-C의 감소와 같은 이상지질혈증이 흔하게 발생할 수 있다.
2. HIV 감염인에서 스타틴을 사용할 때 반드시 항레트로바이러스 억제제와의 중요한 약물상호작용을 고려하여 주의 깊게 사용해야 한다.
3. Simvastatin과 lovastatin은 항레트로바이러스 억제제와 병용 투여되어서는 안되며, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin은 HAART를 시행 받고 있는 HIV 감염인에서 사용할 수 있는 스타틴으로 권고되고 있다.

REFERENCES

1. Ho JE, Hsue PY. Cardiovascular manifestations of HIV infection. *Heart* 2009;95:1193-202.
2. Anuurad E, Semrad A, Berglund L. Human immunodeficiency virus and highly active antiretroviral therapy-associated metabolic disorders and risk factors for cardiovascular disease. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7:401-10.
3. Friis-Moller N, Sabin CA, Weber R, et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;349:1993-2003.
4. Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356:1723-35.
5. Kotler DP. HIV and antiretroviral therapy: lipid abnormalities and associated cardiovascular risk in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;49 Suppl 2:S79-85.
6. Dube MP, Stein JH, Aberg JA, et al. Guidelines for the evaluation and management of dyslipidemia in human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults receiving antiretroviral therapy: recommendations of the HIV Medical Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group. *Clin Infect Dis* 2003;37:613-27.
7. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:117-25.
8. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:565-81.
9. Hirano M, Maeda K, Shitara Y, et al. Drug-drug interaction between pitavastatin and various drugs via OATP1B1. *Drug Metab Dispos* 2006;34:1229-36.
10. Fichtenbaum CJ, Gerber JG. Interactions between antiretroviral drugs and drugs used for the therapy of the metabolic complications encountered during HIV infection. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1195-211.
11. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Granda BW, et al. Inhibition of human cytochrome P450 isoforms by nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *J Clin Pharmacol* 2001;41:85-91.
12. Intelence. Prescribing Information. Raritan, NJ: Tibotec Therapeutics. Available at: www.fda.gov/cder/foi/label/2008/0221871b1.pdf. Accessed January 19, 2008.
13. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Statins and fibrates for the treatment of hyperlipidaemia in HIV-infected patients receiving HAART. *Aids* 2003;17:851-9.
14. Moyle GJ, Lloyd M, Reynolds B, et al. Dietary advice with or without pravastatin for the management of hypercholesterolaemia associated with protease inhibitor therapy. *Aids* 2001;15:1503-8.
15. Baldini F, Di Giambenedetto S, Cingolani A, et al. Efficacy and tolerability of pravastatin for the treatment of HIV-1 protease inhibitor-associated hyperlipidaemia: a pilot study. *Aids* 2000;14:1660-2.
16. Doser N, Kubli S, Telenti A, et al. Efficacy and safety of fluvastatin in hyperlipidemic protease inhibitor-treated HIV-infected patients. *Aids* 2002;16:1982-3.
17. Palacios R, Santos J, Gonzalez M, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;30:536-7.
18. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
19. Kiser JJ, Gerber JG, Predhomme JA, et al. Drug/Drug interaction between lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:570-8.
20. Fichtenbaum CJ, Gerber JG, Rosenkranz SL, et al. Pharmacokinetic interactions between protease inhibitors and statins in HIV seronegative volunteers: ACTG Study A5047. *Aids* 2002;16:569-77.
21. Ray GM. Antiretroviral and statin drug-drug interactions. *Cardiol Rev* 2009;17:44-7.
22. Gerber JG, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, et al. Effect of efavirenz on the pharmacokinetics of simvastatin, atorvastatin, and pravastatin: results of AIDS Clinical Trials Group 5108 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:307-12.
23. Burger D, Stroes E, Reiss P. Drug interactions between statins and antiretroviral agents. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3:247-51.
24. Aberg JA, Rosenkranz SL, Fichtenbaum CJ, et al. Pharmacokinetic interaction between nelfinavir and pravastatin in HIV-seronegative volunteers: ACTG Study A5108. *Aids* 2006;20:725-9.
25. van der Lee M, Sankatsing R, Schippers E, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of combined use of lopinavir/ritonavir and rosuvastatin in HIV-infected patients. *Antivir Ther* 2007;12:1127-32.

제19장

여성 및 노인에서의 스타틴 치료

가톨릭의대 순환기내과 박찬석 교수

여성 및 노인에서의 스타틴 치료

스타틴의 효과에 대해서는 이전부터 행해진 여러 가지 연구에서 증명된 바 있다. 그러나 상대적으로 백인 남성에서 행해진 연구가 많고 기타 인구집단이나 여성, 노인과 같은 특수한 인구집단에서 시행된 연구는 상대적으로 드물다. 이에 본 장에서는 여성 및 노인에게서 시행된 스타틴을 이용한 여러 연구에 대한 결과를 정리해 보고자 한다.

여성

1. 서론

관상동맥질환은 여성에서도 흔한 사망의 원인으로 서구에서는 여성이 관상동맥질환에 의한 사망이 전체의 절반을 차지한다. 고지혈증, 고혈압, 당뇨, 흡연, 심혈관질환의 가족력과 같은 전통적인 관상동맥질환의 위험요인은 여성에서도 남성에서와 같이 적용되나 여성은 남성에 비해 관상동맥질환이 10년 정도 늦게 나타나는 등의 차이가 있다. 하지만 지금까지 발표된 스타틴을 사용한 연구에서 여성은 전체대상자 중 소수만인 경우가 많았고 다양한 심혈관질환 중 각각의 질환에 대한 스타틴의 효과를 알 수 없는 경우도 있었으며 성별에 따른 결과를 나타내지 않은 연구도 있어 아직까지 여성에서의 스타틴의 효과에 대해서는 확립되지 않은 상황이다.

2. 본론

관상동맥질환을 가진 전체 대상자 4,444명 중 여성은 19%였던 4S 연구에서는 simvastatin을 사용한 군에서 5.4년간의 추적 검사 기간에 사망은 위약군과 simvastatin을 사용한 군에서 차이가 없었다. 그러나 주요관상동맥사건은 simvastatin을 사용한 군에서 위약군에 비해 비교위험도 0.65로 통계적인 유의성이 있었다. 이는 이 연구에서 남성이 사망 및 주요관상동맥사건 모두 simvastatin을 사용한 군에서 감소한 사실과는 상반된 소견이었다.¹ 심근경색을 앓은 이들을 대상으로 pravastatin의 효용성을 평가한 myocardial infarction: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial에서는 전체 대상자 4,159명 중 14%인 576명이 여성이었다. 이 환자들은 혈중 총콜레스테롤이 240 mg/dL 미만이고 LDL-C는 115-174 mg/dL로 상대적으로 혈중 총콜레스테롤이 높지 않은 이

들이었다. CARE trial에서 여성만을 대상으로 총 심인성사건(총 사망 및 관상동맥질환에 의한 사망, 사망에 이르지 않은 심근경색, 혈관재개통), 일차목표인 총 사망 및 관상동맥질환에 의한 사망 및 뇌졸중에 대한 pravastatin의 효용성이 1998년 Lewis 등에 의해서 발표되었다. 이 연구 결과에서 pravastatin을 사용한 환자는 위약을 투여한 환자에 비해 총 심인성사건, 일차목표 및 뇌졸중에 대한 위험도가 각각 46%, 43%, 50%가 감소하여 스타틴이 여성에 있어서도 심혈관질환의 2차 예방에 도움을 준다는 사실이 제시되었다(그림 1).

위의 두 가지 연구에서 상반된 연구 결과를 보인 것은 여성이 상대적으로 남성에 비해 심혈관계 위험도가 낮고 연구에 포함된 숫자가 적기 때문인 것으로 생각된다. 2004년 Walsh 등이 발표한 메타분석연구에 의하면 관상동맥사건의 감소에 대한 스타틴의 1차 예방 효과는 명확하지가 않았다(비교위험도 0.87, 95% 신뢰구간 0.69-1.09). 또한 총 사망률, 관상동맥질환에 의한 사망률, 심근경색 및 혈관재개통에 대해서도 스타틴의 1차 예방 효과는 통계적으로 유의한 유용성을 보이지 못 하였다. 그러나 스타틴은 관상동맥사건의 감소에 대한 2차 예방효과에서는 통계적으로 유의하게 유리함을 발표하였다(비교위험도: 0.80, 95% 신뢰구간: 0.71-0.91).² 안정성 관상동맥 질환을 가진 이들에게서 atorvastatin 80 mg 및 10 mg을 사용하여 시행한 Treating to New Targets (TNT) 연구에서는 전체 대상자의 10,001명 중 1,902명이 여성이었는데 atorvastatin 80 mg을 사용한 경우에 주요 심혈관사건 발생의 비교위험도가 유의하게 낮았다(위험비= 0.73, 95% 신뢰구간 0.54-1.00, $p = 0.049$).

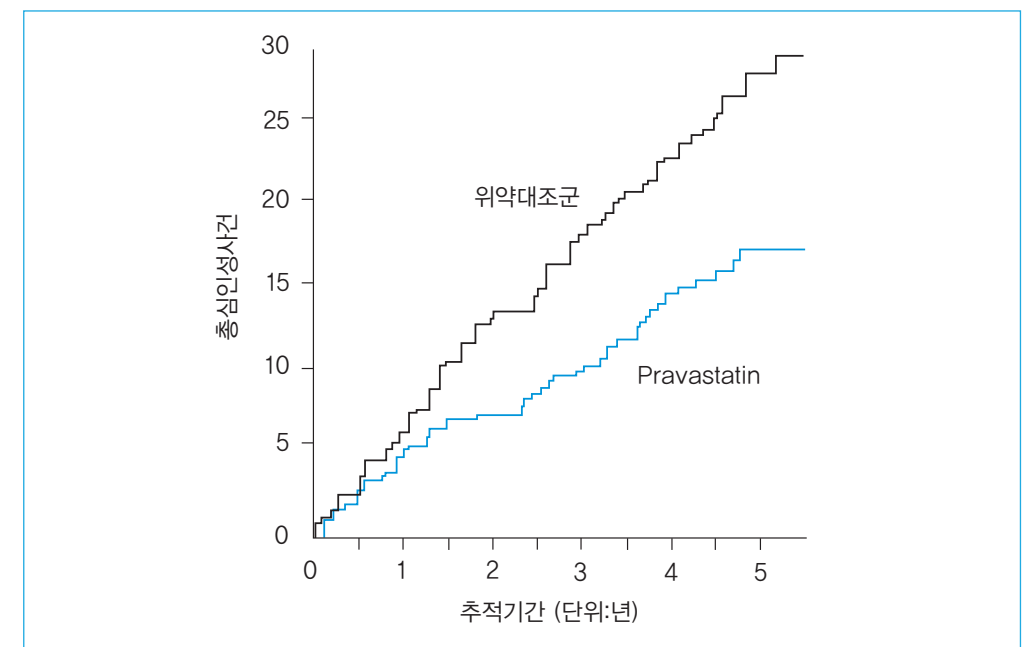


그림 1 스타틴의 여성에서의 총 심인성사건 감소 효과

또한 여성의 경우에는 심혈관질환에 의한 사망률을 atorvastatin 80 mg의 사용이 감소시켰으나 남성의 경우에는 심혈관질환에 의한 사망률을 감소시키지 못하였다.³ Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA study)에서의 여성에 대한 분석에서 비록 통계적으로 유의하지는 않았으나 pravastatin을 복용한 군에서 심혈관사건을 26-37% 감소시켜 남성에서의 결과와 차이가 없었으며 특히 60세 이상인 고령의 여성에서는 pravastatin의 사용이 관상동맥질환 및 관상동맥질환과 뇌졸중의 합이 발생하는 위험도를 유의하게 낮추어 주었다.⁴ 스타틴의 심혈관질환의 1차 예방에 대한 유용성에 대한 메타분석에 의하면 스타틴의 사용은 관상동맥질환의 예방에는 도움이 되었으나 총 사망률을 감소시키는 효과는 입증할 수가 없었다(그림 2).⁵

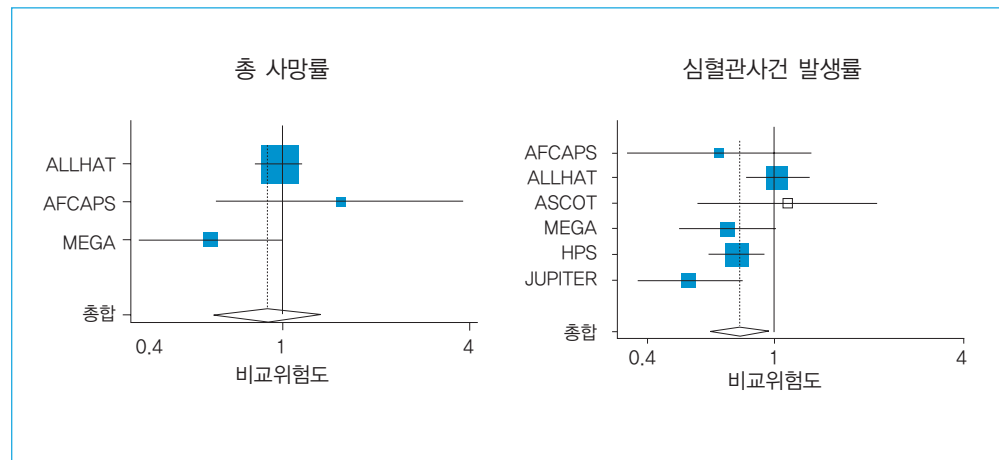


그림 2 스타틴의 여성에서의 1차 예방에 대한 메타분석

최근에 발표된 Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) 에서 여성은 대상자의 약 40%였는데 rosuvastatin은 CRP가 증가되고 LDL-C이 증가되지 않은 이들에게서 남성과 비슷한 정도로 심장혈관 사건을 감소시켰다(표 1).⁶

지금까지 발표된 여성에서의 스타틴의 심혈관질환에 대한 1차예방 효과에 관한 메타분석 연구결과를 보면 대상에 포함된 13,154명의 여성에서 심혈관 사건의 발생률을 유의하게 감소하였으나 (상대적 위험률 0.78, 95% 신뢰구간 0.46-0.96, $p=0.02$) 총 사망률은 스타틴을 사용하는 것이 효과를 보이지 못했다(표 2, 3).⁵

3. 결론

위의 연구들에서 볼 때 스타틴은 여성에서도 안전하고 효과적으로 사용할 수 있는 약제이다. 특히

표 1 CRP가 증가된 여성에서의 rosuvastatin의 1차 예방 효과

	Rosuvastatin 여성 (총 3,426명)		위약 여성 (총 3,375명)		HR (95% CI)	P	P for Heterogeneity
	n	Rate per 100 Person-y	n	Rate per 100 Person-y			
일차목표	39	0.56	70	1.04	0.54 (0.37-0.80)	0.002	0.8
사망에 이르지 않은 심근경색	8	0.12	14	0.21	0.56 (0.24-1.33)	0.18	0.24
모든 심근경색	10	0.14	18	0.27	0.54 (0.25-1.18)	0.11	0.6
사망에 이르지 않은 뇌혈관질환	18	0.26	21	0.31	0.84 (0.45-1.58)	0.59	0.04
모든 뇌혈관질환	18	0.26	23	0.34	0.77 (0.42-1.42)	0.4	0.09
관상동맥재개통	8	0.12	29	0.43	0.27 (0.12-0.51)	0.0003	0.04
관상동맥재개통 혹은 불안정성 협심증에 의한 입원	8	0.12	33	0.49	0.24 (0.11-0.51)	<0.0001	0.01
심근경색, 뇌혈관질환 혹은 심혈관성 원인에 의한 것으로 확인된 사망	36	0.52	48	0.71	0.73 (0.48-1.13)	0.16	0.06
정맥에서 유래한 혈전색전증	12	0.17	16	0.24	0.74 (0.35-1.55)	0.42	0.43
사망일이 알려진 사망	57	0.78	69	0.95	0.81 (0.57-1.16)	0.25	0.99
총 사망	60	0.82	77	1.07	0.77 (0.55-1.06)	0.12	0.74

(Circulation 2010;121:1069-1077)

이전부터 행해진 연구들에서 스타틴의 심혈관질환에의 2차 예방 효과는 여성에서도 남성과 마찬가지로 명확함을 알 수 있으나 1차 예방에 대한 효과는 최근까지 상대적으로 증거가 부족하였다. 그러나 최근 발표된 JUPITER 연구에서 여성에서도 CRP가 증가한 경우 비록 LDL-C이 증가하지 않았더라도 rosuvastatin을 복용하면 심장혈관질환이 감소하는 것을 볼 때 1차 예방에의 효과도 있는 것으로 보이니 이에 대해서는 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다.

노인

1. 서론

심혈관계 질환은 고령에서 흔한 질환으로 약 80%의 심인성 사망은 65세 이상의 연령에서 발생한다. 심인성 사망에 기여하는 가장 중요한 질환은 허혈성 심질환으로 모든 연령군에서 고콜레스테롤혈증이 주요한 위험요소이며 고연령에서 그 역할이 더욱 두드러진다.⁷ 그러나 스타틴을 사용한 많은 대규모 무작위 연구에서 고령은 그 대상에서 제외되어 상대적으로 증거가 부족하다. 여기에서는 스타틴을 사용한 이전 연구 중 고령인 이들을 대상으로 하였거나 그 외 대규모 연구 중 고령인 이들이 포함된 연구에 대해서 정리해 보고자 한다.

2. 본론

1994년 발표된 Law 등의 메타 연구에서 관상동맥 환자에서 혈중 총 콜레스테롤 농도를 10% 감소

표 2 여성에서의 스타틴의 심혈관계질환의 1차예방에 대한 연구들의 특성

	AFCAPS/ TEXCAPS	ALLHAT	ASCOT-LLA	MEGA	HPS	JUPITER
Year of study (funding)	1990-2001 (Merck and Co)	1994-2002a (Pfizer Corp)	2001 (Pfizer Corp)	1994-2004 (Japanese Ministry of Health and Sanyo Co)	1997-2004 (UK Medical Research Council, British Heart Foundation, Merck and Co)	2003-2008 (AstraZeneca)
Sites	2 (United States)	513 (United States)	718 (Europe)	924 (Japan)	1 (United Kingdom)	1315 (26 countries)
Women/total (%)	997-6605 (15)	5051-10,355 (49)	1942-10,305 (19)	5356-7832 (69)	1816-5963 (30)	6801-17,802 (38)
No. with prior CHD	0	14	0	0	0	0
Mean age, y (range)	63	64b	63b (40-79)	58,4	64b	NA
Baseline lipids or entry criteria	Total: 180-264 (230) mg/dL LDL-C: 130-190 (160)	LDL-C: 100-189 (149)	Total: 204 mg/dL LDL-C: 127	Total: 242 mg/dL LDL-C: 156	Total: 224 mg/dL LDL-C: 131	LDL-C (130)
Treatment (dose)	Lovastatin (20-40 mg)	Pravastatin (40 mg)	Atorvastatin (10 mg)	Pravastatin (10-20 mg)	Simvastatin (40 mg)	Rosuvastatin (20 mg)
Concomitant therapy	Diet and HRT (54%)	Antihyper-tensives	Antihyper-tensives	Antihyper-tensives	Antihyper-tensives	Aspirin (15%)
Median follow-up, y	5.2	4.8	3.3	5.3	5	1.9
Outcomes	First MACE (fatal or nonfatal MI), unstable angina, sudden cardiac death	Total mortality, CHD events, CHD mortality	CHD events ^d	CHD events	CHD events	Nonfatal MI, nonfatal stroke, admission for unstable angina, arterial revascularization, cardiovascular death

Abbreviations: AFCAPS/TEXCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT-LLA, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; Lipid Lowering Arm; CHD, coronary heart disease; HRT, hormone replacement therapy; HPS, Heart Protection Study; JUPITER, Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MACE, major adverse cardiac events; MI, myocardial infarction; MEGA, Primary Prevention of Cardiovascular Disease With Pravastatin in Japan. aNot available. bAverage of the age range given. cTotal = total cholesterol. dDefined as CHD mortality, nonfatal MI, unstable angina, or sudden cardiac death.

표 3 여성에서의 스타틴의 심혈관계 질환의 1차예방에 대한 연구들의 결과

Consortium	Intervention		Control		RR	95% CI	P Value	P Value for Heterogeneity
	Events	At Risk	Events	At Risk				
All-cause mortality								
ALLHAT	NR ^a	2511	NR	2540	0.98	(0.83-1.17)		
AFCAPS	11	499	7	498	1.53	(0.62-3.81)		
MEGA	22	2638	39	2718	0.59	(0.35-0.998)		
Total ^f	UC ^b	5648	UC	5756	0.90	(0.60-1.35)	.61	.11
CHD events ^d								
AFCAPS	14	499	21	498	0.67	(0.34-1.31)		
ALLHAT	NR	2511	NR	2540	1.02	(0.81-1.28)		
ASCOT	19	979	17	963	1.10	(0.57-2.12)		
MEGA	NR	2638	NR	2718	0.71	(0.44-1.14)		
HPS	130	914	168	902	0.76	(0.62-0.94)		
JUPITER	NR	3426	NR	3375	0.54	(0.37-0.80)		
Total	UC	10,967	UC	10,996	0.78	(0.64-0.96)	.02	.07
Cancer incidence								
AFCAPS	32	499	28	498	1.14	(0.67, 1.97)		
MEGA	10	2638	19	2718	0.55	(0.26, 1.19)		
Total	42	3137	47	3216	0.83	(0.41, 1.69)	.61	.13

*Abbreviations: AFCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; ALLHAT, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ASCOT, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; CI, confidence interval; HPS, Heart Protection Study; JUPITER, Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; MEGA, Primary Prevention of Cardiovascular Disease With Pravastatin in Japan; RR, risk ratio. ^aNR=not reported. ^bUC=unable to calculate. ^cWhen number of events is not reported, summary RRs are calculated using reported RRs and CIs from each study. ^dCoronary heart disease (CHD) events included all possible events, including myocardial infarction, unstable angina, stroke, revascularization, CHD mortality, and cerebrovascular disease.

시키면 심인성 사망이 70세 이상에서는 20%, 80세 이상에서는 18%가 감소되었다.⁸ 그러나 Heart Protection Study (HPS), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 및 Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE) 등이 발표되기 전까지는 대규모 무작위 연구에 의한 고령 환자에서의 스타틴의 효능에 대한 증거는 매우 부족한 상황이었다.

관상동맥질환을 가진 전체 대상자 4,444명 중 60-70세의 환자는 52%였던 4S 연구에서는 심바스타틴을 사용한 군에서 5.4년간의 추적 검사 기간에 심혈관 사건은 29%, 전체 사망률은 27%가 감소하였다.¹ HPS연구는 관상동맥에 죽상경화증이 증명되었거나 관상동맥 질환에 준하는 위험요소를 가진 20,536명을 대상으로 시행하였는데 이 중 10,697명은 65세 이상이었고 5,806명은 70세 이상이었다. 이러한 환자들에서 simvastatin 40 mg의 유용성을 위약과 비교하였는데 총 5년간의 추적 관찰 기간 동안 젊은 대상자들과 마찬가지로 고연령군에서도 simvastatin의 사용은 심혈관 사건을 감소시키는데 유용하였으며 특히 75세에서 80세 사이의 대상자에서 스타틴을 사용한 경우 혈관사건이 유의하게 감소함이 관찰되었다(23.1% vs. 32.3%, p=0.0002).⁹ 같은 해에 발표된 PROSPER연구는 혈관질환이 있거나 발생가능성이 높은 70-82세의 고령자들을 대상으로 pravastatin 40 mg을 사용

하여 관상동맥질환에 의한 사망, 심근경색, 뇌졸중의 유용성을 연구하였다. 총 5,804명의 환자를 대상으로 시행되었는데 이 연구에서 주목할 점은 대상자 중 여성이 52%를 차지하여 다른 연구에 비해 상대적으로 여성이 많이 포함되었다는 것이다. 평균 3.2년을 추적관찰하였는데 관상동맥 질환에 의한 사망 및 관상동맥 질환 혹은 사망에 이르지 않은 심근경색이 pravastatin을 사용한 군에서 유의하게 감소하였다. 또한 관상동맥질환에 의한 사망, 사망에 이르지 않은 심근경색, 사망 혹은 사망에 이르지 않은 뇌졸중의 빈도의 총합 역시 pravastatin을 사용한 경우에 통계적으로 유의하게 감소하였다. 다만 일과성 허혈성 발작 (transient ischemic attack)에의 pravastatin의 유용성은 중립적인 결과를 보였으며 뇌졸중의 빈도의 감소에 pravastatin의 사용은 영향을 주지 못하였다. 위에 언급한 pravastatin의 심혈관 사건 감소에 대한 유용성은 기저 LDL-C의 수치와 관계가 없었으나 HDL-C이 낮은 환자에서 큰 효과를 보였다.¹⁰

위의 두 연구에서 70세 이상의 대상자의 숫자에는 큰 차이가 없었으나 스타틴 치료는 PROSPER보다 HPS 연구에서 심혈관 사건의 감소에 더 효과가 있는 것으로 보고되었으며 (HPS연구 24% vs. PROSPER연구 13%) 특히 뇌졸중의 경우에 있어 simvastatin은 통계적으로 유의하게 발생 빈도를 감소시켰으나 pravastatin은 그 유용성을 입증하지 못하였다.

Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE) 연구는 고용량인 atorvastatin 80 mg과 상용량인 pravastatin 40 mg을 사용하여 48시간 생활 심전도에서 심전도의 허혈성 변화를 보이는 65세 이상의 893명을 대상으로 스타틴의 유용성을 평가한 연구이다. 3개월 및 12개월에 시행한 추적 검사에서 양군에서 모두 허혈성 사건의 빈도는 감소하였다. 다만 고용량 atorvastatin을 사용한 군에서 심혈관 사건 및 전체 사망률이 감소하는 경향을 보이긴 하였으나 통계적으로 유의한 결과는 얻지 못하였다.¹¹ 안정성 관상동맥 질환을 가진 이들에게 atorvastatin 80 mg 및 10 mg을 사용하여 시행한 Treating to New Targets (TNT) 연구에서는 전체 대상자의 38%인 3,809명이 65-75세인 고령자였다. 연구의 1차 목표는 심인성 사망, 심근경색, 급성심정지 및 뇌졸중을 포함한 심혈관 사건이었다. 심혈관 사건은 고연령을 대상으로 분석한 결과 고용량의 atorvastatin을 사용한 군에서 저용량을 사용한 경우에 비해 상대위험도가 19% 감소하여 통계적으로 유의한 결과를 보였으며 이러한 효과는 고용량의 스타틴을 사용할 경우에 신경학적 사건이나 심부전에 의한 입원이 감소하여서 관찰되는 것으로 보고되었다.¹² 2008년 Afialo 등이 이전에 발표된 9개의 연구를 메타 분석한 결과에 따르면 65세에서 82세에 이르는 관상동맥질환이 있는 고령자에서 스타틴의 사용은 전체 사망률, 심혈관성 사망률, 사망에 이르지 않은 심근경색, 혈관재개통 및 뇌졸중을 각각 22%, 30%, 26%, 30%, 25%씩 감소시킨다고 하였다(그림 3).¹³

위의 여러 연구에서와 같이 위험요인을 많이 가진 고연령군 환자일수록 스타틴의 유용성은 더욱 뛰어나다. 하지만 고연령군일수록 상대적으로 예방적 목적의 스타틴 사용 비율이 젊은 환자에 비해 낮으며 이러한 현상은 환자의 나이가 증가할수록 더욱 현저하게 나타났다. 이에 대한 이유로는 임상 의사들이 고령환자에게 있어 부작용 및 비용대비 효과의 측면, 환자의 순응도 등에 대한 확신이 없기 때문으로 생각된다.¹⁴

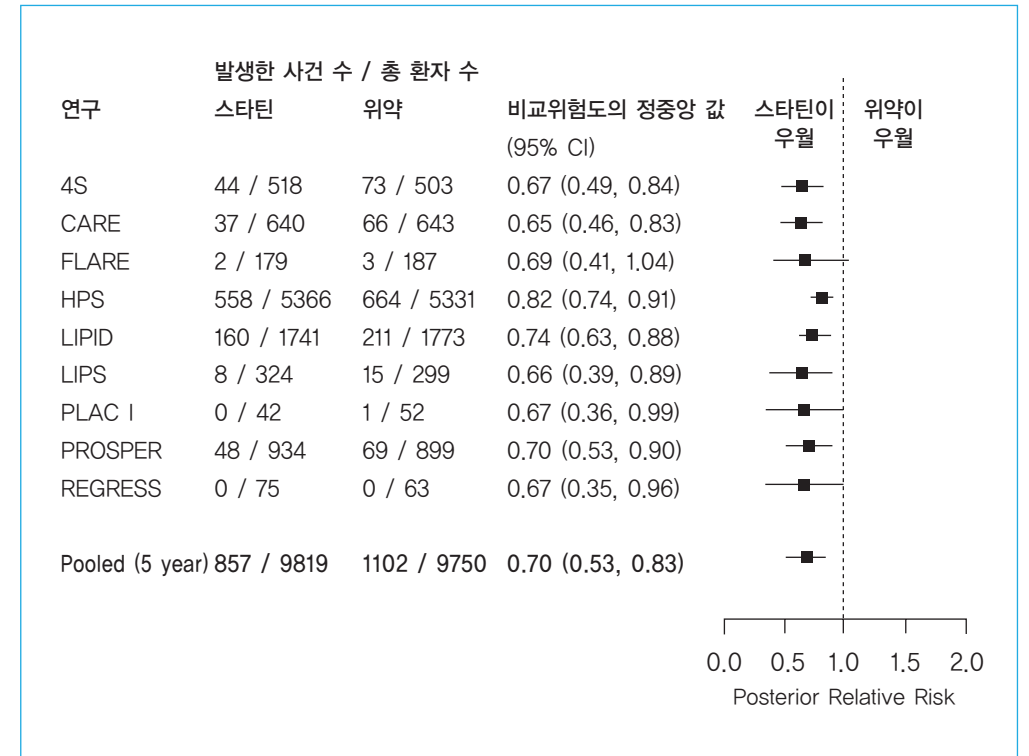


그림 3 노인에서의 스타틴의 심혈관 질환 이차예방 효과

TNT 연구에서 고령 환자에서의 스타틴 사용에 의한 부작용에 대하여 연구된 바에 따르면 전체 부작용은 고용량 atorvastatin에서 8.3%가 발생하여 저용량 atorvastatin의 5.2%에 비해 높게 나타났다. Aminotransferase이 3배 이상 증가하여 4일 이상 지속된 경우는 고용량 및 저용량 atorvastatin에서 각각 1.3%와 0.1%로 역시 고용량 atorvastatin군에서 높게 나타났으나 10배 이상 증가한 경우는 양군에서 모두 보이지 않았다.¹² PROSPER 연구에서 중도 탈락한 이는 pravastatin 군에서 107명, 위약군에서 116명으로 양군간에 차이가 없었으며 creatine kinase가 10배 이상 증가한 횡문근융해는 양군에서 모두 발견되지 않았다. 다만 4년간의 추적검사에서 pravastatin을 사용한 군에서 악성종양의 빈도가 증가되었다. 스타틴과 악성종양의 발생간의 상관관계는 다른 스타틴을 사용한 연구에서는 아직 확립되지 않았다.¹⁰

3. 결론

여러 연구들에서 발표된 바와 같이 스타틴은 고령의 환자에서도 적응증이 되는 이에게는 적극적으로 사용을 하여야 한다. 또한 고연령군에서의 스타틴 사용은 상대적으로 젊은 연령과 동등하게 혹은 더 우월한 효과를 보인다는 것이 현재까지의 여러 연구에서 시사해 주는 바라고 할 수 있겠다.

KEY MESSAGES

1. 여성에서 스타틴은 심혈관질환의 1차 및 2차 예방을 위해서 안전하게 사용할 수 있는 약제이다.
2. 고령의 환자에서 스타틴은 젊은 연령과 마찬가지로 혹은 더 우월하게 심혈관질환을 예방하는 효과가 있으므로 적응증이 되는 경우에 적극적으로 사용하여야 한다.

REFERENCES

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The scandinavian simvastatin survival study (4s). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Walsh JM, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243-52.
3. Wenger NK, Lewis SJ, Welty FK, et al. Beneficial effects of aggressive low-density lipoprotein cholesterol lowering in women with stable coronary heart disease in the treating to new targets (tnt) study. *Heart* 2008;94:434-9.
4. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: Analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult japanese (mega study). *Circulation* 2008;117:494-502.
5. Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR. Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: A systematic review and meta-analysis. *Prev Cardiol* 2010;13:84-90.
6. Mora S, Glynn RJ, Hsia J, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular events in women with elevated high-sensitivity c-reactive protein or dyslipidemia: Results from the justification for the use of statins in prevention: An intervention trial evaluating rosuvastatin (jupiter) and meta-analysis of women from primary prevention trials. *Circulation* 2010;121:1069-77.
7. Kowalski J, Barylski M, Banach M, Grycewicz J, Irzmanski R, Pawlicki L. Neutrophil superoxide anion generation during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006;48:143-7.
8. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.
9. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (prosper): A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
11. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: Results of the study assessing goals in the elderly (sage). *Circulation* 2007;115:700-7.
12. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
13. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: A hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
14. Cournot M, Cambou JP, Quentzel S, et al. Key factors associated with the under-prescription of statins in elderly coronary heart disease patients: Results from the eliage and elicoeur surveys. *Int J Cardiol* 2006;111:12-18.

소아 및 청소년에서의 스타틴 치료

서울대병원 소아청소년과 김기범 교수
서울대병원 소아청소년과 노정일 교수

소아 및 청소년에서의 스타틴 치료

서론

심혈관계 질환이 성인에서 가장 흔한 질환으로 사망의 주요 원인이 되고 있는 것은 주지의 사실이다. 심혈관계 질환을 일으킬 수 있는 강력한 위험 인자들은 고농도의 혈중 LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol), 저 농도의 혈중 HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol), 고혈압, 제 1, 2형 당뇨병, 흡연 및 비만으로 알려져 있다. 심혈관계 질환을 유발할 수 있는 상기 위험 인자들은 주로 성인기에 존재하지만, 여러 연구들에서 동맥 경화성 심혈관계 질환이 어린 소아에서부터 시작되어 이후 성인기까지 진행되는 것으로 알려지고 있다.^{2,3}

최근 한국 사회의 급격한 경제 발전과 맥을 같이하는 서구화된 생활 습관 및 식이는 소아 비만의 유병률을 높이고 있다. 이로 인해 고지혈증을 포함한 심혈관계 질환의 위험 요인이 소아 및 청소년에서 증가하고 있고 이는 성인 비만으로 이어져 고혈압, 협심증, 당뇨병과 같은 심혈관계 질환이 더 이른 나이에 발생하기 때문에 이에 대한 대책 마련 및 치료가 필요하다. 본 장에서는 소아 및 청소년 시기에 상기 위험 요인들 중 하나인 고지혈증의 치료가 필요한 상황을 정리하고 치료 약제로 사용될 수 있는 스타틴 치료의 소아 및 청소년에서의 효과와 안전성에 대하여 기술하고자 한다.

본론

1. 소아 및 청소년에서 고지혈증 치료의 필요성 및 적응증

지난 수 세기 동안의 연구들을 통하여 소아기부터 동맥 경화증이 발생하기 시작하고 반면에 고 콜레스테롤 혈증의 치료는 심혈관계 질환의 위험을 줄일 수 있다는 사실이 밝혀져 왔다. 이러한 사실은 소아 및 청소년에서의 심혈관계 위험 요인을 연구한 대규모 장기 연구들에 의해서 확인할 수 있다. 그 중 하나인 Muscartine 연구에 따르면 표준치에서 90 퍼센타일 이상의 총 콜레스테롤을 보인 학동기 소아의 75% 에서 20대 초반에 총 콜레스테롤 수치가 200 mg/dL 를 초과한 것이 밝혀졌고⁴, 또한 Bogalusa 심장 연구에서도 고 콜레스테롤 혈증을 보인 소아의 약 70% 이상이 젊은 성인기에도

고 콜레스테롤 혈증이 지속되는 것이 발견되었다.⁵ 소아 비만의 증가는 이러한 현상을 더욱 가속화할 수 있으며 실제 미국에서는 최근 25년간 소아 비만의 유병률이 그 전에 비해 3배 정도 증가한 것으로 조사되고 있다.⁶ 국내에서도 질병관리본부와 대한소아과학회 주관으로 조사한 한국 소아청소년 신체 발육 및 비만 유병률 추이에서 1997년 발표된 자료에 비해 2008년 발표된 자료에서 비만이 전체 연령에서 1.7배 증가되었으며, 특히 이러한 비만 유병률은 초등학교 이후부터 증가하여 고등학교 연령대까지 2배 정도씩 증가되는 양상을 확인할 수 있었다.⁷ 이러한 측면에서 성인기에 심혈관 질환이 발생할 위험이 있는 진행성 동맥 경화증을 가진 소아 및 청소년을 조기에 찾아낼 수 있는 검색 프로그램이 필요하다. 현재 비침습적으로 소아 및 청소년에서 사용할 수 있는 진단적 도구로 제시되는 것들은 성인에서 이미 활발히 사용하고 있는 초음파를 이용한 경동맥 내막-중막 두께 측정, 맥박파 전파 속도 (pulse wave velocity) 를 이용한 대동맥 경직도 (arterial stiffness) 측정, 그리고 상완 동맥의 혈류매개 혈관확장 반응 (flow-mediated dilatation) 을 평가하는 것이다.⁸

하지만, 이러한 방법을 이용한 비 침습적인 진단적 도구는 아직까지 소아 및 청소년에서 정확히 제시되는 정상치가 있지 않아 임상적인 적용이 용이하지 않다. 따라서, 대부분 임상가들은 조기에 동맥 경화증의 진행을 감지하기 위해 혈중 콜레스테롤 농도를 표지자로 사용하고 있다. 특히, 고 콜레스테롤 혈증이나 조기에 심혈관계 질환에 이환된 가족력 (55세 이전의 남자, 65세 이전의 여자)을 가진 소아 및 청소년의 경우는 만 2세부터 공복 시 LDL-C의 혈중 농도를 측정하는 것이 권장되고, 정상적인 농도를 보인다면 이후 3-5년 마다 정기적인 검사를 시행할 것이 권장된다. 또한 가족력이 불분명하거나 다른 심혈관 질환의 위험 인자가 있는 경우 (체질량지수 85 퍼센타일 이상 95 퍼센타일 미만의 과체중, 체질량 지수 95 퍼센타일 이상의 비만, 혈압 95 퍼센타일 이상의 고혈압, 흡연 내지 당뇨병) 역시 공복시 혈중 지질 농도를 측정하여야 한다.⁹ 미국의 국립 콜레스테롤 교육 프로그램에서 제시하고 있는 비정상적인 지질 및 지질단백질의 결정점 (cut-off points) 은 표 1과 같으며 만 2세부터

표 1 소아 및 청소년에서 총 콜레스테롤과 저밀도 지질단백질의 결정점

	Percentile	총 콜레스테롤, mg/dL	저밀도 지질단백질, mg/dL
허용 (Acceptable)	<75 ^h	<170	<110
경계 (Borderline)	75 ^h -95 ^h	170-190	110-129
상승 (Elevated)	>95 ^h	>190	>130

(Pediatrics. 2008;122:198-208)

18세까지는 이같은 기준을 따를 수 있겠다.¹⁰

미국 심장협회에서는 이를 보충하여 중성지방과 HDL-C 농도의 소아 및 청소년에서의 비정상 기준을 제시하였다. 중성지방의 농도가 150 mg/dL 를 초과하거나 HDL-C의 농도가 35 mg/dL 미만인 경우를 비정상적으로 제시하였다.¹¹

위험 요인을 가진 환자에서 약물 치료가 필요한 LDL-C 농도에 대하여 2008년 미국 소아과학회에서 발간한 소아기 콜레스테롤 치료 지침에서 제시하는 기준은 표 2와 같다.⁹

표 2 만 10세 이상의 소아 및 청소년에서 약물 치료의 적응이 되는 저밀도 지질단백질 농도

환자 특성	권장되는 결정점 (Cut-off points)
심혈관계 질환 위험 요인이 없는 경우	식이치료에도 LDL-C 농도가 190 mg/dL 초과
심혈관계 질환 위험 요인이 있는 경우 : 비만, 고혈압, 흡연, 심혈관 질환 가족력	식이치료에도 LDL-C 농도가 160 mg/dL 초과
소아 당뇨병에 이환된 경우	LDL-C 농도가 130 mg/dL 이상인 경우 고려

(Pediatrics, 2008;122:198-208)

2. 소아 및 청소년에서 스타틴 치료의 효과와 안전성

소아 및 청소년에서 스타틴 치료에 대한 임상 연구는 많지 않은 편으로 치료의 경험과 이를 통한 효과 및 안전성에 대한 데이터는 1990년대 이후 이루어진 가족성 고 콜레스테롤 혈증을 가진 환자를 대상으로 한 연구들을 통하여 가지게 되었다.^{9, 12} 대부분 연구 기간이 2년 이내의 단기간 연구였지만, 소아 및 청소년에서도 스타틴 치료가 안전한 것으로 보고되고 있고, 혈중 콜레스테롤 농도를 23-40% 정도 낮추는 데 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 소아 및 청소년에서 스타틴 치료의 효과를 논하는 데 있어 심혈관 질환의 발생과 이를 통한 사망은 매우 드물기 때문에 치료 효과의 판정은 대개 경동맥 내막-중막 두께나 혈중 LDL-C 농도의 변화에 따라 이루어질 수 있다.¹² 몇몇 연구를 살펴보면, McCrindle 등¹³은 10세에서 17세의 가족성 고 콜레스테롤 혈증 내지 심한 고 콜레스테롤 혈증을 가진 환자 187명을 대상으로 26주간 atorvastatin 10 내지 20 mg 을 위약과 함께 무작위 배정하였다. 26 주간의 약물 투여 뒤 위약 투여군에 비해 atorvastatin 투여군에서 LDL-C 농도는 의미 있게 감소하였고 HDL-C 농도는 의미 있게 증가하였다. de Jongh 등¹⁴은 9세에서 18세의 가족성 고 콜레스테롤 혈증 환자 50명과 대조 군을 대상으로 simvastatin 40 mg 을 위약과 함께 28주간 투여하는 무작위 배정 연구를 시행하였다. 치료 효과로 상완 동맥의 혈류매개 혈관확장 반응 정도를 평가하였고, 환자군에서 simvastatin 투여 후에 내피세포 기능이 의미 있게 호전되는 것을 확인할 수 있었다. Wiegman 등¹⁵은 8세에서 18세의 가족성 고 콜레스테롤 혈증 환자 214명을 대상으로 pravastatin 20 내지 40 mg 을 위약과 함께 무작위 배정하였고 평균 2년여 간 투여 뒤 경동맥 내막-중막 두께의 변화를 측정하였다. 연구 결과 pravastatin을 투여한 환자군은 내막-중막 두께가 감소하는 경향을 보였지만 위약을 투여한 환자군은 내막-중막 두께가 증가하는 경향을 보이는 것을 확인할 수 있었다. 위 세 연구는 스타틴이 소아 및 청소년에서도 혈중 LDL-C 농도를 낮추어 줄 뿐만 아니라 조기에 약물 치료를 시행할 시 동맥 경화증의 진행 과정을 역전시킬 수 있다는 것을 보여준다. 또한, 위 연구들은 사춘기 전 연령인 8세 이후부터 스타틴을 투여하여 연구를 진행하여 안전성도 입증함으로써 2008년 미국 소아과 학회에서 발간한 소아기 콜레스테롤 치료 지침에서 이전 1997년의 지침에서의 10세 이후 약물 치료의 지침을 8세 이후 약물 치료로 바꾸게 되는 계기를 만들어주었고, 스타틴을 일차적인 고지혈증 치료 약제로 인정하게 해주었다. 현재 미국 식품의약품안전청에서도 pravastatin의 경우 만 8세 이상 가족성 고 콜레스테롤 혈증을 가진 환자에서의 투약을 공식적으로 인정하고 있

다.⁹

현재까지 이루어진 소아 및 청소년을 대상으로 한 임상 연구에서 심근경색, 횡문근융해, 사망 등이 보고된 바는 없었고, 사춘기 가속화나 성장의 저해 역시 보고된 바가 없다. 다만, 대부분의 연구 기간이 평균 2년 정도의 단기간 연구였기 때문에 장기간 투여 시 부작용에 대한 데이터는 밝혀져 있지 않다. 향후 스타틴을 소아 및 청소년에서 보다 효과적, 안정적으로 투여하려면 장기간 동안의 무작위 배정 연구를 통하여 장기적인 효과와 안전성에 대한 데이터가 더 확보되어야 할 것이다.

결론

동맥 경화성 심혈관계 질환은 어린 소아 시기에 시작되어 이후 성인기까지 진행되는 것으로 알려져 있다. 그동안의 소아 및 청소년에서의 스타틴 치료의 경험은 스타틴이 혈중 LDL-C 농도를 낮추어 줄 뿐만 아니라 조기 투여 시 동맥 경화증의 진행을 역전시킬 수 있다는 것을 보여주었고 횡문근 융해나 간 기능 이상 등의 합병증도 보고되지 않고 있다. 다만, 대부분의 연구 기간이 단기간이었기 때문에 장기간 투여시 효과 및 부작용에 대한 데이터는 밝혀져 있지 않다. 보다 효과적이고 안전하게 소아 및 청소년에게 스타틴을 투여하기 위하여 장기간 동안의 무작위 배정 연구가 필요하기는 하지만, 현재까지의 연구를 종합해 보았을 때 스타틴은 소아 및 청소년 시기에도 고 콜레스테롤 혈증을 가진 환자에서 별다른 부작용 없이 효과적으로 동맥 경화증의 진행을 억제할 수 있을 것으로 보인다.

KEY MESSAGES

1. 동맥 경화성 심혈관계 질환은 어린 소아 시기에 시작되어 이후 성인기까지 진행되는 것으로 알려져 있고, 최근 소아 비만의 증가는 이러한 현상을 더욱 가속화하고 있다.
2. 소아 및 청소년에서의 스타틴 치료에 대한 임상 연구는 부족한 편이지만, 현재까지의 연구 결과 스타틴이 혈중 LDL-C 농도를 낮추어 줄 뿐만 아니라 조기 투여시 동맥경화증의 진행을 역전시킬 수 있음을 보여준다.
3. 스타틴은 소아 및 청소년 시기에도 고 콜레스테롤 혈증을 가진 환자에게 투여시 별다른 부작용 없이 효과적으로 동맥경화증의 진행을 억제할 수 있다.

REFERENCES

- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med.* 1986;314:488-500
- Newman WP, 3rd, Freedman DS, Voors AW, et al. Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The bogalusa heart study. *N Engl J Med.* 1986;314:138-144
- Webber LS, Osganian V, Luepker RV, et al. Cardiovascular risk factors among third grade children in four regions of the united states. The catch study. Child and adolescent trial for cardiovascular health. *Am J Epidemiol.* 1995;141:428-439
- Lauer RM, Lee J, Clarke WR. Factors affecting the relationship between childhood and adult cholesterol levels: The muscatine study. *Pediatrics.* 1988;82:309-318
- Webber LS, Srinivasan SR, Wattigney WA, et al. Tracking of serum lipids and lipoproteins from childhood to adulthood. The bogalusa heart study. *Am J Epidemiol.* 1991;133:884-899
- de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins--the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med.* 2008;359:1309-1312
- Kang SK, Kim SD, Lee JS. Prevalence rates and risk factors of overweight and obesity in children and adolescents -using korean national health and nutrition examination survey 2005 data- *Korean J Epidemiol.* 2008;30:188-197
- Urbina EM, Williams RV, Alpert BS, et al. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: Recommendations for standard assessment for clinical research: A scientific statement from the american heart association. *Hypertension.* 2009;54:919-950
- Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122:198-208
- Screening for lipid disorders in children: Us preventive services task force recommendation statement. *Pediatrics.* 2007;120:e215-219
- Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, et al. American heart association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *J Pediatr.* 2003;142:368-372
- Vuorio A, Kuoppala J, Kovanen PT, et al. Statins for children with familial hypercholesterolemia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD006401
- McCordle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:74-80
- de Jongh S, Lilien MR, op't Roodt J, et al. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2117-2121
- Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-337

스타틴 치료의 인종적 차이

가톨릭의대 순환기내과 박찬석 교수

스타틴 치료의 인종적 차이

서론

스타틴은 많은 연구에서 심혈관질환의 예방에 도움이 된다는 사실이 입증되었다. 그러나 현재까지의 연구 중 많은 연구가 구미에서 진행되어 다른 지역에 주로 거주하는 인구집단이나 미국의 경우에도 상대적인 소수 집단인 아프리카계 흑인이나 중남미계 주민들에 대한 연구는 상대적으로 드물다. 동양에서도 대부분의 무작위연구는 일본을 중심으로 시행되어 우리나라나 다른 아시아 국가에서 거주하는 사람들에 대한 스타틴의 유용성에 관한 연구는 드문 실정이다. 본 장에서는 동양인을 대상으로 스타틴을 사용하여 아시아 특히 일본에서 시행된 연구들에 대해서 알아보고 간략하게 미국에서 흑인 및 남아메리카계 주민들을 대상으로 행하여진 연구에 대해서 기술하고자 한다.

본론

1. 동양인

많은 경우에서 동양인 환자들은 서양인에 비해 상대적으로 적은 용량의 약제에도 반응을 보여 서구에 비해서 특히 일본의 경우에는 스타틴을 포함한 여러 약물의 권장용량이 낮게 되어 있다. 같은 용량을 투여한 경우에 동양인의 경우에는 서양인에 비해서 스타틴의 혈중농도가 높다는 사실이 약물 역동학적 연구를 통해서 보고되었으나 이러한 경우에도 동양인에서 스타틴에 의한 부작용은 서양인과 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 이러한 동양인과 서양인에서의 스타틴 반응의 차이는 스타틴의 대사에 관여하는 간효소나 약물전달체의 유전적 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 또한 동양인은 서양인에 비해서 상대적으로 관상동맥질환의 빈도는 낮으나 뇌혈관질환의 빈도는 높은 것으로 알려져 있다.¹ 동양인으로 스타틴을 복용하는 고지혈증 환자를 대상으로 한 코호트 연구로 1990년대에 일본에서 진행된 Japan Lipid Intervention Trial (J-LIT)는 총 46,400명의 환자를 대상으로 6년간 진행되었다. 총 대상자 중 여성은 67%이었고 4,599명이 관상동맥질환의 과거력이 있었으며 개방표지적으로(open-labeled) 하루 simvastatin을 5-10 mg 복용하였다. 이는 코호트 연구로

simvastatin에 의한 관상동맥 질환의 감소를 평가할 수는 없었으나 남성, 당뇨병, 고혈압, 65세 이상의 고령, 흡연, 관상동맥질환의 과거력 등이 관상동맥 질환의 위험인자임을 보여 주었다. simvastatin을 복용한 경우 LDL-C의 감소는 27%였으며 simvastatin의 부작용은 3.2%였고 횡문근 용해는 관찰되지 않았다. 이는 소량의 스타틴을 복용한 동양인에게서 안전하게 LDL-C의 감소효과를 기대할 수 있는 소견이라 하겠다.²

The Pravastatin Anti-atherosclerosis Trial in the Elderly (PATE) 연구는 60세 이상인 이들을 대상으로 시행한 스타틴을 이용한 최초의 대규모 전향적 무작위 연구로 665명의 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 하였다. 관상동맥의 과거력에 관계없이 이들을 각각 하루 5 mg을 복용하는 저용량군과 10-20 mg을 복용하는 표준용량 두 군으로 나누어 비교하였다. 치료 후 표준용량군에서 총 콜레스테롤, 중성지방, LDL-C의 수치는 유의하게 감소하였으며 HDL-C 역시 표준용량군이 저용량군에 비해 더 높았다. 비록 표준용량군과 저용량군의 총 콜레스테롤 감소의 차이가 10-14 mg/dL로 이전에 보고된 서구에서의 연구에 비해 차이가 적었으나 평균 3.9년간의 추적기간 동안 심혈관 사건의 발생빈도는 표준용량군에서 유의하게 감소하였으며 이러한 차이는 당뇨가 없거나 72세 이상, 총 콜레스테롤이 253 mg/dL 미만, 중성지방이 133 mg/dL 이상인 경우 더욱 뚜렷하게 나타났다. 또한 심혈관 사건을 제외한 다른 이상 사건의 발생률은 양군에서 차이가 없어 표준용량의 pravastatin은 심혈관사건 발생 위험도가 높은 고령의 이들에게서 안전하게 사용할 수 있고 또한 저용량의 pravastatin에 비해 심혈관 사건을 예방하는데 유용함을 보여 주었다.³

The Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention of Adult Japanese (MEGA) Study는 아시아에서 처음 시행된 스타틴을 사용한 대규모 전향적 임상연구이다. 이 연구에서는 총 7,832명의 고콜레스테롤혈증이 있는 40-70세의 남성 및 70세 이하의 폐경기 여성으로, 혈중 콜레스테롤은 220-270 mg/dL이며 심혈관질환이 없는 이들을 대상으로 하여 식이요법만 시행하는 군 및 식이요법과 pravastatin 10-20 mg 복용을 병행하는 두 군으로 나누어 비교하였다. 대상자 중 여성은 68%였고 고혈압 및 당뇨병의 빈도는 각각 42%, 21%였다. HDL-C의 기저평균치는 57.5 mg/dL로 스타틴을 사용한 다른 무작위 연구에 비해 높은 편이었고 이는 상대적으로 저위험군을 많이 포함하였기 때문으로 생각된다. Pravastatin은 LDL-C를 18% 감소시켰으나 식이요법만을 사용한 경우에는 3.2%만 감소하는데 그쳤다. 평균 5.3년간의 추적기간 동안 식이요법군에 비해 pravastatin을 복용한 군에서 관상동맥사건의 발생은 33%, 관상동맥 혹은 뇌혈관 사건의 발생은 30% 감소하였으며 모든 심혈관 사건의 발생은 26%, 총 사망률은 28% 감소하였다(그림 1).

Pravastatin을 복용하여 관상동맥질환이 감소하는 비율은 나이가 60세 이상이거나 기저 LDL-C 수치가 155 mg/dL 이상인 경우 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 높았다. 또한 MEGA trial은 당시까지 스타틴의 일차예방 효과 연구 중 가장 많은 폐경기 여성을 포함한 연구였다. 여성의 경우 뇌혈관질환 혹은 관상동맥질환과 뇌혈관질환의 비율을 감소시키는 정도는 55세 이상에서 더욱 유의하게 나타났으며 비록 통계적 유의성을 입증하진 못하였으나 총 사망률의 감소는 전 연령에서 차이가 없었다.⁴

이후에 MEGA trial에서의 몇 가지 사후 분석결과가 발표되었다. MEGA trial에 등록된 7,196명의 대상자를 각각 사구체 여과율에 따라 정상 신장기능, 경도의 만성신장질환, 중등도의 만성신장질환 세 군으로 나누어 비교한 결과 pravastatin을 복용한 경우 중등도의 만성신장질환자에서 관상동맥질환, 뇌혈관질환, 심장혈관질환 및 총 사망의 빈도가 유의하게 감소하였다. 또한 사구체 여과율이 식이요법만을 시행한 경우보다 높아서 스타틴이 신장보호 효과를 가짐을 나타내었다.⁵ 또한 여성에

서도 남성과 마찬가지로 스타틴의 사용이 심장혈관질환의 1차 예방에 도움이 된다는 사실도 발표되었다.⁶

최근에 MEGA trial에서의 사후 분석으로 LDL-C의 변화와 심장혈관 사건의 감소의 관련성에 대한 연구가 발표되었다.⁷ 치료기간중의 평균 LDL-C 수치를 기준으로 각 3개군 혹은 5개의 군으로 분류하여 분석하였다. 평균 LDL-C 수치를 3군으로 분류한 경우 위험비(Hazard Ratio)는 가장 평균 LDL-C이 높은 군에 비해 중간 군은 통계적으로 유의하게 낮았다. 5군으로 분류한 경우에서 치료 중 LDL-C이 157.5-206.2 mg/dL이었던 경우에 비해 120.9-133.3 mg/dL인 군은 위험비가 0.48 ($p=0.0015$)였으나 56.7-120.8 mg/dL이었던 군은 0.64 ($p=0.048$)로 심혈관질환의 감소가 LDL-C이 많이 감소한다고 하여 추가적으로 감소하지는 않았다. 이는 상대적으로 구미에서 발표된 여러 연구결과들, 즉 스타틴을 사용하여 LDL-C을 감소시키는 정도가 클수록 심장혈관 사건의 예방에 도움이 된다는 사실과 일치하지 않는 것이다.

동양인을 대상으로 한 스타틴을 이용한 연구의 수가 적으나 미국에서 시행한 연구들도 상대적으로 아프리카계 흑인이나 중남미계의 인구, 즉 히스패닉을 대상으로 한 경우 역시 많지 않다. 특히 아프리카계 흑인은 상대적으로 고혈압, 비만, 대사증후군의 빈도가 높아 백인에 비해 심혈관질환의 이환율과 사망률이 약 1.5배 높다. 히스패닉 역시 비만과 대사증후군, 당뇨병의 빈도가 높아 기타 인종의 당뇨병 유병률이 4.8% 인데 반해 거의 2배에 달하는 9.3%에 달한다. Heart and Estrogen/Progesteron Replacement Study (HERS)에 참여한 흑인 여성들은 혈압, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증과 같은 위험요인이 백인 여성에 비해서 흔하였고 관상동맥사건 역시 백인에 비해 2배 정도 많이 발생하였으나 아스피린이나 스타틴을 복용하는 이들은 백인에 비해 상대적으로 적은 것으로 나타났다.⁸

현재 발표된 연구 중 미국 내의 소수인종이 많이 포함된 대표적인 것이 Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLA)의 lipid-lowering arm (지질강하 arm)으로 중등도의 고콜레스테롤혈증이 합병된 고혈압 환자를 대상으로 pravastatin의 복용 및 일반적 처치만을 행한 경우를 비교하였다. 전체 대상자중 38%는 흑인이었고 23%는 히스패닉이었는데 관상동맥질환 사건의 발생을 감소시키는 효과는 흑인인 경우에 다른 인종에 비해 더욱 유의하게 나타났으나 뇌혈관질환의 경우는 그렇지 못하였다. 이러한 결과는 상대적으로 흑인이 다른 인종에 비해 이전에 스타틴을 복용하는 것과 같은 적극적인 고콜레스테롤혈증에 대한 치료를 받지 못하기 때문으로 여겨진다.⁹ African-American Rosuvastatin Investigation of Efficacy and Safety (ARIES)는 흑인에서 Study Assessing Rosuvastatin in Hispanic Population (STARSHIP)연구는 히스패닉계에서 atorvastatin과 rosuvastatin의 효용성을 비교한 연구이다. 6주간의 연구기간 동안 두 가지 연구의 대상자인 흑인과 히스패닉계 공히 10-20 mg의 rosuvastatin을 복용한 경우 같은 용량의 atorvastatin을 복용한 경우에 비해 LDL-C의 감소가 현저하였다. 또한 부작용은 양 군간에 차이가 없으며 횡문근융해와 같은 심각한 부작용은 보이지 않았다. 비록 단기간이며 공개라벨 시험인 한계점은 있으나 흑인이나 히스패닉계에서도 스타틴은 인종에 관계 없이 안전하게 사용할 수 있음을 시사해 주는 것으로 생각된다.

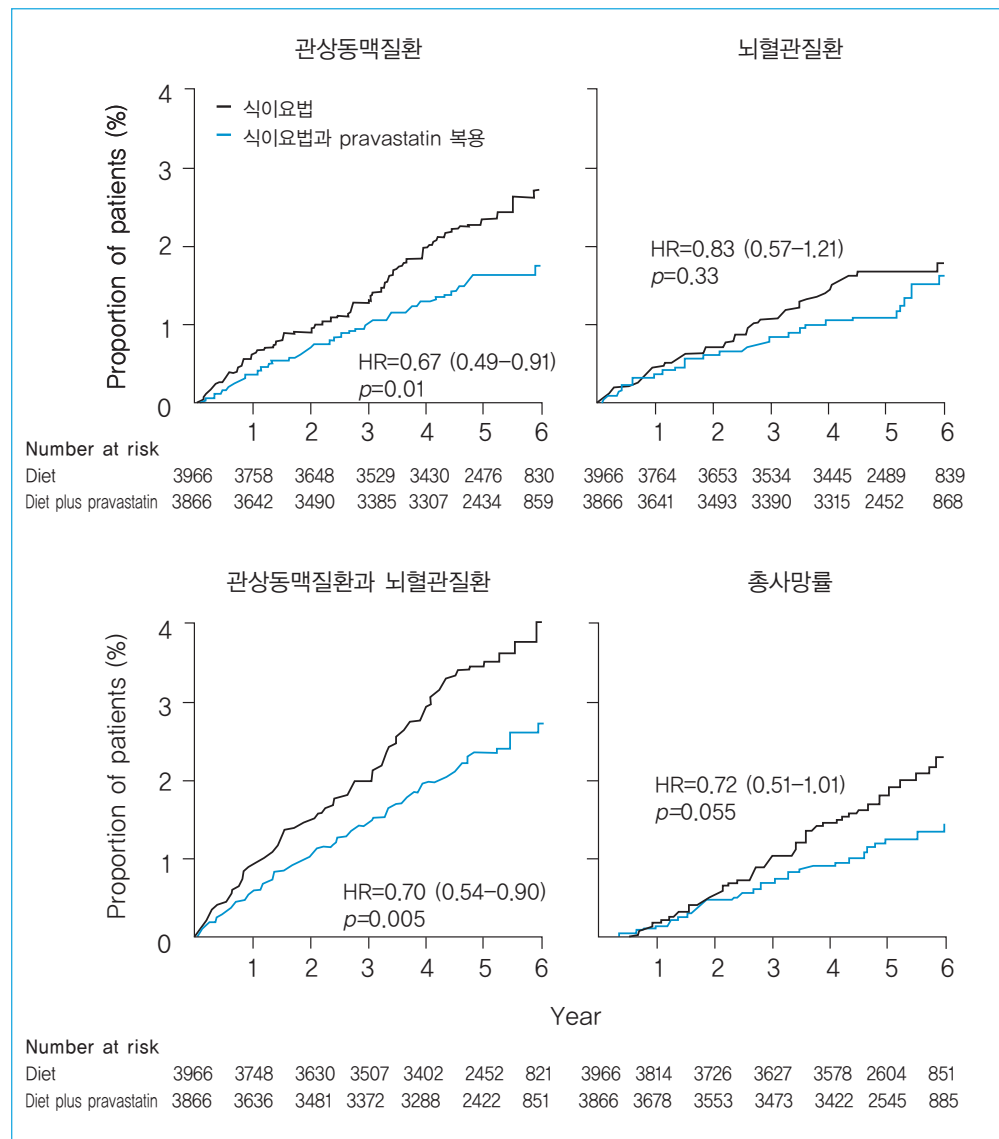


그림 1 Pravastatin 사용이 심혈관 사건 및 사망률에 미치는 영향

결론

위에서 기술한 여러 인종에서의 연구 결과로 볼 때 스타틴은 LDL-C의 혈중 수치를 낮추어 주어 심장혈관 사건의 빈도를 줄이는 예방효과는 인종에 차이 없이 나타나는 것으로 보인다. 다만 일본에서 행해진 무작위 연구에서 상대적으로 적은 용량의 스타틴을 사용하더라도 충분한 심장혈관 질환의 예방 효과가 있음을 주장하는 바가 있었다. 이는 동양인에서는 상대적으로 심장혈관사건의 빈도가 다른 인종에 비해서 낮은 점 등 인종간의 차이에서 발생하는 것으로 생각해 볼 수 있으나 인종의 차이 없이 LDL-C의 수치를 낮게 유지할수록 심장혈관 질환의 빈도가 감소한다는 반론도 나와 있어 아직 결론을 내리기에는 이른 것으로 생각된다. 결론적으로 스타틴은 인종에 관계없이 이상지질혈증을 개선하고 이에 의하여 심혈관질환을 예방하는데 효과적이며 안전하게 사용할 수 있는 약제라 하겠다.

KEY MESSAGES

1. 스타틴은 인종에 관계 없이 안전하게 이상지질혈증을 개선하며 심혈관질환의 예방에 효과가 있다.
2. 스타틴의 용량을 인종에 따라 다르게 사용하여야 하는가, 특히 동양인에서 저용량의 스타틴만으로도 심혈관질환의 예방에 효과가 있는지에 대해서는 이전의 여러 연구에서 긍정적인 결과가 있었음에도 불구하고 아직까지 논란이 있다.

REFERENCES

1. Yoshida M, Kita Y, Nakamura Y, Nozaki A, et al. Incidence of acute myocardial infarction in takashima, shiga, japan. *Circ J* 2005;69:404-8.
2. Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002;66:1087-95.
3. Ito H, Ouchi Y, Ohashi Y, et al. A comparison of low versus standard dose pravastatin therapy for the prevention of cardiovascular events in the elderly: The pravastatin anti-atherosclerosis trial in the elderly (pate). *J Atheroscler Thromb* 2001;8:33-44.
4. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in japan (mega study): A prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-63.
5. Nakamura H, Mizuno K, Ohashi Y, et al. Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 2009;206:512-7.
6. Mizuno K, Nakaya N, Ohashi Y, et al. Usefulness of pravastatin in primary prevention of cardiovascular events in women: Analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult japanese (mega study). *Circulation* 2008;117:494-502
7. Teramoto T, Nakaya N, Yokoyama S, et al. Association between lowering low-density lipoprotein cholesterol with pravastatin and primary prevention of cardiovascular disease in mild to moderate hypercholesterolemic japanese. *J Atheroscler Thromb* 2010;17:879-87
8. Jha AK, Varosy PD, Kanaya AM, et al. Differences in medical care and disease outcomes among black and white women with heart disease. *Circulation* 2003;108:1089-94
9. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat-llt). *JAMA* 2002;288:2998-3007

스타틴의 안전성

한림의대 순환기내과 조상호 교수

스타틴의 안전성

서론

스타틴은 LDL-C 감소를 통한 고지혈증 치료 효과 이외에 여러 부가적 효과(pleiotropic effect)를 주는 것으로 잘 알려져 있으며 현재 전세계적으로 가장 많이 사용되는 약제 중 하나이다. 그러나 간독성, 근육병증, 급성 신부전, 백내장 등 여러 부작용이 보고되고 있는 것도 사실이다(그림 1). 이러한 부작용은 약제의 용량, 사용 기간, 동반 질환, 동반 약제, 약의 종류와 관련 있다고 알려져 있고 대개 일과성인 경우가 많아 중단시 원래 상태로 회복이 된다고 알려져 있다. 그 외에 파킨슨 병, rheumatoid arthritis, dementia, osteoporotic fracture는 스타틴의 사용과는 관련이 없다고 보고되고 있다. 최근 30-84세의 200 만명 이상의 환자에서 스타틴을 처음 사용하는 22만 명과 비사용자 178 만 명을 비교 분석한 대규모 연구에서 (BMJ 2010;340:c2197) 통계적으로 의미 있게 보고된 스타틴의 부작용은 간기능 부전, 근육병증, 백내장, 급성 신부전, 식도암(이에 대해서는 보호 효과가 있음)이다(표 1).

흔한 부작용 및 드물지만 중요한 임상 부작용 각각에 대해서 살펴 보겠다.

본론

1. Hepatic dysfunction

약제에 의한 간독성은 대개 ALT가 정상 상한의 2-3배 상승으로 정의하거나 conjugated bilirubin의 2배 이상 상승으로 정의하는데 10배 이상의 ALT 상승이 좀더 간세포의 파괴를 잘 반영하고 실제 임상적으로도 의미가 있다. 또는 좀더 엄격하게는 ALT가 3배 이상 증가하고 동시에 conjugated bilirubin이 2배 이상 상승한 경우에 이러한 검사 수치의 상승이 임상적으로 의미가 있는 것이라는 주장도 있다. 최근의 여러 연구들 (4S [Scandinavian Simvastatin Survival Study], HPS [Heart Protection Study], JUPITER [Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin], PPP [Prospective Pravastatin Pooling])

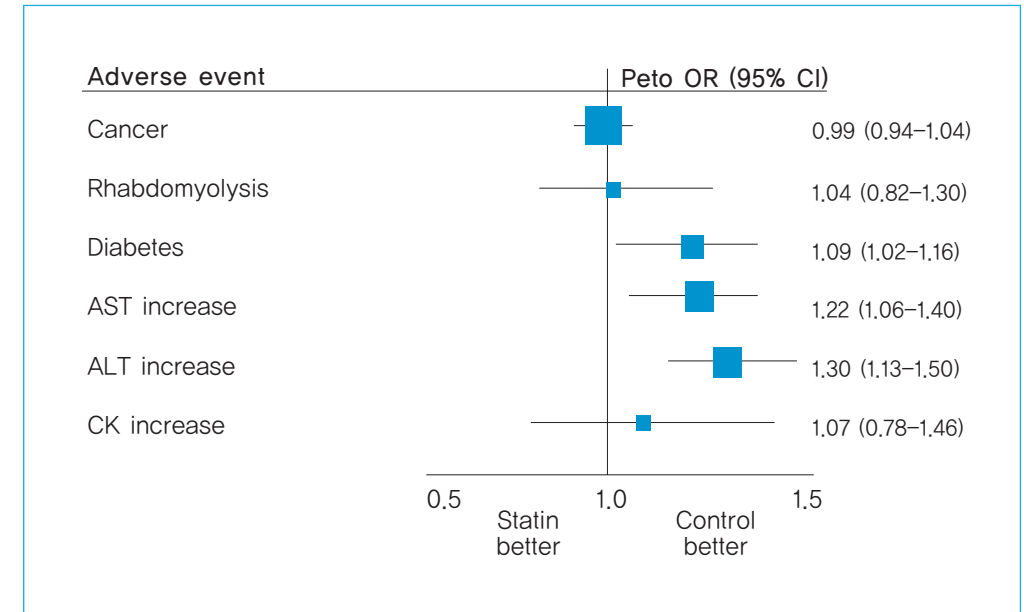


그림 1 스타틴 사용과 부작용

(Q J Med doi:10.1093/qjmed/hcq165)

project) 에서 aminotransferase의 상승은 연구 대상자의 3%를 넘지 않았고 placebo와 비교하여 차이가 없었다. 즉 스타틴의 aminotransferase의 상승 효과가 그동안 실제보다 과장되게 알려진 측면이 있다.

대개 스타틴의 용량과 비례해서 aminotransferase의 상승이 나타나는데 이는 LDL-C의 저하 정도와는 무관하며 단지 사용 용량과 관계가 있었다. 즉 용량이 높을수록 간기능 저하의 위험도도 상승하였는데 fluvastatin의 경우 20 mg 이상의 고용량을 여자에서 사용한 경우 위험도가 3.08이었고 20 mg 이하인 경우는 1.64이었다. 남자인 경우 각각 2.37과 1.20이었다. 다른 스타틴에서도 동일 현상을 보여 주어 간독성에서는 용량 의존적임이 다시 한번 증명되었다. 대개 스타틴 사용 첫 해에 이러한 간독성이 발현하는 것으로 알려져 있다. 스타틴의 종류에 따른 효소 상승에는 차이가 없다고 알려져 왔으나 여자인 경우에는 그렇지 않다는 보고도 있다. 최근의 대규모 메타 분석에서는 여자의 경우에 스타틴의 종류에 따라 간 부작용의 발생이 상이 하였다. 즉 fluvastatin이 가장 위험도가 높았고(위험비 2.53, 신뢰구간 1.84 - 3.47) 이는 simvastatin의 1.52에 비해 의미 있게 높은 수치였다. 용량 의존적인 간기능 부작용도 여성에서 보다 뚜렷하게 관찰되었다.

사용 후 12주 이내에 주로 발생하고 증상이 없으며 일시적인 AST, ALT의 상승을 나타내고 약물 중단과 관계없이 대개는 저절로 호전된다. 이는 조직학적인 간의 변화를 유발시키지는 않으므로 실질적 손상 범주에는 들지 않는다. 특징적인 생화학적, 조직학적 특성이 있지 않고 임상적으로는 간세포성 혹은 담즙 저류성 혹은 이 둘의 복합 형태로 발현한다. 그 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않은

표 1 스타틴 종류에 따른 의미 있는 부작용들

outcomes	Adjusted hazard ratio (95% CI)	
	Woman	Men
Moderate or serious myopathy:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	3.03 (2.35-3.91)	6.14 (5.09-7.40)
Atorvastatin	2.90 (2.09-4.01)	6.68 (5.32-8.39)
Fluvastatin	Insufficient data	4.79 (2.12-8.17)
Pravastatin	2.64 (1.29-5.39)	4.84 (2.86-8.17)
Rosuvastatin	5.41 (2.64-11.07)	4.21 (1.87-9.48)
Acute renal failure:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	1.50 (1.23-1.83)	1.61 (1.37-1.90)
Atorvastatin	1.57 (1.22-2.03)	1.63 (1.31-2.02)
Fluvastatin	2.19 (1.13-4.27)	1.16 (0.55-2.44)
Pravastatin	2.07 (1.28-3.34)	1.17 (1.12-2.61)
Rosuvastatin	1.03 (0.39-2.78)	1.74 (0.86-3.50)
Cattract:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	1.30 (1.25-1.36)	1.31 (1.25-1.38)
Atorvastatin	1.30 (1.22-1.37)	1.32 (1.24-1.41)
Fluvastatin	1.26 (1.05-1.52)	1.16 (0.95-1.42)
Pravastatin	1.40 (1.24-1.57)	1.31 (1.15-1.50)
Rosuvastatin	1.25 (1.04-1.51)	1.56 (1.28-1.90)
Moderate or serious liver dysfunction:		
No statin	1.00	1.00
Simvastatin	1.52 (1.38-1.66)	1.54 (1.41-1.68)
Atorvastatin	1.53 (1.35-1.73)	1.56 (1.39-1.74)
Fluvastatin	2.53 (1.84-3.47)	1.97 (1.43-2.72)
Pravastatin	1.50 (1.15-1.97)	1.21 (0.93-1.58)
Rosuvastatin	1.31 (0.87-1.98)	1.46 (1.01-2.11)

데 아마도 idiosyncratic 또는 immunoallergic reaction으로 생각하고 있다. 세포 수준에서는 간세포 세포막의 lipid component의 변화 및 세포의 permeability의 증가에 따른 간 효소의 leakage가 결론적으로 효소 증가로 발현하는 것으로 생각하고 있다.

임상적으로 의미 있는 간독성은 실제로는 극히 드물다. ALT의 10배 이상의 상승이 지속되는 경우에는 다른 병이나 다른 약제의 사용과 연관이 있을 수 있는데 우선 약물 상호 작용에 의한 것을 의심해 보아야 한다. 스타틴이 주로 간에서 대사되기 때문에 간으로 대사되는 다른 약제와의 상호 작용이 중요하다. 따라서 병력 청취와 복용 약물의 조사, 다른 간 독성의 이유가 없는지 우선 살펴야 한다. 스타틴을 중단한 후에도 지속적으로 간효소 수치가 상승되어 있는 경우는 스타틴과 동반된 자가면역성

질환이 있는지를 고려해야 하는데 autoantibody나 immunoglobulin 상승의 특징을 보인다. 스타틴에 의한 급성 간부전은 극히 드물게 그 발생빈도는 1/114,000 환자-년 으로서 idiopathic acute liver failure의 일반 인구 집단에서의 발생률과 비슷하다. 미국에서 전격성 간부전 환자 51,741 명 중 3명이 스타틴에 의한 전격성 간부전이라는 통계가 있다.

aminotransferase의 상승은 대개 자연적으로 호전되어서 굳이 스타틴을 중단할 이유가 없다. 아마도 adaptation이나 tolerance가 생기는 것으로 여겨 진다. 현재의 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III 에서는 스타틴을 시작 할 때와 12주 경과 후 및 그 이후로는 1년마다(용량 변경하거나 약 변경시에는 중간에라도 시행) 간 효소 검사를 시행하도록 하고 있다. 그러나 여러 임상 연구에서 스타틴 유발 급성 간부전이 일반 인구 집단에서의 발생률과 비슷하고 idiosyncratic reaction이 주요 기전이라고 생각하고 있으며 대개의 연구에서 저-중등도 용량일 경우에 거의 간효소의 상승이 없다는 점을 고려시 이러한 권유가 비용대비 효과적인지 의문을 품는 학자도 있다. 또한 일반 1차 진료의사에게서 이러한 일률적인 aminotransferase 검사가 스타틴 처방 중 조금이라도 상승할 때 바로 약을 중단하거나 아니면 처음부터 간효소 상승이 두려워 약 처방을 꺼리게 하는 이유가 되지 않을까 하는 우려도 있다. 그래서 National Lipid Association (NLA) 와 Liver Expert Panel 에서는 간기능 검사의 지속적 모니터링은 아무 근거가 없다고 입장을 표명하고 있다. 그림 2는 스타틴 처방 후 간효소가 상승할 때의 대처에 대한 한 예시가 되겠다.

2. Myopathy

스타틴 유발 근육병증은 가장 흔한 합병증이고 대개 약물을 중단하게 되는 가장 중요한 이유이다. 나타나는 양상은 매우 다양한데 경미한 근육통에서부터 드물지만 생명을 위협하는 횡문근 용해(rhabdomyolysis)까지 보고되고 있다. 관찰 연구에서는 약 5-10%에서 스타틴 유발 근육통이 발생한다고 보고하고 있고 횡문근 용해증은 극히 드물다고 보고하고 있는데 lovastatin의 경우 520만 명당 1명, atorvastatin은 2,300만 명당 1명, pravastatin은 2,700만 명당 1명, simvastatin은 8백만 명당 1명 발생하여 이미 시장에서 퇴출된 cerivastatin 의 31만 명당 1명 보다 극히 드문 수치를 보인다. 전반적으로 0.01-0.02%/year 발생으로 생각하고 있다.

대개의 근육병증은 증상이 없이 혈액 검사상의 근육 효소 상승으로 나타나는데 대개의 연구에서 정상 수치의 2-3배 이상 상승을 기준으로 삼고 있거나 하지 근위부 근육의 동통이 있는 경우로 진단하고 있다(표 2). 대개의 통증 부위는 thigh, calf 이며 25%는 전신의 통증을 호소한다. 근육통의 양상은 무겁다, 경직된다, 조여온다, 활동 시 다리 힘이 약하다는 증상들을 호소한다. 계속 지속되는 것이 아니고 간헐적으로 통증을 호소하기도 하고 여러 다양한 기간 동안 지속된다. 부작용 발생 시점은 명확하지는 않지만 1-12 개월 사용 후 발생한다고 보고하고 있고 약물 중단 후 약 2개월 이내에 소멸된다고 보고하고 있다. 이러한 근육 부작용의 위험 인자로는 여러 약제를 함께 복용하는 경우, 고령, 심한 육체적 운동 후 등이 거론되고 있다(표 3).

횡문근 용해까지 발생하는 경우는 드물지만 일단 발생하는 경우에는 신장 대체 요법을 받는 경우

표 2 각 기관별 스타틴 유발 근육병증의 진단 기준

Clinical Entity	ACC/AHA/NHLBI (2)	NLA (4)	FDA (3)
Myopathy	General term referring to any disease of muscles	Symptoms of myalgia (muscle pain or soreness), weakness, or cramps, plus creatine kinase > 10 × ULN	Creatine kinase ≥ 10 × ULN
Myalgia	Muscle ache or weakness without creatine kinase elevation	NA	NA
Myositis	Muscle symptoms with creatine kinase elevation	NA	NA
Rhabdomyolysis	Muscle symptoms with significant creatine kinase elevation (typically > 10 × ULN), and creatinine elevation (usually with brown urine and urinary myoglobin)	Creatine kinase > 10,000 IU/L or creatine kinase > 10 × ULN plus an elevation in serum creatinine or medical intervention with intravenous hydration	Creatine kinase > 50 × ULN and evidence of organ damage, such as renal compromise

표 3 스타틴 유발 근육병증 발생의 위험인자

Patient-related
Advanced age
Female sex
Small body frame and frailty
Multisystem disease (particularly involvement of liver, kidney, or both)
Hypothyroidism
Alcoholism
Grapefruit juice consumption (>1 qt/d)
Major surgery or perioperative period
Excessive physical activity
History of myopathy while receiving another lipid-lowering therapy
History of creatine kinase elevation
Unexplained cramps
Family history of myopathy
Family history of myopathy while receiving lipid-lowering therapy
Treatment-related
High-dose statin therapy
Interactions with concomitant drugs
Fibrates
Cyclosporine
Antifungals
Macrolide antibiotics
HIV protease inhibitors
Nefazodone
Amidarone
Verapamil

(NLA: National Lipid Association)

까지 발생한다. 용량과 근육병증의 관계에 대해서는 남자의 경우 atorvastatin을 처방 받는 경우 10 mg/day에서는 근육병증 발생의 위험도가 6.11이나 20 mg 이상의 고용량인 경우 8.18로 증가하고 pravastatin의 경우에는 각각 3.62, 5.79로 보고되고 있으나 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구라는 약점이 있다. 스타틴 사용 첫 해에 주로 발생하여 보정 위험도는 여자의 경우 4.30 (신뢰구간 2.98-6.21), 남자의 경우 9.96 (신뢰구간 7.66-12.96)이었다. 약물에 따른 근육병증에서는 차이가 없다고 보고되고 있으며 고용량인 경우에 CK 효소가 정상치의 10배 넘는 경우 횡문근 용해 발생 비율이 높다.

횡문근 용해 발생 위험 때문에 ACC/AHA/NHLBI에서는 주요 수술 전에 잠시 동안 스타틴을 중단할 것을 권유하고 있다.

스타틴의 약물 상호작용 또한 근육병증과 연관 있다. simvastatin, lovastatin, atorvastatin은 CYP450 3A4에 의해서 대사되므로 CYP450 3A4를 억제하는 약제가 스타틴의 혈중 농도를 상승시킬 수 있는데 cyclosporine A나 protease inhibitor 등이 농도를 올릴 수 있고 결과적으로 횡문근 용해를 일으킬 수 있어서 이러한 약제를 사용할 경우에는 simvastatin, lovastatin은 잠시 중단할 필요가 있다. Mixed dyslipidemia가 있는 경우에는 gemfibrozil 또는 fibrate를 추가하여 쓸 수가 있는데 gemfibrozil을 추가하는 것은 스타틴의 혈중 농도를 2배 가량 올릴 수가 있고 fenofibrate와의 복합보다 15배나 횡문근 용해의 발생과 연관 있다고 보고되고 있어서 되도록이면 fenofibrate와의 병합을 추천한다.

Amiodarone 또한 simvastatin 고용량과 복합시 혈중 스타틴 농도를 올려서 약 10배 가량 근육병증 위험도가 상승한다. 따라서 lovastatin이나 atorvastatin을 amiodarone과 복합할 때에는 되도록 저용량(40 mg 이내)으로 처방하는 것이 좋겠다. Pravastatin은 신장으로 배설되고 fluvastatin이나 rosuvastatin은 CYP450 2C9에 의해 대사되어 다른 약제와의 약물 상호작용에 있어 비교적 안전하므로 용량을 줄이는 대신에 약물 상호작용이 적은 이러한 약제를 쓰는 것도 대안이다.

예방에는 두 기관의 입장 차이가 있다. ACC/AHA/NHLBI 가이드라인에서는 CK를 스타틴 시작 전에 모두 측정하도록 권유하고 있다. 왜냐하면 무증상의 CK 상승이 발생할 수 있고 10 배 이상으로 상승한 경우에는 향후 예후에 영향을 끼칠 수 있기 때문이다. 그러나 National Lipid Association (NLA)에서는 모든 스타틴 사용 예정자에서 CK 레벨을 측정하지는 말고 고위험 환자(고령, 다른 약제 복용, 신장 및 간 기능 부전 환자)에서 시행하기를 권유하고 있다.

ACC/AHA/NHLBI와 NLA에서는 만약 환자가 근육병증의 증상을 나타내면 CK level을 확인하고 우선 다른 상승 이유가 없는지 확인하도록 하고 혈청 TSH 수치를 확인하도록 권유하는 데 갑상선 기능저하가 근육병증이나 CK 상승으로 발현할 수 있기 때문이다.

CK가 정상 상한치의 10배 혹은 10,000 IU/L 이상이면 즉시 스타틴을 중단하도록 하고 있으나 NLA에서는 CK 수준과 무관하게 심한 근육병증의 증상이 나타나면 즉시 스타틴을 중단하도록 하고

있다. 대개의 환자는 근육병증 증상이 있으면 CK가 정상치의 3-10 배 상승한다고 알려져 있고 만약 증상이 심하지 않아 참을 수 있다면 NLA에서는 스타틴을 유지하도록 권유하고 있다. 즉 증상이 CK 수치와 무관하게 가장 중요한 약물 중단 근거가 되는 것이다.

반면에 ACC/AHA/NHLBI 는 CK와 증상을 1주일 마다 측정 감시하면서 증가 혹은 감소하는지 확인 후, 둘 중 하나가 악화 시 잠시 중단하거나 증상이 좋아질 때까지 용량을 줄이도록 권유하고 있다. ACC/AHA/NHLBI 에서는 CK 가 10 배 이상 증가한다면 증상이 없더라도 스타틴을 중지하도록 하고 있다. 재시작 시에는 CK 가 정상화된 후에 저용량으로 시작하고 증상과 CK 를 보다 자주 감시하도록 권유하고 있다. 일단 정상화 후에는 대개 다른 스타틴을 적은 용량부터 재시도 하는데 40%에서 부작용이 없기 때문이다.

Fluvastatin이 lovastatin, simvastatin, atorvastatin 보다 myopathy 증상이 적게 발생한다는 보고가 있어서 기존에 스타틴 유발 근육병증으로 intolerance가 있는 경우에는 fluvastatin 단독이나 ezetimibe의 복합 요법이 유용하리라 본다. 또한 약물 상호작용이나 고용량의 경우에 근육병증이 발생한다는 점을 고려시에는 CYP 2C9 경로로 대사되는 rosuvastatin 도 대안이 될 수 있겠다. 이외에도 매일 복용 하는 것 대신에 2일에 한 번씩 혹은 1주에 한 두 번씩만 rosuvastatin을 복용함으로써 부작용을 줄일 수 있고 LDL-C도 30% 가량 줄였다는 보고가 있다(이때의 용량은 5-20 mg). 기타로 소규모 연구이기는 하지만 Coenzyme Q₁₀의 부족이 근육병증 발생에 관여할 수 있으므로 경구로 Coenzyme Q₁₀을 복용하는 것도 도움이 된다는 보고가 있다.

3. Cataract

각 스타틴은 남녀 모두에서 백내장의 위험성을 가지고 있는데 스타틴의 종류나 성별에 관계 없이 보였고 용량과는 관계가 없었다. 주로 사용 첫 해에 발생하고 사용 기간 내내 위험성이 있으며 중단 후 1년 이내에 그 위험성이 정상으로 돌아온다.

4. 급성 신부전

급성 신부전의 위험은 남녀 모두 simvastatin, atorvastatin, pravastatin, fluvastatin을 복용하는 환자에서 위험성이 올라가고 보정 위험비는 각 스타틴마다 비슷하여 1.5-2.19 정도로 나타난다. 직접 비교에서 스타틴마다 차이를 보이지는 않는다. 이 부작용에도 용량 의존적 반응을 보여서 용량이 증가할수록 신부전 위험도가 상승한다. 주로 스타틴 사용 1년 이내에 위험도가 상승하고 중단 후 1-3년 이내에 정상 일반인 수준으로 돌아온다.

5. 당뇨

최근 여러 연구의 하위 분석에서 스타틴 사용이 당뇨 발생과 연관이 있다는 보고들이 있다(그림 1). 최근 17개의 전향적 무작위 연구의 111,003명을 대상으로 한 meta-analyses에서 새로운 당뇨의 발생이 스타틴 치료군에서 3.8% , 대조군에서 3.5% 발생하여 교차비 1.09 (95% 신뢰구간 1.02-1.16, P

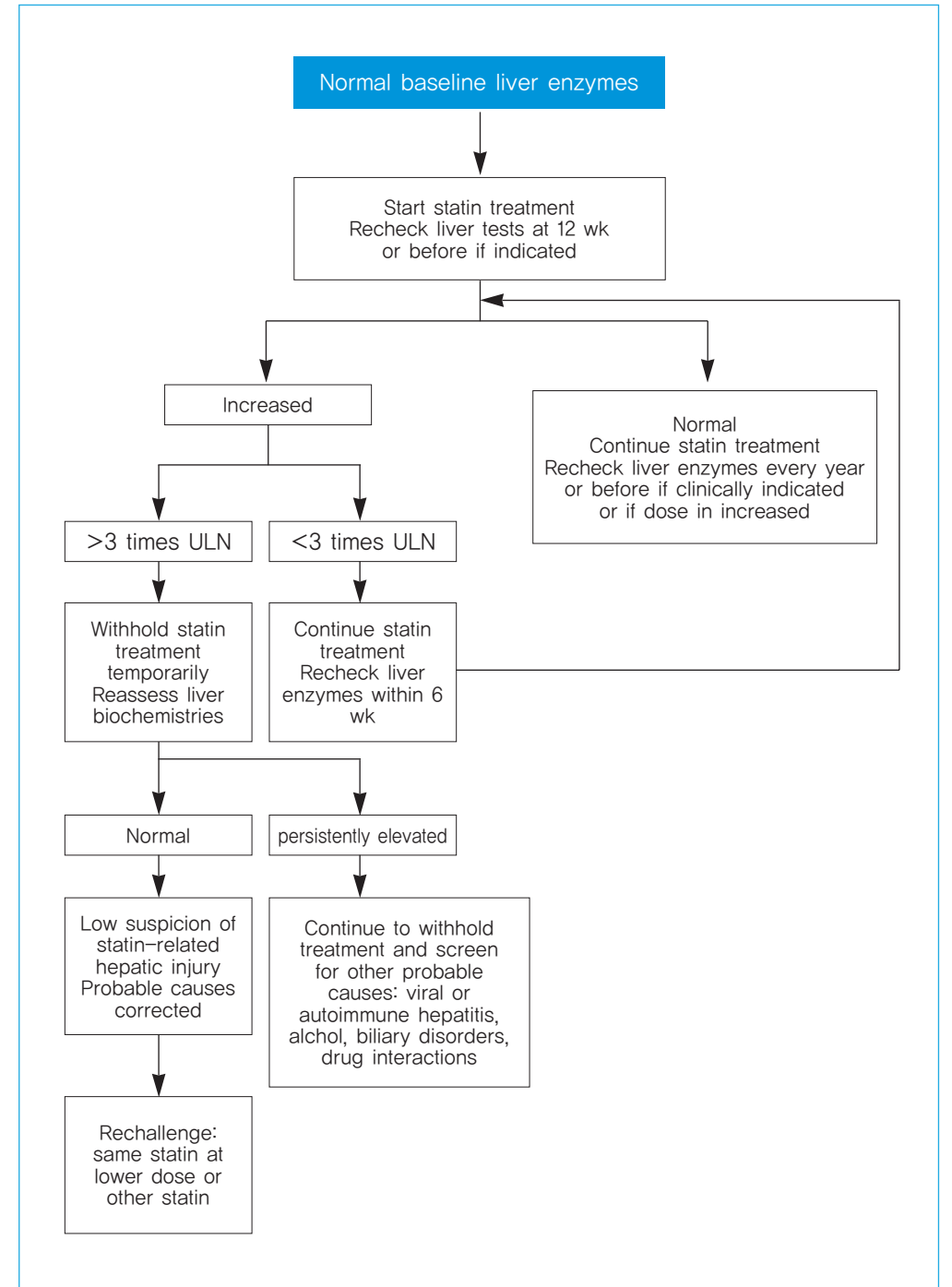


그림 2 스타틴 치료중의 비정상 간효소 수치 상승에 대한 대응 알고리즘의 예 (ULN = upper limit of normal)

= 0.008, $I^2 = 26%$) 로 의미있게 당뇨의 발생률이 높았다. 그러나 당뇨 발생 자체를 목적으로 시행된 연구가 아닌 하위 분석이거나 post hoc analysis, 혹은 이러한 연구들을 모아 분석한 meta-analysis이기 때문에 분명한 한계가 있는 연구 결과들이다. 친 지질성 스타틴이 주로 이러한 당뇨 발생이나 당대사 이상과 연관이 있고 친수성 스타틴이 적다는 보고도 있으나 스타틴의 종류나 용량과의 연관성, LDL-C 수치 강하 정도와의 관계 등 여러 추가 연구가 필요하다.

결론적으로, 현 상황에서 스타틴의 사용과 당뇨 발생과의 상관관계에 대해서는 아직 뚜렷한 증거가 적기 때문에 연관성에 대해 결론을 내리기에는 이른 시점이라고 판단된다.

6. 암발생 위험

스타틴 사용이 폐암, 대장암, 유방암, 위암, 피부암(melanoma)의 발생과 연관 있다는 보고가 있다. 최근의 한 메타분석 연구는 스타틴을 사용 하지 않는 경우와 비교해서 스타틴을 사용한 경우의 상기 암 발생을 살펴보았는데 pravastatin의 경우 colon cancer를 감소 시키는 경향, rosuvastatin은 colon cancer에 대한 adjusted hazard ratio가 남자에서만 2.04 (신뢰구간 1.29-3.12)로 유의하게 나온 것 이외에 다른 스타틴과 암 발생과의 관련성은 없다고 보고하고 있다. 또 다른 메타 분석에서는 전반적인 암 발생이 스타틴 사용, 비사용 군에서 차이가 없다고 보고하고 있다.

식도암의 발생은 atorvastatin 과 simvastatin 사용의 경우 남녀 모두에서 감소한다고 보고하고 있다. 다른 스타틴도 비슷한 정도로 위험을 감소시키나 통계적으로 의미는 보이지 않는다. 각 스타틴의 차이는 발견되지 않아서 전체 스타틴의 효과로 생각해도 무방할 것이다. 남자에서는 예방 효과가 용량 의존적이라고 보고된다. Simvastatin 의 경우 10, 20 mg 를 사용할 때 adjusted hazard ratio 가 0.91이나 고용량인 경우(40/80 mg) 0.66으로 34%의 위험도 감소를 보인다. 스타틴을 시작한지 1-3년 후에 이러한 식도암 예방 효과가 나타나고 이러한 유익한 효과는 약물 중단 1년 이내에 복용하지 않는 환자 수준으로 돌아온다. 전립선암은 일부 연구에서 발생을 억제한다는 보고들이 있으나 추후 대규모 연구들이 필요하다.

결론적으로 일부 연구에서 특정암이 특정 스타틴 사용시에 증가, 혹은 감소하거나 그러한 경향을 보였으나 모두 심혈관계 사건을 1차 목표로 하는 연구의 하위 분석이었지 암 발생을 살펴본 연구가 아니었기 때문에 암 발생을 조장한다고 결론 내리기에는 큰 한계가 있다. 좀 더 대규모 전향적 무작위 연구 혹은 대규모의 추가적 메타 분석이 여럿 나와야 보다 확실한 결론에 이를 것이다. 현 상황에서는 암발생의 위험 때문에 스타틴이 필요한 환자에서 이의 사용을 주저해서는 안 될 것이다. 심혈관계에 미치는 스타틴의 이득이 암발생 위험보다 훨씬 크기 때문이다.

7. 기타

각 개별 스타틴은 파킨슨 병, 류마티스 관절염, 치매, osteoporotic fracture 와는 관련이 없었다.

결론

스타틴의 사용과 관련된 주요 부작용인 간효소 및 근육 효소의 상승은 대개 일과성으로 증상이 없으며 혈액 검사로 발견되는 경우가 많은데 상승 정도가 정상의 10배 이상이 아니라면 중단하지 않고 복용을 지속할 수 있으며 대개 저절로 정상화된다. 치명적인 횡문근 용해증이나 간기능 부전은 매우 드물고 예측이 불가능하나 고령의 환자에서 되도록 동반 약제의 개수를 줄여서 약물 상호 작용을 최소화하고 발생 가능성을 염두에 두어야 하겠다. 암이나 당뇨병의 발생에 대해서는 아직 여러 대립되는 의견들이 있어서 추가적인 연구가 필요하나 현재까지의 증거는 매우 미약하다. 현재까지 결론적으로 심혈관계 사건의 1차, 2차 예방 및 고위험 군에서의 생존율의 증가 효과가 상기의 여러 위험성보다 크기 때문에 아직까지는 대상 환자에게서 부작용을 너무 고려하여 스타틴 사용을 주저할 필요는 없다고 생각한다.

REFERENCES

1. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
2. Hippisley-Cox J. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *BMJ* 2010;340:c2197 doi:10.1136/bmj.c2197
3. Joy TR, Hegele RA. Narrative Review: Statin-Related Myopathy. *Ann Intern Med* 2009;150:858-68.
4. MILLS EJ, WU P, CHONG G, GHEMENT I, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170 255 patients from 76 randomized trials. *Q J Med* doi:10.1093/qjmed/hcq165
5. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER. Statins in the Treatment of Dyslipidemia in the Presence of Elevated Liver Aminotransferase Levels: A Therapeutic Dilemma. *Mayo Clin Proc* 2010;85:349-56.
6. Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. *Expert Opin. Drug Saf* 2010;9:603-621
7. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C; American College of Cardiology. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:567-72.
8. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: metaanalysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
9. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
10. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
11. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.
12. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
13. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, et al. Effect of the magnitude of lipid lowering on risk of elevated liver enzymes, rhabdomyolysis, and cancer: insights from large randomized statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:409-18.
14. Nichols G, Koro G. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and non diabetic patients. *Clin Therap* 2007;29:1761-70.
15. Andrade SE, Graham DJ, Staffa JA, Schech SD, Shatin D, LaGrenade L, et al. Health plan administrative databases can efficiently identify serious myopathy and rhabdomyolysis. *J Clin Epidemiol* 2005;58:171-4.

16. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
17. Huang X, Chen H, Miller W, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:377-81.
18. Jick H, Zornberg G, Jick S, et al. Statins and risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
19. Szwast SJ, Hendrie HC, Lane KA, et al. Association of statin use with cognitive decline in elderly African Americans. *Neurology* 2007;69:1873-80.
20. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
21. Cholesterol Treatment Trialist Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
22. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
23. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ* 2008;336:1475-82.
24. Jackson R, Marshall R, Kerr A, et al. QRISK or Framingham for predicting cardiovascular risk? *BMJ* 2009;339:b2673.
25. Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006;114:2788-97.
26. Nichols G, Koro G. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and non diabetic patients. *Clin Therap* 2007;29:1761-70.
27. Andrade SE, Graham DJ, Staffa JA, et al. Health plan administrative databases can efficiently identify serious myopathy and rhabdomyolysis. *J Clin Epidemiol* 2005;58:171-4.
28. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90.
29. Huang X, Chen H, Miller W, et al. Lower low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:377-81.
30. Jick H, Zornberg G, Jick S, et al. Statins and risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
31. Szwast SJ, Hendrie HC, Lane KA, et al. Association of statin use with cognitive decline in elderly African Americans. *Neurology* 2007;69:1873-80.
32. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000;101:207-13.
33. Ray JG, Mamdani M, Tsuyuki RT, et al. Use of statins and the subsequent development of deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2001;161:1405-10.
34. Jick SS, Choi H, Li L, McInnes IB, et al. Hyperlipidemia, statin use and the risk of developing rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:546-51.
35. Klein BEK, Klein R, Lee KE, et al. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA* 2006;295:2752-8.
36. Dale K, Coleman C, Hentyan N, et al. Statins and cancer risk? a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:74-80.
37. Bonovas S, Filioussi K, Tsavaris N, et al. Statins and cancer risk: a literature-based meta-analysis and meta-regression analysis of 35 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006;24:4808-17.
38. Newman TB, Hulley SB. Carcinogenicity of lipid-lowering drugs. *JAMA* 1996;275:55-60.
39. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, et al. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-10.
40. LaCroix AZ, Cauley JA, Pettinger M, et al. Statin use, clinical fracture, and bone density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Observational Study. *Ann Intern Med* 2003;139:97-104.
41. Cummings SR, Bauer DC. Do statins prevent both cardiovascular disease and fracture? *JAMA* 2000;283:3255-7.
42. Wolfe SM. Dangers of rosuvastatin identified before and after FDA approval. *Lancet* 2004;363:2189-90.
43. Shepherd J, Hunninghake DB, Stein EA, et al. Safety of rosuvastatin. *Am J Cardiol* 2004;94:882-8.
44. Thompson PD, Clarkson PM, Rosenson RS. An assessment of statin safety by muscle experts. *Am J Cardiol* 2006;97:69-76S.
45. Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169:260-8.
46. Jones P, Kafonek S, Laurora I, et al. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolaemia. The CURVES Study. *Am J Cardiol* 1998;81:582-7.
47. Schafer J, Graham J. Missing data: our view of the state of the art. *Psychol Methods* 2002;7:147-77.
48. Whitaker H. The self controlled case series method. *BMJ* 2008;337:a1069.
49. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008;337:a1227.
50. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Use of statins and fracture: results of 4 prospective studies and cumulative meta-analysis of observational studies and controlled trials. *Arch Intern Med* 2004;164:146-52.
51. Bonovas S, Nikolopoulos G, Filioussi K, et al. Can statin therapy reduce the risk of melanoma? A metaanalysis of randomized controlled trials. *Eur J Epidemiol* 2010;25:29-35.
52. Singh H, Mahmud SM, Turner D, et al. Long-term use of statins and risk of colorectal cancer: a population based study. *Am J Gastroenterol* 2009;104:3015-23.
53. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002;89:1374-80.
54. Garcia-Rodríguez LA, Massó-González EL, Wallander M-A, et al. The safety of rosuvastatin in comparison with other statins in over 100 000 statin users in UK primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:943-52.
55. Smeeth L, Hubbard R, Fletcher AE. Cataract and the use of statins: a case-control study. *Q J Med* 2003;96:337-43.
56. Tannen RL, Weiner MG, Xie D. Use of primary care electronic medical record database in drug efficacy research on cardiovascular outcomes: comparison of database and randomised controlled trial findings. *BMJ* 2009;338:b81.

제23장

스타틴의 지질수치 변화 이외의 효과들

울산의대 심장내과 한기훈 교수

스타틴의 지질수치 변화 이외의 효과들

1. 스타틴의 기원

고지혈증이 주목을 받기 훨씬 이전에 이미 스타틴은 발견되었다. 1971년 일본에서 약 6,000종의 미생물 대사산물을 스크린 한 결과, *Penicillium Citrinum* 등의 곰팡이 균주에서 HMG-CoA 환원효소(reductase)의 저해를 유도하는 최초의 물질을 발견하게 되는데, ML-236 또는 monacolin K라고 명명된 이 물질은 영국 및 미국에서도 발견된다. 이후 HMG-CoA 환원효소는 콜레스테롤 생합성의 속도조절단계(rate limiting step)인 효소이므로 이를 저해함으로써 혈중 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있음이 증명되어 pravastatin, 또는 lovastatin이라는 이름으로 발매되기 시작했다. 이후 다양한 스타틴들이 개발되어 시장화되었으며, 최초의 스타틴은 곰팡이에서 추출된 최초의 스타틴 구조를 유지하고 있다가(1차 스타틴), 최근 발매되는 스타틴은 전혀 구조가 다른, 소위 합성 스타틴 또는 3차 스타틴의 부류에 해당하게 된다.

2. 스타틴이 다양한 약리작용을 일으킬 수 있는 기전

콜레스테롤은 매일 약 2g씩 주로 간에서(간세포, hepatocytes) 합성된다. 이러한 현상은 잘 알려진 바와 같이 HMG-CoA 환원효소가 속도조절단계인 효소로서 존재하는 콜레스테롤 생합성 경로를 통하여 이루어진다. 스타틴은 HMG-CoA 환원효소에 대하여 다른 기질보다도 최소 1,000배 이상 강력한 결합능을 보이는 물질로서 결합시 HMG-CoA 환원효소의 활성도를 저하해 결국 콜레스테롤의 합성을 저하시킨다. 이를 보상하기 위하여 배고픈 간세포는 혈중의 콜레스테롤 입자(주로 LDL-C 입자)를 더욱 많이 받아들여지게 되는데 이러한 결과 LDL-C의 혈중 농도가 하강하게 되며 최근의 스타틴은 LDL-C 하강효과가 무려 50% 이상 나타나게 된다.

스타틴의 LDL-C 강하효과 이외의 다양한 효과들을 이해하기 위해서는 콜레스테롤 생합성 경로를 좀 더 주의 깊게 관찰할 필요가 있다. HMG-CoA 환원효소에 의하여 mevalonic acid가 형성된 후 순차적으로 대사되면서 geranyl-, geranylgeranyl-, 또는 farnesyl pyrophosphate 등의 부산

물이 생성된다. Isoprenoid 화합물이라고도 불리는 이들은 소위 G protein 또는 Rho 등의 small G protein 들에게 에너지를 전달하여 활성화시키기 때문에 간세포에서만 아니라 다양한 세포들, 특히 죽상경화의 위험에 노출되어 있는 혈관세포들의 활성도를 증가시키는 강력한 물질들이다. 스타틴의 투여로 이러한 전반적인 과정이 차단된다면, 세포들이 비정상적으로 활성화되어 진행하게 되는 염증성 질환, 즉 동맥경화 등의 진행이 억제될 것이라는 추측이 가능하다(그림1). 현재는 암, 류마티스성 관절염, 골다공증, 염증성 장질환에서 치매 및 알츠하이머 등에 이르기까지 다양한 질병과 염증이 연관되고 있으므로 스타틴의 임상적인 응용의 범위는 매우 넓은 가능성이 있다고 할 수 있다.

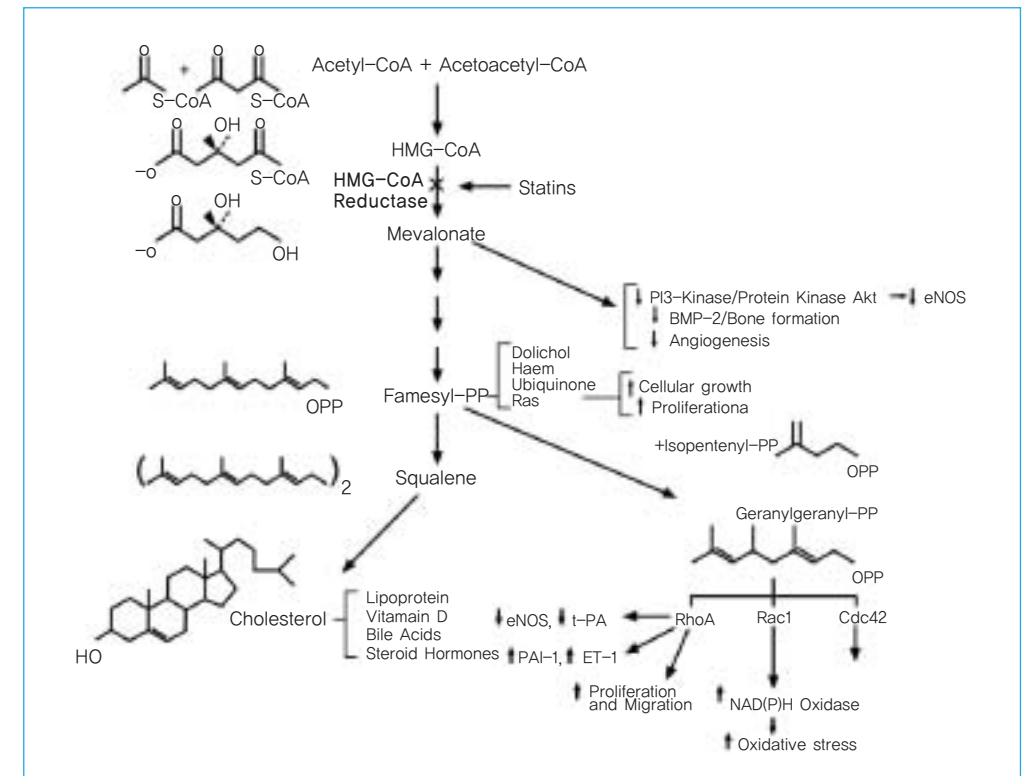
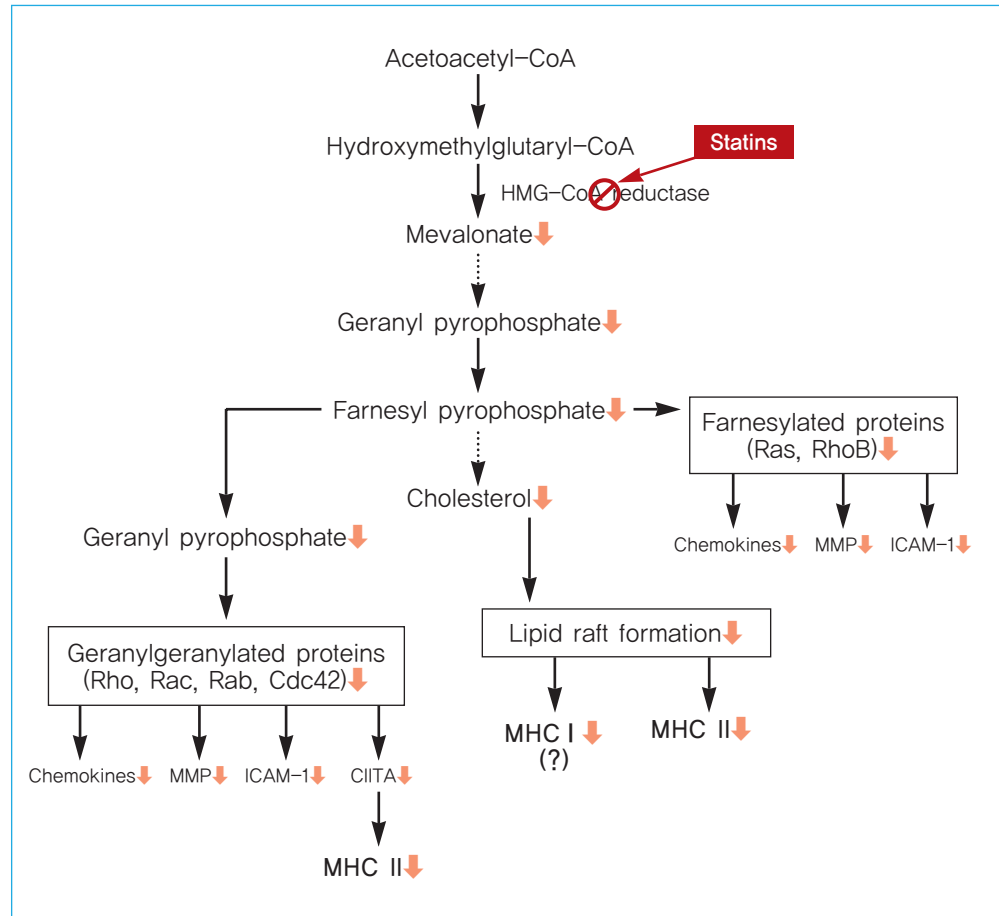


그림 1 콜레스테롤의 생합성 경로 1

(Curr Atheroscler Rep. 2003;5:372-378)

최근에는 이러한 GGPP 등에 의한 small G protein 들의 활성여부뿐 아니라, 합성저하된 콜레스테롤 자체에 의한 다양한 효과들이 발생하는 것으로 보고되고 있다. 물론 세포내 콜레스테롤의 양이 저하되면 이에 의한 feedback 작용에 의하여 SREBP 등의 전사물질들이 활성화되고 이에 의하여 HMG-CoA 환원효소의 활성이 증가하는 등의 지질대사 변화가 주로 일어난다. 이에 대하여 스타틴



콜레스테롤의 생합성 경로 2 (Ann. N.Y. Acad. Sci 2009;1173:746-51)
 The cholesterol biosynthesis pathway. Statins competitively inhibit the enzyme HMG-CoA reductase, thus inhibiting the synthesis of mevalonate, which leads to decrease production of cholesterol and isoprenoid intermediates. As isoprenoid compounds are important for posttranslational modification of proteins like GTPases, statins affect a number of processes in a cell, these effects include inhibition of inducible MHC class II expression, inhibition of co-stimulatory molecules, a shift from Th 1 to Th 2 phenotype, reduction in expression of cell adhesion molecules and cell motility, etc. less cholesterol impairs the lipid raft formation and thus has its effect on expression of molecules on cell surface and on cell proliferation.

그림 2

의 사용이 효과적임을 잘 예상할 수 있다. 최근 이 뿐만 아니라 소위 lipid raft의 생성 장애로 인한 세포기능의 변화가 많이 논의되고 있다.

이러한 결과에 의하여 가장 영향을 받을 수 있는 부분이 T 림파구의 활성화도 변화로서 스타틴에 의한 interferon gamma의 생산 차단효과와 상승작용을 하여 T 림파구의 항염증성 작용을 억제하게 된다.

즉 아래와 같은 효과들이 T 림파구에서 기대된다(Ann. N.Y. Acad. Sci 2009;1173:746-751).

- Inhibition of cytokine-inducible NO synthase expression
- Interference with non-antigen-specific T cell proliferation
- Inhibition of T-cell adhesion and infiltration of the target organ
- Shift from Th1 to Th2 cytokines
- Reduced co-stimulatory molecules
- Downregulation of IFN-gamma-inducible MHC class I and II expression

표 1 죽상경화 방지를 위한 스타틴들의 효과

혈관 내피세포 (Endothelial cells)	
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ eNOS expression and activity ↑ Tissue- thepe plaminogen activator expression ↓ Plasminagen activator inhibitor-1 expression ↓ Endothelin-1 synthesis and expression ↓ ROS ↑ Peroxisome proliferator-activated receptor-expression ↓ Proinflammatory cytokines expression (IL-1, IL-6, cyclooxygenase-2) ↓ MHC class II antigen expression
혈관 평활근세포 (SMCs)	
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Migration and proliferation ↓ ROS ↓ Rac 1-mediated NADH oxidase activity ↓ AT1 receptor expression ↓ CRP production ↑ Apoptosis
혈소판 (Platelets)	
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Platelet reactivity ↓ Thrombozane A2 biosynthesis
단핵구세포/대식세포 (Monocyte/Macrophages)	
	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Macrophage growth ↓ MMP expression and secretion ↓ Tissue factor expression and activity ↓ Includible NO synthase expression ↓ Proinflammatory cytokines (TNF-, IL-1, IL-6) expression ↓ Monocyte chemoattractant protein-1 secretion ↓ CCR2 expression ↓ IL-8 secretion ↓ MHC class II antigen expression

(Curr Atheroscler Rep 2003;5:372-78)

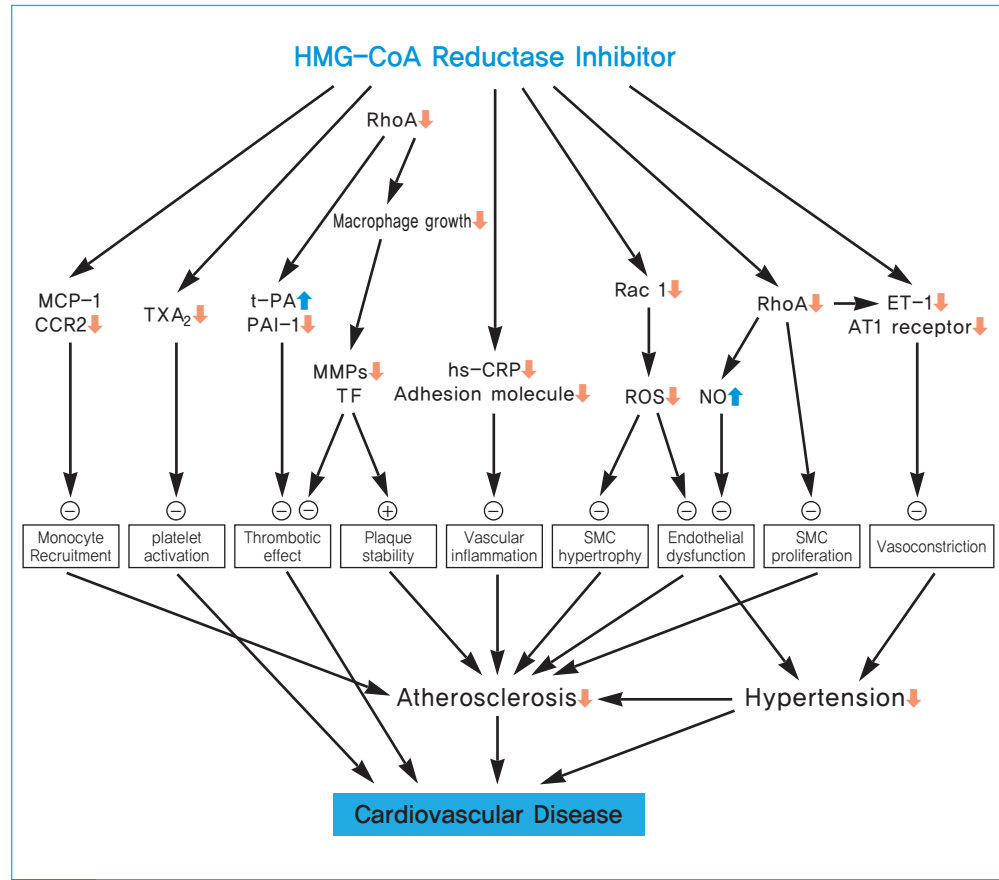


그림 3 체내 여러가지 경로에 작용하는 스타틴 (Curr Atheroscler Rep. 2003;5:372-378)

3. 스타틴에 의한 죽상경화의 지연-지질강하 이외 효과

그간 발표된 다양한 *in vivo*, *in vitro* 실험을 종합하면 스타틴은 동맥경화혈관에 존재하는 거의 모든 세포에 작용하여 이들의 염증성 반응을 저하시킴으로써 죽상경화의 발전을 직접적으로 저해할 가능성이 있다(그림3). 즉 스타틴으로 인한 혈관내피세포, 평활근세포, 대식세포, 및 혈소판의 활성화도 변화가 표1에 제시되어 있으며, 이외에도 입양면역(adaptive immunity)에 관여하는 T 림프구 또는 가지세포(dendritic cells) 등의 활성화도가 억제된다는 보고도 많이 있다.

이러한 모든 변화의 결과 스타틴이 죽상경화반 내에 존재하는 모든 세포의 활성도를 제어함으로써, 죽상경화의 발전을 억제할 것이라는 가정이 어렵지 않게 설립될 수 있다.

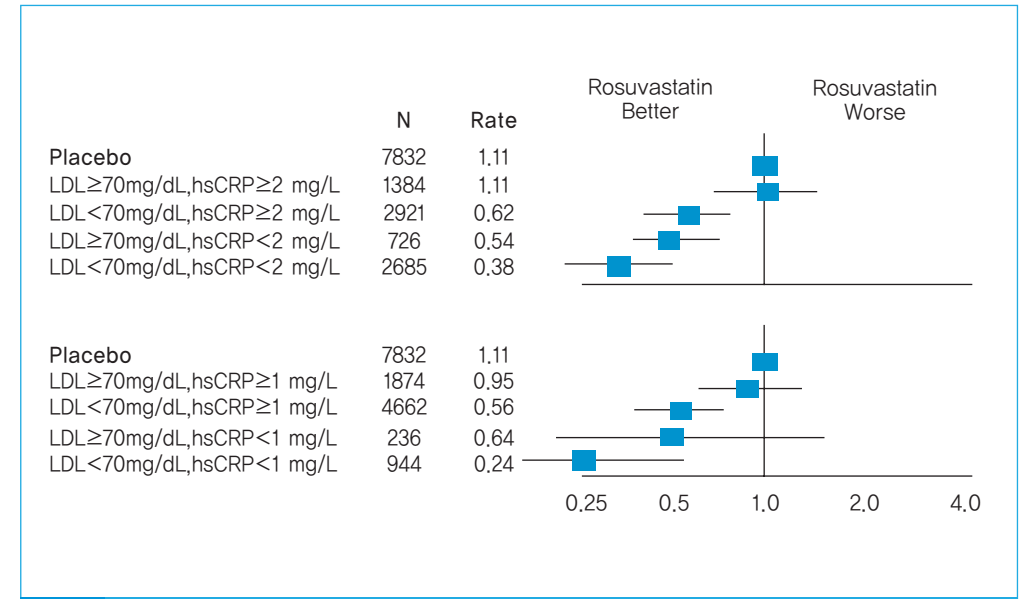


그림 4 스타틴의 심혈관질환 예방 효과

4. 스타틴의 지질강하 이외 효과를 보여주는 역학연구들

우선 스타틴을 사용하지 않은 지질강하요법의 심장질환의 예방효과가 스타틴을 사용함으로써 얻어지는 효과보다 적다는 meta-analysis 분석 결과들이 있다. 즉 똑같은 LDL-C 강하효과가 있을 때, 스타틴을 투여한 경우에서 더욱 높은 심장질환 발생의 감소가 관찰되었다는 것이다. 이외에도 최근 발표된 MIRACL, PROVE-IT 또는 TNT의 연구결과에 따르면 고용량의 스타틴 투여로 급성관상 동맥증후군 또는 협심증 환자에서 심장질환 발생이 예방되었으며, 이러한 효과가 불과 4주 이내부터 관찰되는 점이다. 이 경우에는 단순히 LDL-C 수치의 저하에 의하여 죽상경화의 진행이 억제되었다기보다는 스타틴이 직접 죽상경화반에 작용하여, 상대적으로 높은 정도로 존재하던 염증을 완화시킴으로써 최단시일 내에 심장병의 발생을 감소시키는 효과를 나타내었음을 반증하는 결과들이다.

최근 발표된 JUPITER연구는 현재 실 임상에서 이용되고 있는 CRP 수치가 높은 대상자들에게 rosuvastatin 20 mg/day를 투여함으로써 심혈관질환의 예방효과를 증명하였다(그림 4). 당뇨병 또는 심혈관질환의 병력이 없는 위험도가 낮은 대상자들에게 이러한 효과를 보인 것은 LDL-C 강하효과 이외의 부가적 효과로 보는 견해가 많으며 특히 LDL-C의 저하가 크지 않았던 경우라도 CRP의 강하가 이루어지면 심혈관질환이 예방되는 것으로 나타나 스타틴의 지질강하효과 이외의 작용으로 인한 심혈관질환의 예방이 일차예방에서도 가능함을 증명하였다.

5. 스타틴의 지질강하이외 효과; 전부 믿어야 하는가?

그렇다면 보고된 수많은 스타틴의 효과를 모두 믿어야 하는가? 하는 점이다. 스타틴의 복용시 혈중 스타틴 또는 이의 활성대사산물의 농도는 nM 또는 그 이하로 측정되었으나 스타틴의 여러 효과가 실험적으로 증명된 경우 세포에 투여된 스타틴의 농도는 이보다 훨씬 높은 경우가 대부분이기 때문이다. 예를 들어 rodent 또는 여러 동물실험에 쓰여진 스타틴의 농도 역시 인체 투여량의 수 배 또는 수십 배에 달하는 경우가 무수히 많은 것이 현실이다.

따라서 상용량을 투여 받고 있는 인체에게서 이러한 현상들이 똑같이 일어나리라는 보장은 없을 것이다. 또한, 스타틴의 투여시 반드시 일어나는 지질수치의 변화를 완전히 배제하고 연구할 수 없다는 한계점이 있다. 그러나 보수적으로 판단한다 하더라도, 인간에게 스타틴을 상용량 투여시 CRP 수치 및 기타 cytokine 수치의 감소, CD40L 등의 감소가 혈중에서 관찰된다는 사실은, 그 경로가 어떠한 스타틴의 염증강하효과가 있다는 점을 반증한다. 넓게 보면 LDL-C 수치 자체의 높은 상태가 염증이라고 할 수도 있으며, 이를 저하함으로써 염증 스트레스의 정도 또한 감소된다는 폭넓은 주장이 설득력이 있다.

결론

스타틴은 지질강하효과 이외에도 부가적인 염증 기전이 존재하는 약이란 점은 확실하다. 그러나 실험적인 자료를 전적으로 신뢰하는 자세에 대하여서는 신중을 기하는 것이 좋다고 판단된다. 적어도 급성관동맥증후군과 같은 급성상태에서는 스타틴의 항염증작용 등이 심혈관질환의 재발 방지에 부분적으로 기여하는 것으로 판단된다.

REFERENCES

1. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-9.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Trial Study Group. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. *Lancet* 2009;373:1175-82.

각국의 이상지질혈증 진료지침서 요약

가톨릭의대 순환기내과 백상홍 교수

각국의 이상지질혈증 진료지침서 요약

1. 한국의 이상지질혈증의 진단 및 치료의 기준

1) 진단 기준

이상지질혈증은 보통 증상이 없으므로 치료를 위하여 선별검사가 필수적인데, 20세 이상의 성인은 공복 후에 혈청 지질 검사(총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C)를 적어도 5년에 1회 이상 측정하여야 한다. 치료 방침의 결정 전에는 적어도 2회 이상의 반복 측정을 하여야 하며, 측정 결과에 현저한 차이가 있을 경우 세 번째 측정이 필요할 수도 있다.

검체의 외관으로도 대략적인 중성지방 농도를 예측할 수 있는데, 혈청이나 혈장이 투명하다면 중성지방 농도는 정상 범위일 것으로 추정되며, 혼탁해질수록 그 농도는 점점 증가하여, 불투명하거나 우유빛일 경우는 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상이다. 킬로미크론(chylomicron)은 검체를 4°C에 세워두었을 때 상층의 막을 형성하는데 비해, VLDL의 경우에는 전체적으로 불투명하다. 고콜레스테롤 검체는 투명하나, 간혹 LDL-C의 증가에 동반된 carotene의 증가로 오렌지색을 띠 수도 있다.

LDL-C의 농도는 근래에는 직접 측정이 보다 많이 이용되는 추세이나, 측정이 불가능한 경우에는 중성지방의 농도가 400 mg/dL 이하인 경우에 한하여 다음의 Friedwald 공식으로 계산할 수도 있다. 단, 두 방법 간의 약간의 오차가 존재하므로 연구를 위해서는 어떤 방법을 사용하는지에 대한 일관성이 있어야 한다.

* LDL 콜레스테롤 = 총콜레스테롤 - HDL 콜레스테롤 - (중성지방/5)

이상지질혈증의 진단기준을 정하는 것에는 몇 가지 고려하여야 할 점이 있다.

이상지질혈증의 정도와 심혈관질환의 위험도는 직선적인 관계로서 뚜렷한 threshold를 보이지 않으며, 환자와 정상인의 분포 또한 매우 큰 중첩을 보여서 그 분별점을 명확하게 찾기는 힘들다. 따라서 진단을 위한 기준을 설정하는 데 있어서 인위적인 설정을 완전히 배제하기는 매우 어렵다.

기준 설정 방법에 있어서 역학연구를 통한 심혈관계 질환 위험도 상승의 특정한 수준, 예를 들어

표 1 한국인의 이상지질혈증 진단 기준

총콜레스테롤	(mg/dL)
높음	≥ 230
경계치	200-229
정상	< 200
LDL-C	(mg/dL)
높음	≥ 150
경계치	130-149
정상	100-129
적정	< 100
HDL-C	(mg/dL)
낮음	< 40
높음	≥ 60
중성지방	(mg/dL)
높음	≥ 200
경계치	150-199
정상	< 150

(한국지질동맥경화학회 이상지질혈증 진료지침)

위험도의 2배의 상승 등을 기준으로 하는 것과 인구 집단의 지질농도 분포상에서 특정한 백분위수(percentile), 예를 들어 90 백분위수와 같은 기준을 정하는 것은 서로 다른 의미를 가진다. 전자의 경우는 과학적인 접근이며 임상적인 의미가 분명하다고 할 수 있겠으나, 2배 혹은 3배 등을 기준으로 하는 것 역시 연속적인 위험도의 증가를 인위적인 설정으로 분할해버리는 결과를 초래한다. 또한 이에 기준으로 삼을만한 국내의 전향적 코호트 연구결과가 미비하다는 문제점이 있다. 후자의 경우 몇 백분위수 수준을 기준으로 할 것인가는 전적으로 인위적인 설정이므로 그 임상적인 의미가 떨어진다. 이는 문제점이 있으나, 전 인구 집단 중 어느 정도 비율의 집단을 관리가 필요한 대상으로 선별할 것인가가 명확하다는 점에서 정책적 또는 경제적인 관점에서 유용하다고 할 수 있다.

위와 같은 사항을 고려하고, 국민건강 영양조사의 결과에서 나타난 지질 농도의 분포를 감안하여 표 1과 같이 이상지질혈증 진단기준을 설정하였다.

이는 한국지질동맥경화학회 이상지질혈증 진료지침서 2판(2003년)의 진단기준과 비교하여 고콜레스테롤 혈증의 정의가 240 이상에서 230 mg/dL 이상으로 하향 조정되었고, 높은 LDL-C의 기준이 160 이상에서 150 mg/dL 이상으로 하향 조정되었으며, 기타의 기준은 동일하다. 이러한 하향 조정은 우리나라 역학 조사 결과의 백분위수 수준을 고려한 것이며, 이상지질혈증에 대한 경각심을 좀 더 높이기 위한 의도를 담고 있다. 단, 이 기준을 넘어선다고 해서 반드시 치료를 하는 것이 아님에 유의해야 하며, 치료 기준은 개개인의 위험 수준 등으로 고려하여 정한다.

2) 치료 기준

이상지질혈증의 치료 기준은 이상지질혈증에 대한 여러 가지 방법의 중재, 주로는 약물치료에 의한 이상지질혈증 치료의 결과를 보여주는 임상 시험들의 결과를 종합하고, 비용-효과적인 측면까지 고려하여 결정하여야 한다. 그러나 한국인들을 대상으로 한 대규모의 전향적 무작위대조군 임상시험 결과가 없는 상황에서, 현실적으로는 기존의 외국의 주요 지침서를 참고하여 전문가들의 의견을 모아 기준을 설정할 수밖에 없는 어려운 한계가 있다.

역학 연구 결과를 참고하여 진단 기준에 있어서는 과거의 이전 판과 달리 약간 하향조정하는 변동이 생김에 따라 NCEP-ATP III의 지침을 따랐던 기존의 치료 기준을 그대로 유지할 것인가, 혹은 진단기준에 맞추어 하향조정할 것인가의 문제가 발생하였다.

치료 기준과 진단 기준의 숫자가 서로 다르기 때문에 생기는 혼동도 있을 수 있겠으나, 치료 기준을 진단 기준에 맞추어 하향 조정하게 된다면 이는 순전히 편의를 위한 인위적인 설정일 뿐만 아니라 약물치료를 요하는 환자의 수가 크게 증가하게 되어 사회적인 부담이 커지게 되므로 신중할 필요가 있다. 그래서 (1) 치료기준을 바꾸어야 할 만한 국내의 근거는 현재로서 없다는 점, (2) 한국인에서는 허혈성 심장질환의 빈도가 미국에 비하여 현저하게 낮기 때문에 미국의 치료지침보다 더 적극적인 치료를 하는 기준을 적용한다는 것은 적절치 않을 것으로 생각된다는 점 등으로 고려하여 치료 기준을 하향 조정하지 않고 이전 판의 지침을 그대로 유지하기로 하였다.

혈청 지질의 농도 외에 여러 가지 위험요인의 유무를 파악하여 환자의 위험 수준에 따라 목표 LDL-C 농도를 차등 설정하는 기존의 틀을 유지하며, 그 기준은 표 2, 3에 제시되어 있다.

LDL-C 뿐만 아니라 다른 혈청 지질농도의 이상을 동반한 경우로 우선 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우에는 급성췌장염의 위험을 낮추기 위하여 중성지방의 농도를 낮추는 것이 필요하다. 중성지방 농도가 500 mg/dL 미만인 경우에는 표 3과 같이 위험도를 분류하여 LDL-C 농도를 우선 조절하고, LDL-C가 목표에 도달하면 비 HDL-C (=총콜레스테롤 - HDL-C)을 계산하여 표 3의 기준에 따라 조절한다. 목표 비 HDL-C의 농도는 LDL-C의 목표치에 30을 더한 값이다.

HDL-C가 낮은 경우의 치료에 대해서는 연구 결과가 미약한 면이 있으며, HDL-C를 상승시킬 방법의 한계 등의 문제로 인하여 치료의 목표치를 별도로 설정하지는 않았다.

2004년 미국 NCEP ATP III 치료지침의 수정권고안에서는 관상동맥질환자 중 더욱 위험이 높을 것으로 생각되는 초고위험군에 대해서는 LDL-C 70 mg/dL 이하로 치료목표를 잡을 것을 고려하라는 권고가 있었는데, 여기서 초고위험군(very high risk group)은 이미 심혈관질환이 있으면서 (1) 여러 개의 주요 위험요인(특히 당뇨)이 있을 때, (2) 심한 수준의 잘 조절되지 않는 위험요인(특히 계속되는 흡연), (3) 대사증후군의 여러 위험요인이 있을 때, (4) 급성관동맥증후군의 경우 등이 포함된다. 본 치료 지침에서는 국내 전문가들의 합의를 기초로 이러한 초고위험군에서 기존의 LDL-C 100 mg/dL 미만보다 더 낮은 70 mg/dL의 치료 목표를 고려하는 것을 한국의 치료지침으로서 받아들이고자 한다.

표 2 LDL-C을 제외한 주요 심혈관 위험인자

- 흡연
- 고혈압 수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 이완기혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용
- 낮은 HDL-C (<40 mg/dL)
- 연령 남자 45세 이상 여자 55세 이상
- 관상동맥질환 조기 발병의 가족력 부모, 형제자매 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병한 경우

* 높은 HDL-C (60 mg/dL 이상)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감하게 된다.

표 3 위험도 분류에 따른 LDL-C 및 비 HDL-C 목표치

위험도	LDL-C 목표 (mg/dL)	비 HDL-C 목표 (mg/dL)
고위험군(관상동맥질환, 또는 그에 상당하는 위험) 관상동맥질환, 경동맥질환, 말초혈관질환, 복부동맥류, 당뇨병 향후 10년간 관상동맥질환 발병 가능성 20% 이상	< 100	< 130
중등도 위험군 2가지 이상의 주요 위험인자가 있으나 10년 내 관상동맥질환 발병률 20% 이하	< 130	< 160
저위험군 위험인자가 없거나 1개	< 160	< 190

2. 미국의 National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) 지침서 수정판

2001년, NCEP의 ATP III는 콜레스테롤 치료에 대한 근거 중심 지침을 출간하였다. ATP III의 출간 이후 스타틴 치료 효과에 대해 5개의 큰 규모의 임상연구인 Heart Protection Study (HPS), Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA), Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER), Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection -Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT -TIMI 22) trial Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial-Lipid-Lowering Trial (ALLHAT-LLT)들의 결과가 발표되었다. 이러한 결과를 바탕으로 2004년 NCEP의 ATP III 수정판을 제시하였는데 이에 대해 요약하면 다음과 같다(표 4).

1) 최근 임상연구 결과에 따른 위험군 분류, LDL-C 목표치 및 치료 방법

표 4 ATP III 지침의 LDL-C 치료 목표

위험분류	LDL-C 목표치	초기 생활방식 교정	약물치료 고려**
고위험군(High risk): 관상동맥질환* 및 그에 준하는 위험요인 (10년 위험 > 20%)	< 100 mg/dL (optional goal: < 70 mg/dL)	≥ 100 mg/dL#	≥ 100 mg/dL † † (< 100 mg/dL: 약물선택 고려)**
중등도 고 위험군 (Moderately high risk): 2개이상 위험인자 † (10년 위험 10% to 20%)§§	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL (< 100~129 mg/dL: 약물선택 고려)#
중등도 위험(Moderate risk) : 2개이상 위험인자 † † (10년 위험 < 10%)§§	< 130 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL
저위험군 (Lower risk): 0~1 위험인자 †	< 130 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 190 mg/dL (160~189 mg/dL: LDL강하약제 선택 고려)

* 관상동맥질환이란 심근경색, 불안정성 협심증, 관상동맥시술(혈관성형술 혹은 우회로술) 혹은 임상적 의미를 가지는 심근 허혈의 상태를 포함한다.
 † 관상동맥질환 및 그에 준하는 위험요인은 죽상경화질환(말초혈관질환, 복부대동맥류, 경동맥질환[일과성 뇌허혈 혹은 경동맥에 기인한 뇌졸중 혹은 50% 이상의 경동맥 협착]), 당뇨, 관상동맥질환 10년 위험도 20% 이상인 경우 위험요인 2개 이상인 경우를 포함한다.
 ‡ 위험요인은 흡연, 고혈압(140-90 mmHg 이상의 혈압 혹은 항고혈압제 복용), 낮은 HDL-C (40 mg/dL 미만), 조기 관상동맥질환의 가족력(55세 미만의 남자 직계 가족, 65세 미만의 여자 직계 가족에서의 관상동맥질환), 연령(45세 이상 남자, 55세 이상 여자)을 포함한다.
 §§ 10년 위험률 계산은 www.nhlbi.nih.gov/guideline/cholesterol에서 확인할 수 있다.
 §1 개 이하의 위험요인을 가진 대부분의 사람들은 10년 위험률이 10% 미만이므로 이런 사람들에게서 위험률 계산은 필요하지 않다.
 || 초고위험군은 추가적으로 LDL-C 70 mg/dL 미만이 선호되며 고중성지방혈증을 보이는 환자에서는 비 HDL-C 100 mg/dL 미만이 추천된다. 선택적으로 LDL-C 100 mg/dL 미만이 선호된다.
 # 고위험군 혹은 생활방식과 관련된 위험요인(비만, 저하된 신체활동, 높은 중성지방, 낮은 LDL-C, 대사증후군)을 가진 중등도 고위험군은 LDL-C 수치와 관계없이 이러한 위험요인들을 변화시키기 위한 치료적 생활방식 교정이 필요하다.
 ** LDL-C 저하 약물치료는 최소한 30-40%의 LDL-C의 감소를 목표로 설정되어야 한다.
 † † 기저 LDL-C가 100 mg/dL 미만이라 하더라도 최근 임상시험 결과에 근거하여 해당되는 경우 LDL-C 저하 약물치료를 선택할 수 있다. 만약 고위험군에 해당되는 사람이 높은 중성지방, 낮은 LDL-C를 보이면 fibrate, nicotinic acid를 LDL-C 저하 약물치료에 추가할 수 있다.
 ‡ † LDL-C 100-129 mg/dL 인 중등도 고위험군에 해당되는 사람들은 생활방식 교정을 하면서 최근 임상시험 결과에 근거하여 LDL-C 저하 약물치료를 통해 LDL-C 100 mg/dL 미만으로 낮추는 것이 치료적 선택이 된다.

2) LDL-C에 대한 ATP III 치료 알고리즘에 대한 설명

- 생활방식 교정(Therapeutic Lifestyle changes ; TLC)은 이상지질혈증 치료에서 중요한 역할을 한다. TLC는 LDL-C의 감소 효과뿐만 아니라 전반적으로 심혈관질환의 위험을 낮추는 효과를 가진다.
- 고위험군에서는 LDL-C의 목표치를 100 mg/dL 미만으로 한다.
- 특히 초고위험군에서는 임상 시험에 근거한 자료에 의하면 LDL-C 70 mg/dL 미만을 치료의 목표로 삼을 수 있다.
- LDL-C가 100 mg/dL 이상일 때 생활방식 교정과 함께 LDL-C 저하 약물치료의 적용이 된다.
- 기저 LDL-C가 100 mg/dL 미만이라 하더라도 최근 임상시험 결과에 근거하여 해당되는 경우

- LDL-C 저하 약물치료를 선택할 수 있다.
- 만약 고위험군에 해당되는 사람이 높은 중성지방, 낮은 LDL-C를 보이면 fibrate, nicotinic acid를 LDL-C 저하 약물치료에 추가하는 것이 고려된다. TG가 200 mg/dL 이상이면 비 HDL-C는 설정된 LDL-C 목표보다 30 mg/dL 정도 높게 유지되는 것을 2차적인 목표로 삼도록 한다.
- 중등도 고위험군(위험요인 2개 이상 혹은 관상동맥질환 10년 위험도 10-20%)에서는 LDL-C의 목표치는 130 mg/dL 미만으로 유지하면 되는데 최근 임상연구 결과를 근거했을 때 선택적으로 LDL-C 목표치를 100 mg/dL 미만으로 고려해 볼 수 있다. LDL-C가 100-129 mg/dL인 경우 생활방식 교정만을 적용해도 되는데 최근 임상연구 결과를 근거했을 때 LDL-C 100 mg/dL 미만으로 낮추기 위해 LDL-C 저하 약물치료를 선택적으로 할 수 있다.
- 고위험군 혹은 중등도 고위험군이라도 생활방식과 연관된 위험요인(비만, 저하된 신체활동, 높은 중성지방, 낮은 HDL-C, 대사증후군)을 가진 사람이라면 LDL-C 수치와 관계없이 위험요인 감소를 위한 생활방식 교정이 필요하다.
- 고위험군 혹은 중등도 고위험군에서 LDL-C 저하 약물치료를 하는 경우 약 30-40%의 LDL-C의 감소를 목표로 설정되어야 한다.
- 저위험군에서는 치료의 목표나 분별점에 대해서 최근 임상연구 결과에 크게 영향을 받지 않는다.

3. 일본 동맥경화학회 지침

일본에서는 1987년 이상지질혈증에 대한 합의가 이루어졌지만 당시에는 근거중심이 아니라 전문가들의 견해에 의한 점이 많았고 “일본인에서의 이상지질혈증 치료지침”은 1997년 출간되었다. 이후 2002년 “죽상경화 심혈관질환 치료지침”이 발표되었으며, 이후 일본인을 대상으로 한 여러 역학적 및 임상적 근거에 의해 2007년 개정하였다.

일본인은 서구인에 비해 관상동맥질환의 유병률은 3-5배 적지만, 죽상경화성 뇌혈관 질환의 유병률은 2배 높기 때문에 LDL-C의 조절로 죽상경화성 뇌혈관 질환을 예방할 수 있었다.

일본 동맥경화학회에서 제시하는 지침에 대해 요약하면 표 5와 같다.

표 5 일본 동맥경화학회 이상지질혈증 치료 지침의 진단 기준

LDL-C	≥ 140 mg/dL
HDL-C	< 40 mg/dL
중성지방	≥ 150 mg/dL

12시간 금식 후 채혈한 혈청 지질 상태에 따라 다음과 같이 분류하고 있는데, 기존의 ‘고지방(hyperlipidemia)’ 과 달리 ‘이상지질혈증(dyslipidemia)’ 으로 이름하는데, 이는 낮은 HDL-C도 죽

표 6 일본 동맥경화학회 이상지질혈증 치료 지침의 치료 목표

치료전략 원칙	분류항목		지질치료 목표치 (mg/dL)		
		LDL-C 이외의 주요 위험인자*	LDL-C	HDL-C	TG
일차예방 약물치료전 식생활 습관 개선 우선 고려	I (저위험군) II (중등도 위험군) III (고위험군)	0 1~2 3 or more	< 160 < 140 < 120	≥ 40	< 150
이차예방 약물치료와 식생활 습관 개선 병용	관상동맥질환 경력		< 100		

Management of serum lipids as well as intervention of other risk factors (smoking, hypertension or diabetes) is necessary.
 * Major risk factors other than LDL-C
 Aging (male ≥ 45 years, female ≥ 55 years), hypertension, diabetes (including impaired glucose tolerance), smoking, family history of coronary artery disease, low HDL cholesterol (< 40 mg/dL) Category III, if complicated by diabetes mellitus, cerebral infarction or arteriosclerosis obliterans.

상경화증의 위험요인으로 포함되기 때문이다. 총콜레스테롤 240 mg/dL 에 해당하는 LDL-C은 160 mg/dL인데, 총콜레스테롤 ≥ 220 mg/dL에 해당하는 LDL-C ≥ 140 mg/dL일 때 높은 LDL-C로 간주한다. LDL-C의 기준을 140 mg/dL으로 설정한 이유는 140-160 mg/dL에서 다른 위험요인이 없더라도 LDL-C < 140 mg/dL에 비해 1.5배-2배의 죽상경화성 혈관질환 위험이 높기 때문이다. 낮은 HDL-C, 높은 중성지방에 대한 기준은 NCEP ATP III와 유사하다.

같은 지질 농도에서도 동반된 위험인자 유무에 따라 심혈관질환의 발생률이 크게 달라진다. 따라서 이상지질혈증 환자를 단순히 혈청 지질에 의해 치료 목표를 설정하는 것이 아니고, 동반된 위험인자에 의한 총체적인 접근 방식이 유럽과 미국에서 시작되었으며 일본에서도 이러한 경향에 따라 일본인에 적합한 목표치를 제시하고 있다. 위험요인에 따른 LDL-C 목표치는 표6에 제시된 바와 같다.

혈청 지질 관리시에 지질뿐만 아니라 다른 위험요인(흡연, 고혈압, 당뇨)에 대한 관리도 필요하며, 일차 예방과 이차 예방으로 나눌 수 있다. 일차 예방의 경우 LDL-C 이외의 주위험요인 개수에 따라 위험도를 분류할 수 있으며, 그에 따라 LDL-C 목표치가 설정된다. LDL-C 이외 주 위험요인으로는, 1) 연령(남자 ≥ 45세, 여자 ≥ 55세), 2) 고혈압, 3) 당뇨(내당능 장애 포함), 4) 흡연, 5) 관상동맥질환의 가족력, 6) 낮은 HDL-C (40 mg/dL 미만)에 대해 1개도 없으면 저위험군, 1-2개이면 중등도 고위험군, 3개 이상이면 고위험군으로 나누며 당뇨합병증, 죽상경화성 뇌혈관 질환이 있는 경우 고위험군에 속한다. LDL-C 목표치가 저위험군에서는 < 160 mg/dL , 중등도 고위험군에서는 < 140 mg/dL, 고위험군에서는 < 120 mg/dL 이다.

관상동맥질환이 있는 경우, 이차 예방으로 LDL-C 목표치는 < 100 mg/dL로 하며 이를 그림으로

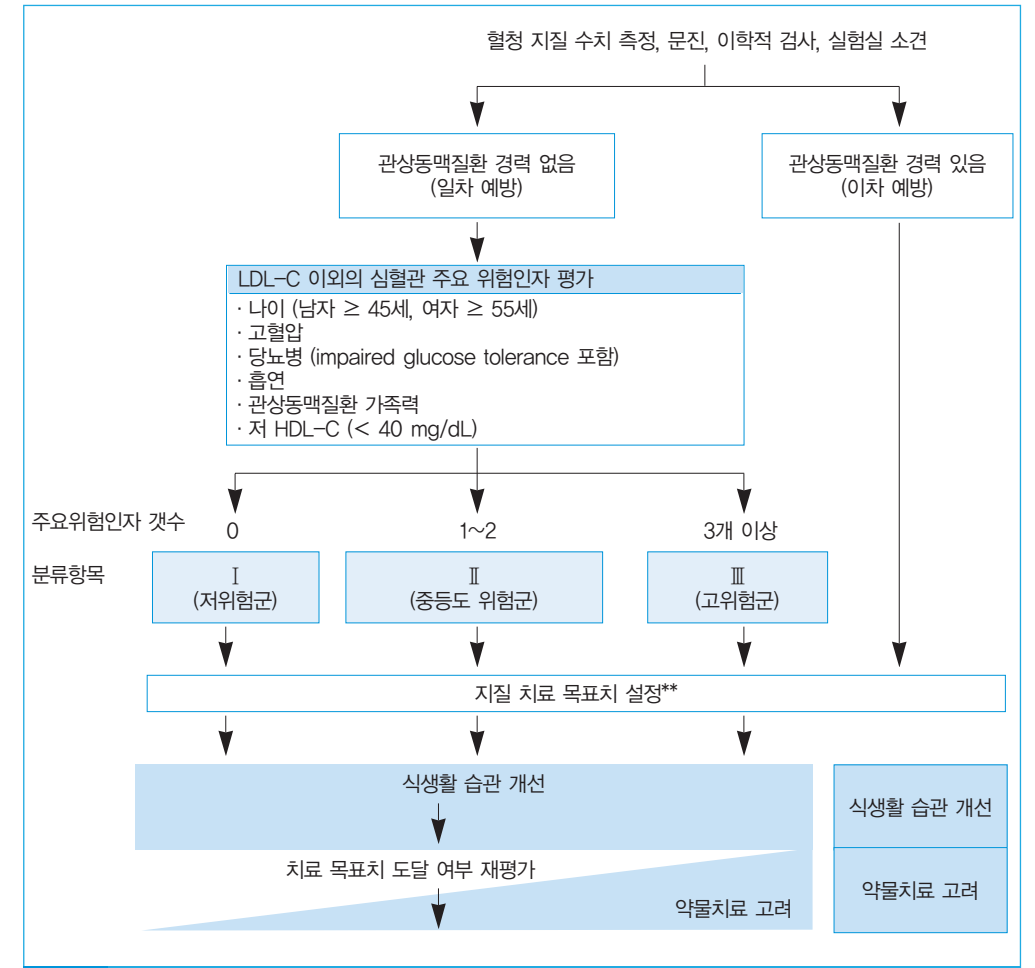


그림 1 일본 동맥경화학회 이상지질혈증 치료 지침의 치료 전략

표시하면 그림1과 같다. 일차, 이차 예방 모두에서 HDL-C은 ≥ 40 mg/dL, 중성지방은 < 150 mg/dL 을 목표로 한다.

REFERENCES

1. 이상지질혈증 치료지침. 2판 수정보완판. 한국지질동맥경화학회 치료지침제정위원회 서울. 2009
2. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143-421.
3. Scott M. Grundy, James I. Cleeman, C. Noel Bairey Merz, et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute, American College of Cardiology Foundation, and American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.
4. Teramoto T, Sasaki J, Ueshima H, et al. Executive summary of Japan Atherosclerosis Society (JAS) guideline for diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases for Japanese. *J Atheroscler Thromb*. 2007;14:45-50.

INDEX

1차 예방/일차 예방 _ 16,30,42,52,96-100,103, 104,106,107,118,131,210p
 2차 예방/이차 예방 _ 16,30,42,52,161,162,168 191,210,211p
 4S 연구 _ 12,69,117,160,165p

ㄱ

가족성 고콜레스테롤혈증 _ 30,124-127p
 간독성 _ 17,19,182-184p
 경동맥 _ 30,96,97,107,125-127,131,133,137,171, 172,207,208p
 경동맥 내중막 두께 _ 96,97,125-127p
 고위험 _ 52,54,55,187p
 고위험군 _ 16,28,30,46,52,60,99,103,106,107,126, 131,133,138,207-210p
 고혈압 환자 _ 29,58-60,63,98,131,179p
 골대사 _ 146-150p
 근육병증 _ 17,19,54,182-189p
 급성관상동맥증후군 _ 42-48, 201p

ㄴ

노인 _ 73,82,98,104,138,139,160p
 뇌졸중 _ 16,17,24,26-30,43,44,59-71,74,77, 96-100,103,116,117,121,130-133,161-166p

ㄷ

다면발현 효과 _ 14,20p
 단백질분해효소 억제제 _ 34,38,152p
 당뇨/당뇨병 _ 14,16,24,26,29,58,60,63,89, 96-98,103,105,116-122,130,131,137-143p
 대동맥판 경화 _ 88-91p

대동맥판 협착/대동맥판막 협착증 _ 88-91p
 대사증후군 _ 26,27,98,116,117,121,179,206,208p
 동맥경화 _ 20,29,53,55,66,67,74,84, 88-91,116,117,121,125-127,173,200,205,209-211p

ㄹ

만성콩팥병 _ 136p
 말초혈관질환 _ 207,208p

ㅁ

반감기 _ 14,20,111p
 부작용 _ 11,14,17,19,24-26,44-48,54,83,103,104, 116,138,139,142,154,166,167,173,176-179, 82-188,191p
 부정맥 _ 82-84p
 복합예방 _ 24,29,30p
 비뉴클레오시드 역전사효소 억제제 _ 153p

ㅂ

소아 _ 111,139,170-173p
 스타틴 복용 중단 _ 17p
 심부전 _ 24,28,30,52,66-78,80-91,166p
 심혈관질환 _ 10,16,17,20,24-30,52,60,66,78,89, 96,98,103,107,116,122,124,130,148,150,160-162, 168,176,179,180,201,202,204,206,208,210p
 심혈관질환 고위험군 _ 52,60p

ㅇ

안전성 _ 25,72,121,182p
 암 _ 12,26,101,104,130,182,190p

약리학 _ 14p
 이식혈관병증(Allograft vasculopathy) _ 110-113p
 약물상호작용 _ 153-156p
 여성 _ 25-27,104,131,148-150,160-168,176-179p
 이상지질혈증 _ 14,16,20,24,30,58-60,66,96,98, 116,117,130,136,147,148,152,155,156,180,204-211p
 인종적 차이 _ 176p
 임상연구 _ 16,17,24,28-30,66-69,74,78,82,100, 116,117,121,134,137,146-149,177,207-209p

ㅅ

작용기전 _ 14,34,147p
 장기이식 _ 110,112,113p
 죽상 경화 _ 136p
 죽상반 _ 28,97,107p
 지질저하 _ 34,38,66,99,131p

ㅇ

청소년 _ 127,170-173p
 치료지침 _ 96,99,100,106,206,209p
 친수성 _ 19,112,148,190p
 친지질성 _ 19p

ㅈ

퇴행성 변화 _ 89,90p

ㅊ

항레트로바이러스 치료 _ 152p
 협심증 _ 25-28,43,47,52,60,71,82,83,97,98,103, 116,117,163,170,201,208p

A

A to Z 연구 _ 28, 43p
 ACC/AHA _ 47, 54, 55, 186–188p
 ADVANCENT 연구 _ 84p
 AFCAPS/TexCAPS 연구 _ 16, 25, 28, 30, 97, 100, 102, 106, 164p
 ALERT 연구 _ 111p
 ALLHAT-LLA 연구 _ 58, 59, 179p
 ASCOT-LLA 연구 _ 16, 28, 30, 59, 60, 61, 63, 97, 101, 104, 105, 119, 120, 164, 207p
 ASPEN 연구 _ 101, 102, 105p
 ASTRONOMER 연구 _ 90, 91p
 atorvastatin _ 11, 14, 17, 19, 20, 27–29, 36, 43, 44, 47, 53, 59, 60, 61, 69, 83, 90, 98, 104, 112, 116, 117, 119, 120, 125, 126, 132, 133, 137–139, 153–155, 161, 162, 164, 166, 167, 172, 179, 184, 185, 187, 207p
 AVID 연구 _ 84p

C

CARDS 연구 _ 16, 29, 30, 98, 101, 102, 105, 116, 117p
 CARE 연구 _ 26, 42, 46, 59, 117, 119, 160, 161, 167p
 cerivastatin _ 11, 19, 36, 37, 137–139, 149p
 CORONA 연구 _ 30, 68–70, 74–77, 85, 120p
 CYP _ 36, 111, 112, 153, 155, 187, 188p
 Cytochrome P450 _ 19, 153p
 Cyclosporin _ 19, 111–113, 138, 186, 187p

F

fluvastatin _ 11, 17, 19, 36, 53, 111, 112, 118, 137, 139–141, 153–156, 183, 184, 187, 188p

G

GENOA 연구 _ 58p
 GISSI-HF 연구 _ 30, 66, 68, 74, 76, 77, 84p
 Golgi체 _ 34, 36p

H

HIV 감염 _ 152–156p
 HMG-CoA 환원효소 _ 10, 11, 14, 20, 34, 37, 38, 155, 196, 197p
 HMG-CoA reductase, HMG-CoA 환원효소 _ 10, 11, 14, 15, 20, 34, 35, 37, 38, 46, 146, 155, 196–198, 200p
 HPS 연구 _ 16, 28–30, 46, 53, 98, 101, 105, 117, 119, 120, 162, 164–167, 182, 207p

I

IDEAL 연구 _ 16, 27, 28, 30, 46, 47p
 Insig 단백질 _ 34, 36p
 INTERHEART 연구 _ 96p

J

J-LIT 연구 _ 176p
 JUPITER 연구 _ 16, 26, 30, 60, 62, 63, 100, 103, 105, 106, 116, 118, 162–165, 182, 201p

L

LIPID 연구 _ 16, 27–30, 46, 47, 52, 97, 98, 118–120, 148, 167p
 lovastatin _ 11, 14, 17, 19, 20, 25, 36, 37, 97, 104, 112, 120, 137, 140, 141, 153–156, 164, 185, 187, 188, 196p

M

MEGA 연구 _ 16, 25, 28, 30, 99, 100–102, 105, 120, 162, 165, 178p
 mevalonate _ 11, 15, 34, 35, 147, 197, 198p
 mevalonic acid _ 14, 34, 35, 38, 138, 196p
 MIRACL 연구 _ 27, 28, 30, 43–45, 47, 201p

P

pitavastatin _ 14, 17, 19, 20, 36, 37, 112, 153p
 pravastatin _ 11, 12, 17, 19, 24–28, 36, 37, 43, 44, 46, 52, 53, 59, 97, 98, 104, 110, 112, 118, 119, 120, 137, 139–141, 148, 153–156, 160–162, 164–167, 172, 177–179, 182, 184, 185, 187, 188, 190, 196, 207p
 PRISM 연구 _ 43p
 PROSPER 연구 _ 16, 28–30, 53, 98, 99, 100–102, 104, 105, 119, 120, 165–167, 207p
 PROVE-IT 연구 _ 28, 30, 43, 44, 46, 47, 105, 201p

R

RIKS-HIA 연구 _ 42p
 rosuvastatin _ 11, 14, 17, 19, 20, 25, 26, 36–38,

60, 62, 66, 68–78, 84, 85, 90, 98, 105, 112, 116, 118–120, 137, 139, 153–156, 162–165, 179, 182, 184, 187, 188, 190, 201p
 rule of 6 or 7 _ 15p

S

SALTIRE 연구 _ 91p
 SEARCH 연구 _ 90, 91p
 SEAS 연구 _ 28, 30, 91p
 SAGE 연구 _ 165, 166p
 simvastatin _ 11, 12, 16, 17, 19, 26–29, 36, 37, 43, 44, 46, 47, 52–54, 91, 98, 105, 111, 112, 117, 119, 120, 125–127, 137, 139, 140, 148, 149, 153–156, 160, 164–166, 172, 176, 177, 182, 183–185, 187, 188, 190p
 SPARCL 연구 _ 16, 29, 30, 132, 133p
 SREBP-cleavage-activating protein (SCAP) _ 34, 36p
 Sterol regulatory element (SRE) _ 34, 36p
 Sterol-regulatory binding protein (SREBP) _ 10, 34, 36, 38, 197p
 SYMPHONY 연구 _ 43p

T

TNT 연구 _ 16, 27, 28, 30, 46, 47, 53, 69, 120, 167p

W

WOSCOPS 연구 _ 12, 16, 24, 28, 30, 97, 99, 100–106, 119, 120p

스타틴 임상연구의 근거 *Evidence in Statin Clinical Trials*

한국지질·동맥경화학회 회장
한국지질·동맥경화학회 이사장

이현철
신현호

인쇄일 2010년 11월 18일
발행일 2010년 11월 25일

발행·편집인 백상홍

발행처 한국지질·동맥경화학회 치료지침 위원회
서울시 마포구 도화동 553번지
마스터즈 타워 805호
Tel 02-3275-5330
Fax 02-3275-5331

제작 (주)메디칼리뷰
서울시 금천구 가산동 505-18
에이스하이엔드타워 5차 17층
Tel 02-6344-1919
Fax 02-6344-1910
www.MDzone.co.kr