

Cholesterol Lowering Effects of Low-dose Statins in Korean Patients

Jee Eun Kwon, Young Kim, Seonghyup Hyun, Hoyoun Won, Seung Yong Shin, Kwang Je Lee, Sang-Wook Kim, Tae Ho Kim, Chee Jeong Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

한국인에서 저용량 스타틴의 종류에 따른 콜레스테롤 저하효과

권지은, 김 영, 현성업, 원호연, 신승용, 이광제, 김상욱, 김태호, 김치정

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Objective: The aim of this study is to compare cholesterol lowering effects of low dose 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in Korean patients.

Methods: A total of 909 consecutive patients were enrolled prospectively according to the criteria of National Cholesterol Education Program guidelines. Lipid profiles were obtained before and 2 months after statin therapy.

Results: Atorvastatin 10 mg (n=260), lovastatin 20 mg (n=145), pitavastatin 2 mg (n=80), pravastatin 20 mg (n=28), rosuvastatin 5 mg (n=145), and simvastatin 20 mg (n=208) reduced low density lipoprotein (LDL) cholesterol by $-41.8 \pm 11.0\%$, $-33.8 \pm 12.8\%$, $-39.3 \pm 10.8\%$, $-31.5 \pm 8.9\%$, $-48.8 \pm 12.3\%$, and $-42.8 \pm 13.5\%$, respectively. LDL cholesterol less than 130 mg/dL was achieved in 90.3%, 76.9%, 88.5%, 85.2%, 97.2%, and 94.2%, respectively. The reduction of LDL cholesterol by 30% or more was obtained in 84.4%, 60.7%, 81.6%, 63.0%, 93.0%, and 83.5%, respectively. LDL cholesterol less than 70 mg/dL or the reduction by 50% or more was observed in a small portion of patients and was variable according to the different types of statins.

Conclusion: A low dose statin was enough to manage dyslipidemia in most Korean patients with low to moderate risks and was even effective in a subpopulation of high risk patients.

Key Words: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, Hypercholesterolemia, LDL Cholesterol

서론

고콜레스테롤혈증 환자, 심장혈관계질환 위험군 환자 및 심장혈관계질환 환자에서 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor(스타틴)의 콜레스테롤 저하 효과와 이에 의한 심장혈관계질환의 예방 효과는 많은 연구에서 증명되었으며 이에 대한 이견은 없다.¹⁻³

스타틴의 콜레스테롤 저하 효과의 정도는 약제의 종류와 용량에 따라 다양하며, 역시 많은 연구에서 직접 및 간접적으로 비교 보고되었으나 거의 대부분의 연구들이 서양인을 대상으로 시행되었다.^{4,5} 하지만 인종에 따라 일부 약제의 혈중 농도의 차이가 있다는 보고도 있어 동양인에서는 콜레스테롤 저하 효과의 정도가 서양인과 차이가 있을 가능성이 있으나 이에 대해 알려진 바가 없다.⁶

Received: April 28, 2014

Revised: May 12, 2014

Accepted: May 16, 2014

Corresponding Author: Chee Jeong Kim, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital, 224-1 Heukseokdong, Dongjakku, Seoul 156-755, Korea
Tel: +82-2-6299-1398, Fax: +82-2-822-2769, E-mail: cjkim@cau.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

국내 연구에서는 대부분 일개 약제의 콜레스테롤 저하 효과를 관찰하거나, 일부 약제의 일정 용량을 비교하거나, 일개 약제의 용량에 따른 효과를 비교한 연구들은 있으나, 다수 약제의 효과를 비교한 연구는 없다.

심장혈관계질환의 예방 연구에서도 서양인을 대상으로 한 연구에서는 대부분 기본 용량보다 많은 양의 약제를 투여하여 예방 효과를 관찰한 반면에,⁷⁻⁹ 일부 동양인을 대상으로 한 연구에서는 저용량의 스타틴이 일차 및 이차예방에 효과가 있다는 보고도 있어 역시 동서양인 사이에 스타틴의 효과가 차이가 있을 가능성이 제시되었다.¹⁰

따라서 본 연구에서는 한국인에서 여러 종류의 스타틴을 기본 용량으로 투여하였을 때에 약제에 따른 콜레스테롤 저하 효과를 비교하고, 서양인의 결과들과 간접적으로 차이를 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

미국 National cholesterol education program의 Adult treatment panel III (ATP III)의 치료지침에 의해 스타틴의 투여가 필요한 환자 909명을 대상으로 하였다.^{11,12} 치료 여부는 추적 중인 경우에는 반복적으로 측정한 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤 농도, 처음 고콜레스테롤혈증이 발견된 경우에는 2개월 이상의 식이요법 후에 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 약물요법을 필요로 할 정도로 높은 경우에 대상 환자로 하였다. 아스파르테이트 아미노전이효소와 알라닌 아미노전이효소가 정상치의 3배 이상 증가된 환자는 제외하였다. 이중에 37명(4.1%)은 추적되지 않았고, 6명(0.7%)은 부작용으로 투약을 중단하여 이들을 제외한 866명의 결과를 분석하였다. 일부 환자(n=19)에서 중성지방의 농도가 400 mg/dL 이상이었어서 LDL 콜레스테롤 변화의 분석에서는 제외되었다. 본 연구 대상 환자의 일부는 이전의 보고에 포함되었다.¹³

이들에게 atorvastatin 10 mg (n=260), lovastatin 20 mg (n=145), pitavastatin 2 mg (n=80), pravastatin 20 mg (n=28), rosuvastatin 5 mg (n=145) 및 simvastatin 20 mg (n=208)을 투여하였다. 지질 농도를 치료 전과 치료 후 2개월에 측정하였으며, 이를 전향적으로 기록하고, 후향적으로 분석하였다.

혈액은 12시간 이상 금식 후에 채취하였다. 콜레스테롤(Olympus

Diagnostica, Hamburg, Germany)과 중성지방(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan)의 농도는 자동분석기(AU5400, Olympus Corporation, Tokyo, Japan)로 효소법을 이용하였다. 고밀도지단백(high density lipoprotein, HDL) 콜레스테롤 농도는 면역억제 방법을 사용한 직접법을 이용하여 측정하였다(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan). LDL 콜레스테롤 농도는 중성지방 농도가 400 mg/dL 미만의 환자에서 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다.

모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계 분석은 Social Package for Social Science (SPSS V9.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 방법을 이용하였다. 치료 전후의 중성지방 변화를 비교하기 위해서는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하였고, 두 군 간의 차이를 비교하기 위해서는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 치료 전후의 다른 변수의 변화를 비교하기 위해서는 paired t-test를 사용하였고, 두 군 간 차이를 비교하기 위해서는 the Student t-test를 이용하였다. 다수군의 비교는 분포에 따라 ANOVA나 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 이산 변수의 비교는 χ^2 test를 이용하였다. 인자들 사이의 연관성은 일부 정규 분포를 하지 않는 인자는 로그 형태로 변형하여 Pearson 상관관계 분석을 이용하였다. 독립인자를 찾기 위해서는 통계적으로 의미 있는 변수를 대입하여 다변수 단계적 선형회귀 분석을 사용하였다. 통계에서 p값이 0.05 미만일 때 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

각 군들 사이에 임상적 인자들은 의미 있는 차이가 별로 없었으나, 지질 농도에서 LDL 콜레스테롤($p<0.001$)과 HDL 콜레스테롤($p<0.001$)은 차이가 있었다(Table 1).

Atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pitavastatin 2 mg, pravastatin 20 mg, rosuvastatin 5 mg, 및 simvastatin 20 mg은 LDL 콜레스테롤을 각각 $41.8\pm 11.0\%$ ($p<0.001$), $33.8\pm 12.8\%$ ($p<0.001$), $39.3\pm 10.8\%$ ($p<0.001$), $31.5\pm 8.9\%$ ($p<0.001$), $48.8\pm 12.3\%$ ($p<0.001$), $42.8\pm 13.5\%$ ($p<0.001$) 감소시켰으며(Table 2), 군 간의 LDL 콜레스테롤 저하 효과도 차이가 있었다($p<0.001$). 이외에 HDL 콜레스테롤($p<0.005$), 중성지방($p<0.001$) 및 총 콜레스테롤($p<0.001$)의 변화도 약제군 사이에 차이가 있었다(Table 2).

Table 1. Comparisons of baseline clinical and laboratory characteristics among statin groups

	Atorvastatin (10 mg)	Lovastatin (20 mg)	Pitavastatin (2 mg)	Pravastatin (20 mg)	Rosuvastatin (5 mg)	Simvastatin (20 mg)	<i>p</i> value
Number	260	145	80	28	145	208	
Sex (Male/Female)	119/141	60/85	32/48	12/16	70/75	80/128	0.460
Age (years)	57.9±11.7	61.3±9.4	58.7±12.0	60.3±11.1	59.6±12.0	59.9±9.4	0.063
Height (cm)	161.5±8.8	158.1±8.2	160.4±9.4	160.5±8.7	161.6±8.7	160.2±8.4	0.046
Weight (kg)	65.5±11.7	61.6±8.9	64.7±9.6	64.1±12.3	66.1±12.4	64.5±11.4	0.100
BMI (kg/m ²)	25.0±3.4	24.6±2.9	25.1±2.7	24.8±3.1	25.2±3.0	25.0±3.2	0.860
Alcohol (%)	28.5	18.9	32.1	32.1	31.7	23.4	0.210
Smoking (%)	14.5	12.2	15.4	10.7	15.9	11.7	0.860
Hypertension (%)	77.3	86.9	80.0	50.0	80.7	76.0	0.006
Diabetes mellitus (%)	10.4	11.0	7.5	7.1	8.3	9.1	0.910
Ischemic heart disease (%)	12.7	20.0	8.8	17.9	13.8	10.1	0.290
Cholesterol (mg/dL)	253.1±32.2	254.4±34.1	248.8±32.1	237.4±37.6	240.2±26.3	238.2±30.1	0.063
HDL-C (mg/dL)	53.9±12.0	53.5±11.7	52.3±11.4	51.0±11.3	50.6±9.1	54.0±11.8	<0.001
LDL-C (mg/dL)	167.3±28.7	166.6±27.3	162.4±29.4	157.3±29.2	157.5±22.3	154.9±30.4	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	161.7±89.2	169.8±85.7	173.0±94.0	145.1±68.5	166.1±98.0	149.1±71.1	0.200
AST (U/L)	23.8±7.5	22.4±6.4	24.0±5.5	23.6±4.6	25.2±7.3	25.0±7.0	0.005
ALT (U/L)	24.0±13.0	22.5±10.5	22.6±10.9	19.4±6.5	24.2±12.6	23.7±10.5	0.310
Creatine kinase (IU/L)	105.1±54.4	93.0±44.7	104.3±41.7	90.7±42.1	124.2±69.5	104.8±62.4	<0.001

Data are presented as the Mean±SD, BMI; body mass index, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase

Table 2. Percent changes of lipid profiles among statin groups

	Atorvastatin (10 mg)	Lovastatin (20 mg)	Pitavastatin (2 mg)	Pravastatin (20 mg)	Rosuvastatin (5 mg)	Simvastatin (20 mg)	<i>p</i> value
Cholesterol (%)	-30.3±8.2 *	-22.9±9.2 *	-27.3±8.8 *	-22.2±6.9 *	-32.7±8.6 *	-29.8±9.7 *	<0.001
HDL-C (%)	-0.3±14.1	-0.6±18.2	3.1±13.0	-0.4±10.5	5.3±11.9 *	2.4±13.2	0.001
LDL-C (%)	-41.8±11.0 *	-33.8±12.8 *	-39.3±10.8 *	-31.5±8.9 *	-48.8±12.3 *	-42.8±13.5 *	<0.001
Triglyceride (%)	-12.7±38.4 *	3.9±48.0	-14.5±29.7 *	-2.6±32.2	-10.3±34.9 *	-11.7±38.7 *	<0.001

Data are presented as the Mean±SD, *; $p < 0.05$, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol

LDL 콜레스테롤의 백분율 변화는 체중이 더 많이 감소할수록 ($r=0.11$, $p < 0.005$), 중성지방의 농도가 낮을수록 ($r=0.12$, $p < 0.005$), 스타틴의 종류에 의해 더 많이 감소하였으며, 이 중에 스타틴의 종류와 중성지방 농도가 독립인자였다. 이외에 HDL 콜레스테롤, 중성지방 및 총 콜레스테롤 농도의 백분율 변화도 여러 인자들의 영향을 받았으며, 일관되게 스타틴의 종류가 독립 인자로 작용하였다(Table 3).

ATP III 치료지침에서 중등도 위험군의 LDL 콜레스테롤 목표 농도 중에 하나인 130 mg/dL 미만에 도달하는 빈도는 각각 90.3%, 76.9%, 88.5%, 85.2%, 97.2%, 94.2%였으며, 특히 고효능 약제의 경우 90% 이상에서 목표 농도에 도달하였다

(Table 4).

ATP III 치료지침에서 고위험군의 LDL 콜레스테롤 목표 농도 중에 하나인 100 mg/dL 미만에 도달하는 빈도는 각각 58.8%, 36.6%, 60.3%, 42.3%, 82.6%, 72.5%로 상당 부분의 환자에서 기본 용량으로 목표 농도에 도달하였고, 특히 고효능 약제의 경우 60% 이상에서 효과가 있었다. 또한 LDL 콜레스테롤 농도가 70 mg/dL 미만으로 떨어지는 비율도 고효능 약제의 경우 기본 용량을 투여하였을 때에 20-30%에서 달성되었다(Table 4).

유럽의 치료 지침에서 중등도 위험군의 치료 목표인 115 mg/dL 미만도 많은 비율에서 기본 용량의 스타틴으로 달성할 수 있었다 (Table 4).

Table 3. Parameters associated with percent changes of lipid profiles

	Cholesterol		HDL-C		LDL-C		Triglyceride	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Sex (Male/Female)	0.02	0.480	0.01	0.690	0.03	0.410	0.01	0.690
Age (years)	-0.05	0.130	-0.01	0.870	-0.06	0.110	0.02	0.650
Height (cm)	0.07	0.051	0.01	0.740	0.04	0.340	-0.03	0.340
Weight (kg)	0.07	0.044	0.01	0.870	0.05	0.190	-0.02	0.670
BMI (kg/m ²)	0.02	0.530	-0.01	0.780	0.02	0.530	0.01	0.760
Changes in weight (%)	0.13	<0.001	0.05	0.140	0.11	0.004	0.02	0.580
Alcohol (%)	0.11	0.002	0.05	0.200	0.03	0.480	-0.00	0.920
Smoking (%)	0.03	0.450	-0.01	0.880	0.00	0.970	-0.02	0.580
Hypertension (%)	0.03	0.420	0.01	0.860	-0.00	0.980	-0.00	0.910
Diabetes mellitus (%)	0.02	0.600	0.01	0.780	0.02	0.490	0.02	0.630
Ischemic heart disease (%)	0.00	0.970	0.05	0.180	0.01	0.840	0.01	0.890
Cholesterol (mg/dL)	-0.10	0.002	-0.07	0.035	0.00	0.980	0.00	0.990
HDL-C (mg/dL)	0.03	0.380	-0.32	<0.001	-0.01	0.810	0.13	<0.001
LDL-C (mg/dL)	-0.18	<0.001	-0.07	<0.001	-0.06	0.110	0.12	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	0.07	0.038	0.16	<0.001	0.12	0.001	-0.33	<0.001
AST (U/L)	-0.05	0.130	-0.08	0.025	-0.06	0.100	0.01	0.670
ALT (U/L)	-0.08	0.036	-0.07	0.029	-0.05	0.140	-0.03	0.320
Creatine kinase (IU/L)	-0.05	0.130	0.01	0.900	-0.09	0.008	0.11	0.002
Statins	0.34	<0.001	0.07	0.034	0.34	<0.001	0.11	0.002

HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, BMI; body mass index, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase

Table 4. Percent of patients achieving LDL-C targets recommended by major guidelines for lipid management among statin groups

	Atorvastatin (10 mg)	Lovastatin (20 mg)	Pitavastatin (2 mg)	Pravastatin (20 mg)	Rosuvastatin (5 mg)	Simvastatin (20 mg)	p value
30% or more	84.4	60.7	81.6	63.0	93.0	83.5	<0.001
50% or more	20.3	11.4	18.4	0	47.9	28.6	<0.001
LDL-C <130 mg/dL (%)	90.3	76.9	88.5	85.2	97.2	94.2	<0.001
LDL-C <100 mg/dL (%)	58.8	36.6	60.3	42.3	82.6	72.5	<0.001
LDL-C <70 mg/dL (%)	9.3	7.0	8.0	0	30.8	22.2	<0.001
LDL-C <115 mg/dL (%)	80.8	56.3	78.2	73.1	93.7	85.9	<0.001

HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol

최근 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) 치료지침에서 치료 목표로 제시한 LDL 콜레스테롤을 30% 이상 감소시키는 비율은 각각 84.4%, 60.7%, 81.7%, 63.0%, 93.0%, 83.5%로 상당 부분의 환자에서 기본 용량으로 목표 농도에 도달하였다. 또한 50% 이상 감소시키는 비율도 고효능 약제의 경우 기본 용량으로 20-50%에서 도달하였다(Table 4).

부작용으로 6명에서 약물을 중단하였는데 이는 소화 장애,

피부 병변 등의 심하지 않은 것이었다. 전체 환자에서 아스파르테이트 아미노전이효소($p<0.001$)와 알라닌 아미노전이효소($p<0.001$)는 전체에서 증가하였으며, 아스파르테이트 아미노전이효소 변화량은 스타틴 종류에 따라 차이가 없었으나($p=0.11$), 알라닌 아미노전이효소의 변화량은 차이가 있었다($p=0.025$). Atorvastatin ($p=0.006$), pitavastatin ($p=0.004$), rosuvastatin ($p=0.005$), simvastatin ($p<0.001$)은 알라닌 아미노전이효소를 증가시켰으나, lovastatin ($p=0.33$)과 pravastatin

($p=0.15$)은 증가가 관찰되지 않았다. 하지만 이러한 상승은 수치상의 결과이고 실제 아스파르테이트 아미노전이효소나 알라닌 아미노전이효소가 정상치의 3배 이상 증가한 경우는 2예에 불과하였으며, 이는 rosuvastatin을 사용한 환자였다. Creatine kinase (CK)도 전체 환자에서 투약 후에 수치상으로 증가하였으나 ($p=0.035$), 스타틴 종류에 따른 차이는 없었다($p=0.72$). Rosuvastatin을 사용한 1예에서 CK가 정상치의 10배 이상 증가하였는데 증상은 없었으며, 혈액검사 직전의 심한 운동과 연관이 있을 것으로 생각되었다.

고 찰

본 연구에서는 기본 용량의 스타틴이 중등도 위험군에서는 대부분의 경우에서, 고위험군에서는 상당 부분의 환자에서, 최고 위험군의 환자에서도 일부 환자에서 치료 목표를 성취하는데 효과적임을 관찰하였다. 따라서 한국인에서는 외국의 경우와 달리 저용량의 스타틴이 매우 효과적일 수 있음을 제시하고 있다.

본 연구에서는 치료 여부 결정을 일시적인 지질이 상승한 경우를 배제하기 위해 추적 중인 경우에는 반복적으로 측정된 LDL 콜레스테롤 농도, 처음 고콜레스테롤혈증이 발견된 경우에는 2개월 이상의 식이요법 후에 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 약물요법을 필요로 할 정도로 높은 경우에만 대상 환자로 하였다. 따라서 지질 저하 효과를 이전의 무작위연구와 비교하는데 무리는 없을 것으로 생각된다. 실제 투약 전 식이요법을 하였던 군($n=370$)과 지속적으로 추적 중이라 식이요법을 하지 않았던 군($n=496$) 사이에 LDL 콜레스테롤 저하효과는 각각 $41.9\pm 12.4\%$ 와 $41.0\pm 13.4\%$ 로 차이가 없었다($p=0.32$). 이외 다른 지질의 변화에도 차이가 없었다.

본 연구에서 사용한 atorvastatin 10 mg, lovastatin 20 mg, pravastatin 20 mg 및 simvastatin 20 mg의 LDL 콜레스테롤에 대한 효과는 각각 $41.8\pm 11.0\%$, $33.8\pm 12.8\%$, $31.5\pm 8.9\%$, $42.8\pm 13.5\%$ 로서 서양에서 스타틴 종류와 용량에 따른 효과를 직접 비교한 연구의 38%, 29%, 24%, 35%보다 감소폭이 더 컸다.⁴ 또 다른 서양의 연구에서도 atorvastatin 10 mg, pravastatin 20 mg 및 simvastatin 20 mg은 LDL 콜레스테롤을 각각 36.8%, 24.4% 및 35.0% 감소시켜 역시 본 연구의 효과보다 낮았다. 또한 rosuvastatin 10 mg은 LDL 콜레스테롤을 45.8% 감소시켜 본 연구에서 5 mg이 $48.8\pm 12.3\%$ 감소시킨

것과 비교하여 효과가 적었다.⁵

서양의 대단위 무작위 일차예방 연구에서 lovastatin 20-40 mg은 1년 후에 LDL 콜레스테롤을 25% 감소시켜 역시 본 연구의 $33.8\pm 12.8\%$ 보다 감소폭이 적었다.⁷ 다른 연구에서 pravastatin 40 mg은 LDL 콜레스테롤을 26% 감소시켜 본 연구에서 20 mg이 $31.5\pm 8.9\%$ 를 감소시킨 것과 비교하여 고용량임에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 저하효과는 적었다.⁸ 대단위 무작위 일차예방 연구에서 simvastatin 40 mg은 LDL 콜레스테롤을 35% 감소시켜 본 연구의 20 mg이 $42.8\pm 13.5\%$ 감소시킨 것과 비교하여 효과가 적었다.⁹ LDL 콜레스테롤이 많이 높지 않은 환자를 대상으로 1년간 atorvastatin을 투여하였을 때에 LDL 콜레스테롤이 35% 감소하여 역시 본 연구의 $41.8\pm 11.0\%$ 보다 효과가 적었다.¹⁴ LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 미만으로 많이 높지 않으면서 C reactive protein이 2 mg/L 이상인 환자에서 rosuvastatin 20 mg은 LDL 콜레스테롤을 50% 감소시켜 본 연구의 5 mg이 $48.8\pm 12.3\%$ 감소시킨 것과 비교하여 효과가 비슷하였다.¹⁵

ATP III에서 중등도 위험군에서는 LDL 콜레스테롤을 130 mg/dL 미만으로 유지할 것을 권장하였는데 본 연구에서는 저효능 스타틴인 lovastatin과 pravastatin의 기본 용량인 20 mg도 60% 전후에서 이 목표에 도달하였으며, 고효능 스타틴의 기본 용량인 atorvastatin 10 mg, pitavastatin 2 mg, rosuvastatin 5 mg 및 simvastatin 20 mg의 경우에는 80% 이상에서 효과가 충분하여 한국인에서 중등도 위험군의 경우에는 대부분 기본 용량의 스타틴이 사용되는 것이 적당할 것으로 생각된다.

뿐만 아니라 고효능 스타틴의 경우에 기본 용량으로 60-80%에서 LDL 콜레스테롤을 100 mg/dL 미만으로 감소시켜 이들 군에서도 기본 용량이 우선 시도되어야 할 것으로 생각된다.¹¹ 초고위험군에서 권장되는 LDL 콜레스테롤 70 mg/dL 미만도 고효능 스타틴의 경우에 기본 용량으로 20-30%에서 목표에 도달할 수 있어, 외국에서 권장되었던 고용량의 스타틴의 처방도 한국인에서는 기본 용량으로 시작하여 조정이 필요할 것으로 생각된다.¹²

최근 ACC/AHA 치료지침에서는 이전에 있던 약물요법이 필요한 LDL 콜레스테롤 농도나 목표 농도의 개념을 없애고 환자의 위험도나 여러 임상인자를 고려하여 LDL 콜레스테롤을 30% 이상 혹은 50% 이상 감소시킬 것을 권장하였다.¹⁶ 치료 지침에서 pravastatin 20 mg과 lovastatin 20 mg은 저강도 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤을 30% 미만 감소시키는 것으로 정리하였으

나 본 연구에서는 60% 이상에서 LDL 콜레스테롤을 30% 이상 감소시켜 한국인에서는 초기 약제로 이들을 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 치료지침에서 중강도 스타틴 치료로 LDL 콜레스테롤을 30-50% 감소시키기 위해 권장되는 약제의 용량은 본 연구에서는 80% 이상에서 효과가 있었다. 50% 이상 감소시키기 위해서는 atorvastatin 80 mg이나 rosuvastatin 20 mg을 권장하였는데 본 연구에서는 고효능의 스타틴 기본 용량을 사용하여도 20% 이상에서 이 기준에 만족하였다.

이상의 LDL 콜레스테롤 감소율의 비교, 목표 농도에 도달하는 비율 및 LDL 콜레스테롤을 30% 혹은 50% 감소시키는 비율을 서양인과 비교해 본 결과를 바탕으로 한국인에서는 각각의 스타틴의 효과가 서양인에 비해 감소 비율이 매우 크므로 환자의 치료 방침의 결정에서 외국의 권장과 달리 저효능의 스타틴을 사용할 수도 있으며, 고효능의 스타틴의 경우에는 용량을 줄여 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 특히 rosuvastatin의 경우 동양인에서 약물의 혈중 농도가 서양인에 비해 높은 것으로 보고되어 용량의 조절이 필요할 것으로 생각된다.⁶

동양인을 대상으로 한 대단위 무작위 연구에서는 pravastatin을 5-20 mg 사용하였을 때 LDL 콜레스테롤을 18% 감소시켜 관상동맥질환을 30% 이상 감소시킴을 보고하였다. 하지만 이 연구에서는 대상의 2/3 이상에서 5-10 mg의 용량을 사용하였기 때문에 본 연구와 직접적인 비교는 어렵다.¹⁰ 본 연구에서 pravastatin 20 mg을 투여하였을 때에 $31.5 \pm 8.9\%$ 감소시킨 것에 비해 효과가 작았다.

국내의 연구는 대부분 약제 발매 초기에 약의 효능과 안전성을 확인하거나 2개 약제 사이의 효과를 비교한 연구가 대부분이다.

약제의 효능과 안전성을 관찰한 연구에서 lovastatin 20 mg을 4-12주간 투여하였을 때에 LDL 콜레스테롤이 21-34% 감소하였다.¹⁷⁻²⁰ 이들 중에 한 연구에서²⁰ LDL 콜레스테롤이 21%로 타 연구에 비해 저하 정도가 낮았으나, 이는 스타틴이 처음 발매되었을 때에 시행된 연구로 콜레스테롤이 아주 높은 환자만을 대상으로 하였기 때문에 대상군의 치료 전의 평균 LDL 콜레스테롤이 229 ± 53 mg/dL로 아마 다수의 가족형 고콜레스테롤혈증 환자가 포함되어 저하효과가 적었을 가능성이 있다. 이를 제외하고는 본 연구의 $33.8 \pm 12.8\%$ 와 효과가 비슷하였다.

Pravastatin 10 mg을 2-3개월간 투여하였을 때에 LDL 콜레스테롤을 19-34% 감소시킴이 보고되었다.²¹⁻²³ 20 mg을 투여한 연구 결과가 없어 본 연구의 결과를 이전의 연구와 비교하는 데에는

한계가 있으나, 본 연구에서 pravastatin 20 mg을 투여하였을 때에 $31.5 \pm 8.9\%$ 감소한 것과 큰 차이는 없을 것으로 생각된다.

Simvastatin 10 mg을 4주간 투여하였을 때에 LDL 콜레스테롤을 34% 감소시켰다. 또한 10-40 mg을 12주간 투여하였을 때에 41% 감소시켰는데 이중 61%의 환자는 12주에 10 mg, 28%는 20 mg을 복용 중이었고, 오직 7%만이 40 mg을 복용하였다.²⁴ 본 연구에서 20 mg이 $42.8 \pm 13.5\%$ 감소시켰는데 비록 용량이 다양하나 저하효과에는 큰 차이가 없는 것으로 생각된다.

이전의 보고에서 atorvastatin 10 mg을 4-6주간 투여하였을 때에 LDL 콜레스테롤은 39-45% 감소하였는데^{25,26} 이는 본 연구의 $41.8 \pm 11.0\%$ 와 잘 일치하는 소견이다. Pitavastatin 2-4 mg은 LDL 콜레스테롤을 41.1% 감소시켰다.²⁷ 약 반수의 환자가 4 mg을 복용한 것을 감안하면 본 연구에서 2 mg을 사용하였을 때에 $39.3 \pm 10.8\%$ 감소시킨 것과 역시 잘 일치하는 것으로 생각된다.

Rosuvastatin의 효과에 대한 연구는 한국인을 대상으로 한 보고가 미약하여 비교할 수는 없다. Rosuvastatin의 경우 약물의 혈중 농도가 서양인과 비교하여 동양인에서 높다고 알려져 있으며, 따라서 용량을 줄여서 사용할 것을 권장하였다.⁶ 본 연구에서 5 mg이 다른 고효능 스타틴의 기본 용량과 비교하여 LDL 콜레스테롤 저하효과가 거의 비슷하거나 오히려 더 효과적이어서 한국인에서 용량을 줄여서 사용하는 것이 합당할 것으로 생각된다.

한국인에서 약제 간에 효과를 비교한 연구 결과를 분석해보면, pitavastatin 2 mg과 atorvastatin 10 mg의 효과를 8주 동안 투약한 연구에서 LDL 콜레스테롤을 각각 42.9%와 44.1% 감소시켰다.²⁸ 급성관상동맥증후군이나 급성허혈성뇌졸중 환자에서 atorvastatin 20 mg과 rosuvastatin 10 mg을 비교한 연구에서 LDL 콜레스테롤을 각각 40.1%와 46.8%를 감소시켰다.²⁹ 대상 증후군 환자를 대상으로 atorvastatin 10 mg과 rosuvastatin 10 mg을 6주간 투여한 후에 비교한 연구에서 LDL 콜레스테롤을 각각 39.5%와 46.8%를 감소시켰다.³⁰ 이상의 연구 결과는 본 연구의 LDL 콜레스테롤 저하효과와 비슷하였다.

최근 미국의 식약청에서 스타틴 사용시에 간기능의 지속적인 관찰이 필요 없다고 권장하였다. 본 연구에서 스타틴의 사용은 수치상 통계적으로 유의하게 간기능의 악화가 관찰되었으나 실제 간기능 지수가 정상치의 3배 이상 증가하는 경우는 매우 드물었다. 또한 간기능의 변화는 스타틴의 종류와 연관이 있어 저효능 약제의 경우에는 치료 전후에 차이가 없는 반면에 고효능 약제의 경우에는

약화가 관찰되었다. 따라서 가능하면 치료 기준에 맞게 적은 용량의 스타틴을 사용하는 것이 적당해 보이며 특히 한국인에서 서양인에 비해 콜레스테롤 저하 효과가 크므로 이를 감안하여 치료하는 것이 필요할 것으로 생각된다. 반면에 creatine kinase는 전체에서 통계적으로 유의하게 증가하였으나 약제 간에 차이가 없었다.

본 연구의 한계로는 무작위 연구가 아니라는 것이다. 우선 약제 사이에 지질의 농도가 차이가 있다. 본 연구에서 일부 약제의 효과 판정에 있어 백분율 변화는 비슷하나 목표 농도의 도달 정도는 낮았는데, 이는 대상 환자의 치료전 콜레스테롤 농도가 상대적으로 높았기 때문이다. 또한 약제의 발매 시기에 따라 각 군의 대상자로 선정되는 데에 시간적 차이가 있었다.

본 연구에서는 외국인과는 달리 한국인에서는 기본 용량의 스타틴이 매우 효과적이어서 중등도 위험군에서는 대부분의 경우에서, 고위험군에서는 상당 부분의 환자에서, 최고위험군의 환자에서도 일부 환자에서 치료 목표를 성취하는데 효과적임을 관찰하였다. 따라서 한국인에서는 대부분의 경우에 저용량의 스타틴으로 시작하여 필요에 따라 용량을 증가시키는 접근이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, 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;366:1267-1278.
2. Kim CJ, Lee KJ. Hypercholesterolemia; management of Korean patients in new millennium. *Korean J Med* 2007; 72:580-592.
3. Kim CJ. In the shadow of the "Statin Festival". *Korean Circ J* 2006;36:77-83.
4. Jones P, Kafonek S, Laurora 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;81:582-587.
5. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
6. Lee E, Ryan S, Birmingham B, Zalikowski J, March R, Ambrose H, et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78:330-341.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, 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;279:1615-1622.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, 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;333:1301-1307.
9. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.
10. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368:1155-1163.
11. 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;285:2486-2497.
12. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
13. Cho JH, Kim KJ, Lee WS, Lee KJ, Kim SW, Kim TH, et al. Effect of statins on C-reactive protein, lipoprotein(a) and fibrinogen in hypercholesterolemic patients. *J Lipid Atheroscler* 2012;1:21-28.
14. Sever PS, Dahlöf 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 con-

- centrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
15. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
16. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, de Jesus JM, Lee IM, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. Forthcoming 2013.
17. Yoo WS, Lee SB, Ahn JH, Kim K, Lee DC, Rhee KJ, et al. Effect of lovastatin(Mevacor(R)) on serum lipids of patients with primary hyperlipidemia. *Korean Circ J* 1989;19:489-496.
18. Lee WK, Yoon J, Jang YS, Cho SY, Shim WH, Kim SS, et al. The effect of lovastatin(Mevacor(R)) on serum lipids of patients with hypercholesterolemia. *Korean Circ J* 1991;21:567-572.
19. Lee HJ, Min CH, Choi KS, Ryu WS, Ryoo UH. Effects of lovastatin(Mevacor(R)) on lowering plasma lipids in patients with hyperlipidemia. *Korean Circ J* 1991;21:781-785.
20. Kim JS, Chai IH, Park SW, Hong SK, Kim HS, Kim CH, et al. Clinical efficacy of lovastatin in patients with hypercholesterolemia. *Korean Circ J* 1992;22:121-129.
21. Park JH, Ahn YG, Jeong MH, Cho JG, Park JC, Choi KC, et al. A clinical trial of pravastatin in Korean patients with hypercholesterolemia. *Korean Circ J* 1992;22:307-313.
22. Kim JS, Han KH, Park SW, Bang JK, Hong SK, Sohn DW, et al. Clinical efficacy of pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Korean Circ J* 1992;22:113-120.
23. Park JW, Ryu KH, Lim CY, Koh YB, Lee Y. Effects of short-term pravastatin therapy in patients with hyperlipidemia. *Korean Circ J* 1993;23:136-141.
24. Shin HH, Kim KB, Kang JC, Son MS, Kim JH, Kim JS, et al. Korean multicenter clinical trial of simvastatin (KS-1 study). *Korean J Med* 1999;57:906-915.
25. Koh JH, Shin JH, Kim HS, Tahk SJ, Choi BI, Kim D, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Korean Circ J* 1999;29:928-936.
26. Chun KJ, Chung N, Ha JW, Ahn S, Rim SJ, Jang Y, et al. Efficacy and safety of atorvastatin in patients with elevated LDL-cholesterolemia. *Korean Circ J* 1999;29:1309-1316.
27. Kim CH, Kim KI, Kim JH, Jun JE, Bae JH, Lee JW, et al. Prospective study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin in patients with risk factor of cardiovascular disease(PEACE Study). *Korean Circ J* 2007;37:16-21.
28. Lee SH, Chung N, Kwan J, Kim DI, Kim WH, Kim CJ, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of pitavastatin and atorvastatin: an 8-week, multicenter, randomized, open-label, dose-titration study in Korean patients with hypercholesterolemia. *Clin Ther* 2007;29:2365-2373.
29. Yun KH, Park HY, Choi JH, Song MJ, Park EM, Kim YK, et al. Comparison of efficacy and safety after administering high potency statin to high risk patients: rosuvastatin 10 mg versus atorvastatin 20 mg. *Korean Circ J* 2007;37:154-160.
30. Park JS, Kim YJ, Choi JY, Kim YN, Hong TJ, Kim DS, et al. Comparative study of low doses of rosuvastatin and atorvastatin on lipid and glycemic control in patients with metabolic syndrome and hypercholesterolemia. *Korean J Intern Med* 2010;25:27-35.