고콜레스테롤혈증 치료에서 아토바스타틴 5mg과 10mg 사용 시의 효능 및 안전성 비교 연구

지방공사 강남병원 내과

김화민, 이현희, 이재건, 최혜진, 박창하, 서명덕
정재천, 조한균, 최성식, 김석연, 이우승, 원경현

=Abstract=

Comparison of Efficacy and Safety of Atorvastatin, 5mg and 10mg in the Treatment of Hypercholesterolemia

Hwa Min Kim, M.D., Hyun Hee Lee, M.D., Jae Gun Lee, M.D.,
Hae Jin Choi, M.D., Chang Ha Park, M.D., Myung Deok Seo, M.D.,
Jae Cheon Jeong, M.D., Han Kyun Cho, M.D., Sung Sik Choi, M.D.,
Seok Yeon Kim, M.D., Woo Seung Lee, M.D., Kyung Heon Won, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam Hospital, General Corporation, Seoul, Korea

Background : Coronary heart disease(CHD) is a major cause of morbidity and mortality in modern era. Hypercholesterolemia is a major risk factor for CHD. Atorvastatin is the most potent drug currently available for lowering low density lipoprotein(LDL) cholesterol. This study compared the efficacy and safety of 6 month therapy with atorvastatin 5mg and 10mg per day.

Methods : A total of 114 men and women with serum LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL and triglycerides ≤ 400 mg/dL who need therapy according to National Cholesterol Education Program(NCEP) Adult Treatment Panel(ATP) III guideline were followed up for 6 months on outpatient basis. Atorvastatin 5mg was administered to 46 patients and 10mg to 61 patients per day. Lipid parameters were checked for 6 months and compared with baseline(within-treatment) and according to dose(between-treatment). Serum LDL cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein(HDL) cholesterol change were checked according to their baseline, age, sex. NCEP ATP III target serum LDL cholesterol concentration achieving rate was compared between two treatment groups.

Results : A total of 107 patients completed the 6-month schedule. Of the 107 patients, 29 patients were men and 78 patients were women. Both treatment groups had statistically significant within-treatment mean percent decreases from baseline to 6 month in total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, LDL cholesterol/HDL cholesterol, and total cholesterol/HDL cholesterol ratio. In between-treatment comparison, both comparator groups had no statistically significant change in all of lipid parameters. LDL cholesterol, triglycerides had statistically significant LDL cholesterol percent decrement according to their baseline level.

((LDL cholesterol, ≥ 160 mg/dL, ≤ 160 mg/dL) (triglycerides, ≥ 250 mg/dL, $150 \leq 250$ mg/dL, < 150 mg/dL)) Old age(≥ 65) had statistically significant percent decrement in LDL cholesterol after 6 months in 10mg-administered group, but not in 5mg administered group. Gender had no effect in LDL cholesterol decrement. *Absolute change were also included in statistical analysis. Above all-mentioned notions including between-treatment changes, LDL-C, HDL-C, TG changes according to baseline level, LDL-C changes according to age and sex were same at absolute change comparison.* In both comparator groups, NCEP target LDL cholesterol concentration achieving rate was same, considering the same efficacy for LDL cholesterol lowering and baseline LDL cholesterol difference. Atorvastatin 5mg and 10mg were well tolerated for 6 months. Only 3 patients(5%) in 10mg group had mild drug-related adverse effect. 5mg atorvastatin had statistically significant superior safety.

Conclusion : In patients with hypercholesterolemia in Korea, both low doses were effective for lowering total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides and well tolerated.(within-treatment) No difference in efficacy was observed between treatment groups. If we hypothesize that both low doses have same efficacy and 5mg atorvastatin have superior safety, and if we consider NCEP 10-year risk for CHD, we can conclude that 5mg atorvastatin can be administered to patients who belong to NCEP 10-year risk $< 10\%$, but for patients who belong to NCEP 10-year risk $\geq 10\%$, more than 10mg of atorvastatin should be prescribed.

Key Words: Atorvastatin, Hypercholesterolemia, LDL cholesterol, Triglycerides.

교신저자 : 김석연

소 속 : 지방공사 강남병원 내과

주 소 : 서울특별시 강남구 삼성동 171-1 (우편번호 135-091)

전 화 : (02) 3430-0617 Fax : (02) 3430-0683 E-mail : ks7688@hanmail.net

서 론

미국에서는 약 1350만 명의 사람들이 관상동맥 질환에 이환되어 있고 서구 사회에서는 사망의 주요한 원인으로 되어있다. 미국에서만 1996년에 664억 달러의 비용이 들었으며^{1,2)} 혈중 콜레스테롤 수치(TC)와 관상동맥 경화와의 상관관계는 잘 알려져 있다³⁾.

여러 임상 연구는 저비중 지단백 콜레스테롤(LDL-C)이 관상동맥 질환과 밀접한 연관을 가지고 있고 LDL-C을 낮춤으로써 유병률과 치사율을 감소시킨다는 것을 밝혀낸 바 있다⁴⁻⁷⁾. NCEP ATP III는 관상동맥 질환에 이환될 위험에 따라 혈중 LDL-C의 목표 농도와 그에 따른 치료 guideline을 제시한 바 있다⁸⁾. 현재 이용중인 지질 저하제 중 TC와 LDL-C을 낮추는데 가장 효과적인 약물은 스타틴계 약물이다⁹⁾. 스타틴계 약물은 고지혈증 이 있는 환자에서와 정상 또는 경계성 고지혈증 환자에서 일차 예방(primary prevention) 효과와 이차 예방(secondary prevention) 효과가 모두 있는데^{4,6)} 그의 기전으로는 죽상 경화반의 퇴행(regression)¹⁰⁾, 안정(stabilization)^{11,12)}, 염증 감소(reduced inflammation)¹³⁾, 혈전증 감소(decreased thrombogenicity)¹⁴⁾, 혈관 내피 세포의 기능 향상(reversal of endothelial dysfunction)¹⁵⁾, LDL-C의 산화 감소(reduced LDL-C oxidative modification)^{16,17)} 등을 들 수 있겠다. 최근 승인된 스타틴계 약물의 하나인 아토바스타틴은 가장 강력한 LDL-C 저하제로 제시된 바 있다¹⁸⁾. 아토바스타틴은 38%~51%(10mg to 40mg)까지 LDL-C 감소 효과를 가진 것으로 알려져 있고¹⁸⁾ 관상동맥 질환의 일차와 이차 예방 효과 모두에서 다른 스타틴계 약물보다 NCEP guideline을 더 많이 성취할 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. 이와 같이 아토바스타틴은 스타틴계 약물 중에서 가장 효능이 강하다고 알려져 있지만 서양인을 대상으로 한 것이고 초회

량이 10mg으로 된 것이 많다. 한국인은 서양인과 생활 습관, 약물 대사와 관련된 간 효소의 유전적 차이로 인하여 효능을 검증하여야 될 것으로 생각한다. 본 연구에서는 아토바스타틴의 5mg과 10mg의 여러 분류에 따른 지질 강하 효과와 NCEP ATP III 목표 성취도를 비교하여 효능을 검증하여 보고자 한다.

연구 방법

1. 대 상

연구 대상으로의 포함 기준은 LDL-C이 130mg/dL 이상이면서 중성 지방(TG)은 400mg/dL 이하인 고콜레스테롤혈증 환자였다. 혈중TC, TG, 고비중 지단백 콜레스테롤(HDL-C)은 12시간 금식한 후 검사실에서 시행하였고 LDL-C은 Friedwald공식²⁰⁾으로 구하였다. 제외 기준은 제1형 당뇨병, 혈당 조절되지 않는 제2형 당뇨병이 있거나 최근 3개월 이내에 급성 관동맥 증후군이 있었던 경우, 이차적인 지질 이상을 보이는 신증후군, 갑상선 기능 저하증, 신부전의 경우, 간 기능 장애를 보이는 경우, 임신 또는 수유의 경우, 체 질량 지수 30이상의 심한 비만이 있는 경우, 지질 대사에 이상을 일으키는 것으로 알려진 약물이나 스타틴계 약물과 상호 작용을 일으키는 것으로 알려진 약물을 복용하는 경우였다.

(macrolide계 항생제, 면역 억제제, 전신적 스테로이드제, 항응고제, retinoic acid, 지질 억제제)

2. 연구 진행

2001년 3월부터 2003년 1월까지의 환자들 중 상기 기준에 해당되는 총 114명을 선발, 아토바스타틴을 5mg 쓰는 군과 10mg 쓰는 군으로 나누어 6개월 후의 TC, HDL-C, TG, LDL-C을 조사하였

Table 1. Baseline clinical characteristics according to dose of atorvastatin

	5mg group(n=46)	10mg group(n=61)	Total(n=107)
Mean age(years)	63.3±9.1	62.4±10.8	62.8±10.1
Men	11(24%)	18(30%)	29(27%)
Women	35(76%)	43(70%)	78(73%)
CHD*	10(22%)	7(11%)	17(16%)
HTN	40(87%)	50(82%)	90(84%)
DM	7(15%)	17(28%)	24(22%)
LDL-C(mg/dL)	160.7±27.2	180.8±33.5	172.1±32.4
TC(mg/dL)	244.9±26.8	270.3±37.4	259.4±35.5
HDL-C(mg/dL)	48.5±8.8	51±11.8	49.9±10.7
TG(mg/dL)	181.1±74.1	188.4±76.5	185.3±75.2
LDL-C/HDL-C	3.39±0.67	3.55±0.82	3.48±0.76
TC/HDL-C	5.18±0.87	5.38±0.99	5.29±0.94

Data are means±SD

n, number of patients; SD, standard deviation; LDL-C, low density cholesterol; TC, total cholesterol; HDL-C, high density cholesterol; TG, triglycerides;

*: history of angina, myocardial infarction, coronary bypass graft or angioplasty

다. 총 114명중 6%에 해당하는 7명이 추적 검사되지 않은 경우, 부작용 발생으로 약물을 중단한 경우, 급성 관동맥 증후군이 발생한 경우 때문에 탈락하였다.

연구 기간 중 대상 환자군에 대한 아토바스타틴의 용량에 대한 선호도를 조사하였고 107명중 53명과 전화 연락이 가능하였다.

3. 안전성

아토바스타틴을 복용하고 있는 대상 환자군의 부작용 점검 및 안전성 확보를 위하여 외래 방문 시 병력 청취 및 이학적 검사와 심전도 측정, 혈액 검사 등을 시행하였다. 혈액 검사에는 간 기능, 신장 기능, 적혈구, 백혈구, 혈소판, 혈색소, 근육 효소, 전해질 검사 등이 포함되었다.

4. 통계적 분석

SAS for window 95를 이용하여 통계적 분석을 시행하였다. 치료 전의 지질치에 대한 치료후의 값

비교는 *paired t-test*를 시행하였고 약물 용량간의 값 비교에는 *independent-sample t-test*를 시행하였으며 *p-value*<0.05인 경우를 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 환자군 특성

대상 환자 114명중 107명이 6개월 간의 추적 검사를 마쳤다. 1명은 부작용 때문에 1명은 급성 관동맥 증후군의 발생, 5명은 추적 검사 중 외래 방문을 하지 않았다.

107명중 남성은 29명, 여성은 78명이었으며 평균 연령은 62.8세였다. 이들 중 61명이 아토바스타틴 10mg군, 46명이 5mg군에 포함되었다. 나이 분포는 60대가 가장 많았다. 남성의 평균 연령은 57세였고 여성의 평균 연령은 65세로 여성에서 더 나이가 많았다. 전체 대상군 중 84%에서 고혈압이 있었고 16%에서 관상동맥 질환이 있었으며 22%에서 당뇨병이 존재했다(표 1). 조사 대상 환자군

Table 2. Percent change of lipids from baseline after 6 month

Lipid parameter	5mg(n=46)	10mg(n=61)	p-value(vs 10mg)
LDL-C	-37.0±17.5	-36.3±15.6	0.42
TC	-27.9±12.5	-27.4±12.4	0.43
HDL-C	2.6±17.8	0.26±16.5	0.25
TG	-15.0±44.7	-14.9±30.7	0.50
LDL-C/HDL-C	-36.9±20.6	-34.7±21.0	0.29
TC/HDL-C	-27.9±16.1	-25.8±12.0	0.23

For all lipid parameters except HDL-C, both group had statistically significant mean percent decrease from baseline. ($p < 0.05$) (within-treatment change)

Data are means±SD(percent)

Table 3. Percentage of patients achieving NCEP(ATP III) target goals after 6 month

	Patients treated with 5mg			Patients treated with 10mg		
	N	n	%	N	n	%
<100mg/dL	19	13	68	23	13	57
<130mg/dL	20	17	85	28	21	75
<160mg/dL	7	7	100	10	8	80
Total	46	37	80	61	42	69

Table 4. Comparison of LDL-C, HDL-C percent change from baseline after 6 month

		5mg group	10mg group	p-value(us 10mg)
LDL-C	≥ 160mg/dL	-43.6(n=21)	-38.8(n=44)	0.08
	<160mg/dL	-31.5(n=25)	-30.0(n=17)	0.39
p-value		0.007	0.03	
HDL-C	≥ 40mg/dL	-0.6(n=38)	-1.3(n=56)	0.41
	<40mg/dL	17.6(n=8)	17.8(n=5)	0.50
p-value		0.02*	0.12	

*:statistical significance defined as $p < 0.05$

의 평균 LDL-C은 172.1mg/dL, TG는 185.3mg/dL, TC은 259.4mg/dL, HDL-C은 49.9mg/dL이었다. 또 5mg군과 10mg군으로 구분하여 보았을때 LDL-C, TC, TG, HDL-C 모두 10mg군에서 더 높았다.

2. 혈중 지질 농도의 변화

아토바스타틴 6개월 복용 후 LDL-C, TC, TG, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C은 5mg군과 10mg군

모두에서 치료 전에 비하여 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$ 표 2). HDL-C은 치료 전에 비하여 유의한 변화가 없었다. ($p > 0.05$) LDL-C은 5mg군에서 -37.0%, 10mg군에서 -36.3% 감소하였고 복용 용량에 따른 차이는 없었다. 다른 측정 요소인 TC, LDL-C, TG, HDL-C, LDL-C/HDL-C, TC/HDL-C에서도 복용 용량에 따른 차이는 없었다 ($p > 0.05$, 표 2). NCEP ATP III guideline의 LDL-C 목표 농도 달성 정도를 비교하였다(표 3). 5mg군이 관상동맥 질환의 이환율이 각각 10%미

Table 5. Comparison of TG/LDL-C* ratio according to baseline level

	5mg group	10mg group
TG/LDL-C		
TG<150mg/dL	-0.2(n=19)	-0.1(n=25)
150≤TG≤250mg/dL	0.6(n=20)	0.7(n=23)
TG>250mg/dL	1.4(n=7)	0.9(n=13)

*TG/LDL-C:ratio of percent TG change and LDL-C change

Table 6. Comparison of percent LDL-C changes according to age and sex

Age				Sex		
Dose	≥65	<65	p-value	Male	Female	p-value
5mg	-39.2(n=19)	-35.5(n=27)	0.24	-34.9(n=11)	-37.7(n=35)	0.32
10mg	-39.5(n=33)	-32.6(n=28)	0.046*	-35.5(n=18)	-36.7(n=43)	0.40
p-value	0.48	0.27		0.46	0.39	

*statistical significance as defined $p<0.05$

Table 7. Drug-related adverse reactions

Adverse reactions	5mg group(n=46)	10mg group(n=61)
Fatigue/asthenia	0	1
Dyspepsia	0	1
Nausea	0	0
Myalgia/arthralgia	0	0
AST/ALT* elevation	0	1
CK** elevation	0	0
	0/46(0%)	3/61(5%) [#]

*AST/ALT: aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase

**CK: creatine kinase

[#]: $p=0.04$, Drug-related adverse reactions more common in 10mg group

만(위험인자 0~1), 20%미만(위험인자 2+), 20%이상(관상동맥 질환자, 당뇨 환자 등) 모두에서 달성 정도가 높았다. LDL-C, TG, HDL-C의 기저치와 복용량에 따른 변화를 조사하였다. LDL-C을 160mg/dL 이상인 군과 미만인 군으로 나누었을 때 160mg/dL이상인 군에서 5mg, 10mg군 모두에서 LDL-C이 유의하게 감소 폭이 컸다(-43.6% vs -31.5%, 5mg, $p=0.007$ / -38.8% vs -30.0%, $p=0.03$, 10mg 표 4). 복용량에 따른 차이는 없었다($p=0.08$, $\geq 160\text{mg/dL}$ $p=0.39$, $\leq 160\text{mg/dL}$). TG 기저치를

<150mg/dL, 150mg/dL≤250mg/dL, >250mg/dL의 세군으로 나누어서 보았을 때 TG/LDL ratio가 각각 -0.2, 0.6, 1.4 (5mg군) -0.1, 0.7, 0.9 (10mg)군으로 기저치가 높을수록 LDL-C감소에 비례하여 TG의 감소 폭이 컸다²¹⁾ (표 5).

HDL-C은 $\geq 40\text{mg/dL}$, $<40\text{mg/dL}$ 의 두 군으로 나누었을 때 40mg/dL미만인 군에서 17.6%(5mg), 17.8%(10mg)이 각각 증가하였고 40mg/dL이상인 군에서는 각각 -0.6%(5mg), -1.3%(10mg) 감소하였다(표 4). 5mg군에서 기저치에 따른 유의한 차

Table 8. Absolute change of lipids from baseline after 6 month

Lipid parameter	5mg(n=46)	10mg(n=61)	p-value(vs 10mg)
LDL-C(mg/dL)	-61.5±32.8	-67.3±35.8	0.19
TC(mg/dL)	-69.6±34.0	-76.0±39.3	0.18
HDL-C(mg/dL)	0.7±7.8	-0.6±8.0	0.21
TG(mg/dL)	-45.1±72.7	-36.6±54.0	0.25
LDL-C/HDL-C	-1.3±0.8	-1.3±0.8	0.48
TC/HDL-C	-1.5±0.9	-1.4±0.8	0.35

Data are means±SD

Table 9. Comparison of LDL-C, HDL-C absolute change according to baseline level after 6 month treatment

	5mg group	10mg group	p-value(vs 10mg)
LDL-C ≥ 160mg/dL	-80.5±26.2	-76.1±36.1	0.29
<160mg/dL	-45.4±29.2	-44.6±23.5	0.46
p-value	p<0.01*	p<0.01*	
HDL-C ≥ 40mg/dL	-0.5±7.5	-1.2±7.4	0.33
<40mg/dL	0.02±7.1	6.4±11.4	0.11
p-value	0.02*	0.11	

Data are means±SD(mg/dL), number 생략

*:statistical significance defined as p<0.05

Table 10. Comparison of absolute LDL-C change according to age and sex

	Age			Sex		
Dose	≥ 65 years	<65 years	p-value	male	female	p-value
5mg	-64.2±31.3	-59.5±34.2	0.32	57.1±35.4	-62.8±32.3	0.32
10mg	-71.3±30.4	-62.6±41.4	0.04*	64.7±32.2	-68.3±37.6	0.35
p-value	0.22	0.38		0.28	0.24	

Data are means±SD(mg/dL), number 생략

*:statistical significance defined as p<0.05)

이가 있었으며(p=0.02) 10mg군에서는 유의한 차이가 없었다(p=0.12 표 4). 복용량에 따른 차이는 없었다(p=0.41, ≥40mg/dL/p=0.5, <40mg/dL). 나이와 성별, 복용량에 따른 LDL-C의 변화를 조사하였다. 나이를 65세 이상인 군과 미만인 군으로 나누었을 때 5mg, 10mg군 모두에서 65세 이상일 때 감소 효과가 컸으나 10mg군에서만 유의하였다

(p=0.24 5mg/p=0.046 10mg, 표 6). 복용량에 따른 차이는 없었다(p=0.48, ≥65세/=0.28, <65세).

성별에 따른 비교에서 남성은 5mg군에서 -34.9%, 여성은 -37.7% 감소하였고 10mg군에서 각각 -35.5%, -36.7% 감소하였으나 통계적인 의미는 없었다(p=0.32, 5mg/ p=0.4 10mg 표 6). %변화와 함께 절대치의 변화도 비교 분석하였다(표 8, 9, 10). 복

용 용량에 따른 지질치의 변화, LDL-C, HDL-C의 기저치에 따른 변화, 성별과 나이에 따른 LDL-C의 변화의 절대치의 비교 분석에서 %변화와 같은 통계학적 의미를 나타내었다.

3. 안전성

6개월간의 아토바스타틴 치료를 하는 동안에 심각한 부작용을 가진 환자는 없었다. 아토바스타틴 복용 중에 호소했던 부작용은 3예(2.8%)가 10mg 군에서 있었다. 5mg군에서는 부작용이 없었다(표 7). 5mg군이 부작용이 적다는 것이 통계적으로 의미가 있었다($p=0.04$).

부작용 때문에 약물 복용을 중단한 경우는 10mg군에서 전신 근육통이 심해 중단한 한 예가 있었다. 다른 부작용인 간, 근육 장애의 빈도는 AST/ALT치가 정상보다 2배 정도 증가한 환자가 1명 있었으나 이후 추적 검사 결과 정상화되어 복용을 계속하였고 CK가 증가한 경우는 없었다. 주관적인 부작용으로는 소화 불량, 무력감이 각각 한 예씩 있었다.

4. 선호도 조사

본 연구에서는 조사 대상자들에게 약물 복용과 관련하여 전화 설문 조사를 시행하였다. 연구 대상의 107명중 53명이 전화 통화가 가능하였고 10mg 복용자가 38명, 5mg 복용자가 15명이었다. 초기 용량을 5mg과 10mg 어느 것으로 하고 싶은지, 약을 매일 잘 복용하는지, 약에 대한 부담감은 없는지 등이었다. 조사 결과 아토바스타틴 5mg에 대한 선호도가 높은 것으로 나타났다. 즉 53명 중 45명(85%)이 고지혈증에 대한 치료를 5mg으로 시작하는 것에 대한 선호도를 나타냈다. 또 조사 대상의 87%(46명)는 매일 약을 복용한다고 하였고 약을 먹는 것이 부담스럽고 귀찮다고 대답한 사람은

51%(27명)이었다. 한편 10mg 복용 자에게 고지혈증이 조절된 후 5mg으로 바꾸고 싶냐는 질문에는 전원이 그렇게 하겠다고 대답했다. 5mg 복용 자에게는 현재 고지혈증이 조절되는 상태이나 10mg 복용시 지질치를 더 떨어뜨려 급성 관동맥 증후군의 위험을 더 감소시킬 수 있으니 용량을 올리겠느냐는 질문에는 67%(10명)의 대상자에서 용량을 올리겠다고 대답했다.

고 찰

본 연구는 고지혈증 환자를 대상으로 아토바스타틴을 5mg군과 10mg군으로 나누어 6개월간 투여한 후 그 효과와 부작용, 선호도를 조사하였다. 아토바스타틴의 지질 강하 효과와 NCEP guideline의 성취도 관상동맥 질환 예방 효과를 확인할 수 있었다. 5mg군과 10mg 군 모두 치료 전에 비하여 HDL-C를 제외한 지질수치에서 치료 후 유의한 변화를 보였으며(within treatment) 약물 용량군 간의 차이는 없었다.(between treatment) 절대치의 변화도 비교 분석하였는데 %변화의 비교 분석과 같은 통계학적 의미를 나타내었다. 약물의 효능을 어떤 약물이 일으킬 수 있는 최고 반응이라고 정의할 때 아토바스타틴 5mg과 10mg은 절대치의 변화와 함께 %변화도 차이가 없어 동일한 효능을 가지고 있다고 할 수 있겠다. 10mg군에서의 LDL-C, TC, TG의 감소 효과는 CURVES study¹⁸⁾와 Karalis²²⁾등에 의한 연구 결과와 비슷하였다. 약물 용량 간(5mg vs 10mg) TC, LDL-C, TG, HDL-C 변화 사이에 차이가 없었던 것은 이전의 연구결과와 차이가 있는데 Knopp²³⁾와 PMSG II²⁴⁾에 의하면 스타틴계 약물은 40mg까지는 용량에 따라 지질 농도 변화가 일어나고 40mg보다 큰 용량에서는 40mg과 비슷한 지질 강하 효과를 보인다는 지수함수형 곡선(exponential curve)을 따른다고 보고하였다. 본 연구 결과와의 차이의 두 가

지 이유로는 아토바스타틴이 HMG-coA reductase를 차단하는 시간이 [반감기(14시간~20시간)]^{23,25)} 다른 스타틴계 약물보다 긴 것과 한국인의 약물 대사와 관련된 유전 효소의 차이를 들 수 있겠다. 본 연구는 5mg군의 대상이 46명으로 비교적 적어 이에 대한 임상적 평가가 이루어져야 할 것으로 생각된다. NCEP ATP III guideline 목표 LDL-C 성취도에선 5mg군이 80%로 10mg군보다 높았는데 이는 LDL-C감소 효과가 비슷하다고 가정할 경우 5mg군에서 기저 LDL-C(160.7mg/dL)이 10mg군(180.8mg/dL)보다 통계적으로 낮았기 때문($p=0.0004$)이라고 생각된다. 10mg군에서의 목표 도달 정도인 69%는 Karalis²²⁾등에 의한 연구에서의 59%보다 높았다. 이 차이는 Karalis등의 연구에서는 LDL-C 목표 도달 농도가 <100mg/dL인 대상이 64%로 본 연구의 41%보다 높았기 때문이라고 생각된다. NCEP ATP III에서는 LDL-C을 일차 목표로 정하고 TC, HDL-C을 이차 목표로 제시하였는데 LDL-C을 낮추는 것은 LIPID²⁶⁾, WOSCOPS⁶⁾ trial에서 보인 것과 같이 대단히 중요한 요소이다. WOSCOPS trial에서는 LDL-C을 26% 강화함으로써 급성 관동맥 증후군의 발생을 31% 감소시켰다고 보고하였다. 관상동맥 질환자나 당뇨병 등을 가진 환자에서 NCEP ATP III 목표에 도달하는 것이 68%(5mg), 57%(10mg)이었는데 LDL-C 감소 효과가 5mg과 10mg이 차이가 없다고 가정할 경우, 스타틴계 약물의 지질 농도 변화의 지수함수형 곡선을 고려하면 더 고용량(≥ 20 mg)의 아토바스타틴을 치료 시작 농도로 해야 될 것으로 생각된다. 성에 의한 차이는 복용 용량에 따라 차이가 없었으나 나이에 따른 차이는 10mg군에서 65세 이상인 군에서 통계적으로 LDL-C이 더 많이 감소하였다($p=0.046$, 표 6). 5mg군에서도 65세 이상인 군에서 LDL-C이 더 많이 감소하였지만(-39.2% vs -35.5%) 통계적인 의미는 없었다($p=0.24$). 이런 현상은 Recto⁹⁾등에 의한 연구에서도 통계적인 의미

는 없었지만 관찰되었다. 이는 아마도 고령인군에서 순응도가 더 높고 생활습관의 차이 때문이라고 추측된다. Stein²¹⁾등에 의하면 TG의 기저치가 >250mg/dL일 경우 TG/LDL ratio는 모든 스타틴에 대해서 1.2 ± 0.3 , 150mg/dL $\leq$ 250mg/dL에서는 0.5 ± 0.2 , <150mg/dL에서는 0.0 ± 0.3 으로 되어있는데 본 연구에서도 비슷한 결과를 확인할 수 있었다. 즉 TG의 기저치가 높을수록 LDL-C 감소 효과에 비례하여 감소 폭이 크다는 것이다. LDL-C을 160mg/dL을 기준으로 나누었을 때 160mg/dL 이상에서 5mg군, 10mg군 모두 통계적으로 유의하게 감소하였다(각각 $p=0.007$, $p=0.03$). 이는 아토바스타틴의 작용 기전이 LDL 수용체의 활성도와 숫자를 증가시키는 것과 연관이 있지 않나 생각된다²⁷⁾. HDL-C은 40mg/dL을 기준으로 나누었을 때 40mg/dL 미만인 군에서 상승효과가 더 크게 나타나는 경향이 있었는데 5mg군에서는 통계적인 의미가 있었다($p=0.02$ 표 4). 이는 Kastelein²⁸⁾에 의한 연구 결과와 차이가 있는데 Kastelein등은 기저 HDL-C치에 관계없이 HDL-C이 상승한다고 하였다. 본 연구에서는 HDL-C이 40mg/dL 미만인 군이 각각 8명(5mg), 5명(10mg)으로 한계가 있었다. 기저 LDL-C과 HDL-C에 대한 스타틴의 감소/상승 효과는 보다 대규모의 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

대부분의 다른 아토바스타틴 연구에서처럼 본 연구에서도 환자들의 약물에 대한 순응도는 높았다.(87%) 114명중 107명의 환자가 6개월 간의 연구를 마쳤으며 관찰된 부작용은 4예(3.7% 표 7)(약물중단 포함)에 지나지 않았다. 또 드물지만 스타틴의 가장 중요한 부작용인 간 효소의 증가와 근육에 대한 부작용은 각각 1예씩 있었다. 간 효소가 증가했던 환자는 약물의 중단 기준인 3배까지는 증가하지 않았으며 추적 검사에서 정상화되어 복용을 계속하였다. 전신 근육통으로 약물 복용을 중단하였던 환자도 CK의 상승은 관찰되지 않았다. 소화 불량, 무력감을 호소하였던 환자도 증세가 심

하지 않아 약물 복용을 계속하였다.

본 연구에서 시행하였던 전화 설문 조사에서는 아토바스타틴 5mg에 대한 선호도가 10mg에 비해 더 높았다. 즉 초기 치료 용량, 유지 용량으로는 대다수의 환자들이 5mg으로 복용하길 원하였다. 5mg을 선호하였던 이유로는 약의 용량이 높을수록 부작용이 심할 것이라는 생각, 경제적 비용, 약의 용량이 늘어나면 약을 끊지 못할 것이라는 생각 등이었다. 즉 일반 환자들은 약물 용량을 조금이라도 줄이고 싶어하였다. 또 부작용 전부는 10mg군에서 나타났다. 따라서 지질 강하 효과, 부작용, 환자의 선호도, NCEP ATP III guideline을 종합적으로 고려하여 볼 때 NCEP ATP III에 따른 위험도 10%~20%이상인 군에서는 20mg을 초기 용량으로 할 것을 설득하고 10%미만에서는 5mg군과 10mg군의 지질 강하 효과가 동등하다고 가정할 경우 5mg을 초기 용량으로 하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 조사 대상군의 표본 크기가 작아 한국인 일반으로 확대하기에는 무리가 있고 다른 서양인을 대상으로 한 대규모의 연구 결과와 확실히 다르다고 말하기에는 힘들다는 데 있다. 특히 스타틴의 지수함수형 곡선의 좌측 부분(저용량)에서의 지질 강하 효과는 보다 대규모의 대상을 표본으로 하여야 할 것으로 생각된다. LDL과 HDL 기저치에 따른 아토바스타틴의 효과, 아토바스타틴 복용자에서 추적 검사상 한국인의 관상동맥 질환의 유병률, 치사율등도 이 후의 연구에서 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

목 적 :

지방공사 강남병원 순환기 내과에서 추적 검사 받는 고지혈증 환자 107명을 대상으로 아토바스타틴 저용량인 5mg과 10mg 사용시의 콜레스테롤 저하 효과, 부작용등을 조사하였다.

방 법 :

NCEP guideline에 따라 약물 치료가 필요한 환자 중 LDL-C 농도가 130mg/dL이상이면서 TG농도가 400mg/dL이하인 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 5mg, 10mg 투여군으로 나누어 6개월 후의 지질 농도를 측정, 비교 분석하였다. 부작용 발생 여부에 대하여 매월 정기적 검진, 혈액 검사 등을 시행하였다. 2001년 3월부터 2003년 1월까지의 114명 중 107명이 최종적으로 연구대상에 포함되었다.

결 과 :

남녀 비는 29:78이었고 전체 대상군 중 16%에서 관상동맥 질환이, 고혈압이 84%에서, 당뇨병이 22%에서 있었다. 46명이 아토바스타틴 5mg, 61명이 10mg을 투여하였다. 각 그룹 모두 6개월 후의 지질치는 HDL-C를 제외하고는 기저치에 비하여 감소하였다($p<0.05$).

용량간의 지질치에 대한 비교는 차이가 없었다. 각 용량의 동등한 지질 감소 효과를 고려하면 NCEP guideline 목표 달성 정도는 비슷하다고 할 수 있겠다. 부작용은 모두 4명에게서 관찰되었는데 그 중 1예는 근육통이 심해 약물 투여를 중단하였다. 나머지 3예는 부작용이 경미해 약물 투여를 계속하였다. 5mg용량이 안전성에 대하여 우수하였다($p=0.04$).

결 론 :

아토바스타틴 5mg, 10mg 모두 LDL-C를 저하시켜 관상동맥 질환을 예방하는데 효과적이었다. 관상동맥 질환에 대한 NCEP 10-year risk가 10%미만인 군에서는, 부작용과 지질 저하에 관한 동등한 효과를 고려할 때 5mg이 초기 용량으로 추천될 수 있겠고 10%이상인 군에서는 20mg이상을 아토바스타틴의 초기 용량으로 추천할 수 있겠다.

참 고 문 헌

1. American Heart Association. *Heart and Stroke Facts: 1996 Statistical Supplement.*

- Dallas, TX, 1995
2. Montague TJ, Tsuyuki RT, Burton JR, Dzavik V, Williams R, Teo KK. *Prevention and regressions of coronary atherosclerosis. Is it safe and efficacious? Chest 1994;105: 718-26.*
 3. Gotto AM Jr, LaRosa CJ, Hunninghake D, et al. *The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. Circulation 1990;81:1721-33.*
 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. N Engl J Med 1996; 335:1001-9.*
 5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet 1994;334:1383-9.*
 6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.*
 7. Furberg CD, Adams HP, Jr, Applegate WB, et al. *Effects of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Circulation 1994;90:1679-87.*
 8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *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(19):2486-97.*
 9. Recto, CS 2nd, Acosta, S, Dobs, A. *Comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2000;23:682-688.*
 10. Corti, R, Fayad, ZA, Fuster, V, et al. *Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. Circulation 2001;104:249-52*
 11. Williams, JK, Sukhova, GK, Herrington, DM, et al. *Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. J Am Coll Cardiol 1998;31:684-91*
 12. Crisby, M, Nordin-Fredriksson, G, Shah, PK, et al. *Pravastatin treatment decreases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. Circulation 2001;103: 926-33*
 13. Ridker, PM, Rifai, N, Pfeffer, MA, et al. for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. Circulation 1999;100: 230-5*
 14. Rosenson, R S, Tangney, CC. *Antiatherothrombotic properties of statins: Implications for cardiovascular event reduction. JAMA 1998;279:1643-50*
 15. Dupuis, J, Tardif, JC, Cernacek, P, Theroux, P. *Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: The RECIFE(Reduction of Cho-*

- lesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999;99:3227-33
16. Hussein, O, Schlezinger, S, Rosenblat, M, et al. Reduced susceptibility of low-density lipoprotein(LDL) to lipid peroxidation after fluvastatin therapy is associated with the hypercholesterolemic effect of the drug and its binding to the LDL. *Atherosclerosis* 1997; 128:11-8
17. Girona, J, La Ville, AE, Plana, N, et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol* 1999;83:846-51
18. Jones, P, Kafonek, S, Laurora, I, et al for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia. (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998; 81:582-87
19. Brown, AS et al. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program-recommended low-density lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, and simvastatin. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:665-72
20. Friedwald, WT, Levy, RI, Fredrickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502.
21. Stein, EA, Lane, M, et al. Comparison of statins in hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998;81:66B-69B.
22. Karalis, DG, Ross, AM, Vacari, RM, et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002;89:667-671
23. Knopp, RH. Drug therapy. *N Engl J Med* 1999;341:498-511.
24. The Pravastatin Multicenter Study Group II. Comparative efficacy and safety of pravastatin and cholestyramine alone and combined in patients with hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1993;153:1301-9
25. Naoumova RP, Dunn S, Rallidis L, Abu-Muhana O, Neuwirth C, Rendell NB, Taylor GW, Thompson GR. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997;38:1496-500
26. 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;339:1349-1357
27. Ness, GC, Zhao, Z, Lopez, D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis increase hepatic low-density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch Biochem Biophys* 1996;325: 242-8
28. Kastelein, JJ. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apoprotein A-I Levels. *Am J Cardiol* 2000;86:221-23.