

Review



OPEN ACCESS

Received: May 1, 2018

Accepted: May 21, 2018

Correspondence to

Byung Jin Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Diabetes & Vascular Center, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, 29 Saemun-ro, Jongno-gu, Seoul 03181, Korea.
E-mail: bjake.kim@samsung.com

Copyright © 2018 The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Conflict of Interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

스타틴과 CETP억제제

김병진

성균관의대 강북삼성병원 순환기내과

What Do We Get from Recent Statin and CETP Inhibitors Trials?

Byung Jin Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Diabetes & Vascular Center, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Recent clinical trials and meta-analyses have indicated that high-intensive statin treatment lowers low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels and reduces the risk of nonfatal cardiovascular (CV) events compared with moderate-intensity statin treatment. However, there are residual risks of CV events and safety concerns associated with high-intensity statin treatment. The Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) study showed that ezetimibe plus moderate-intensity statin therapy after acute coronary syndromes incrementally lowers LDL-C levels and improved CV outcomes compared with moderate-intensity statin therapy. However, despite the LDL-C-lowering effects, a substantial residual CV risk still remains, which includes other lipid abnormalities such as low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). The most representative agents that primarily increase HDL-C are cholesteryl ester transfer protein (CETP) inhibitors. Until now, 4 CETP inhibitors, including torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, and anacetrapib, have been introduced and all have significantly raised the HDL-C from 30% to 133%. However, the results for CV outcomes in clinical trials differed, based on the 4 agents. Torcetrapib increased the risk of CV events and total mortality in patients at high CV risk (ILLUMINATE trial). Dalcetrapib and evacetrapib did not result in lower rate of CV events in patients with recent acute coronary syndrome and high risk vascular disease, respectively (dal-OUTCOMES and ACCELERATE trials). However, anacetrapib significantly decreased the incidence of major coronary events in patients with atherosclerotic vascular disease (REVEAL trial). This topic summarizes the major results of recent statin and CETP inhibitor trials and provides framework to interpret and implement the trial results in real clinical practice.

Keywords: Dyslipidemia; Statins; Ezetimibe; Cholesterol ester transfer protein; Cholesteryl ester transfer protein inhibitor; High-density lipoprotein cholesterol

서론

저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)은 죽상동맥경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)의 주요 원인인자로, 현재까지 LDL-C를 낮추기 위한 스타틴 치료가 이상지질혈증의 치료 중심에 있는 것에는 이견이 없다.^{1,2} 특히 대규모 임상시험

과 메타분석연구 결과들은 고강도 스타틴 치료가 중간강도 스타틴 치료보다 LDL-C 감소 효과뿐 만 아니라 심혈관사건의 위험을 보다 감소시킨다는 것을 보고하였다.³ 하지만, 고강도 스타틴이 나 최고 용량의 스타틴을 사용해도 목표수치에 도달되지 않거나 새로운 당뇨병의 발생위험과 함께 간기능 저하나 근육증상 등의 고강도 스타틴의 안전성에 대한 우려도 존재한다.^{4,5} 최근 급성 관동맥 증후군 환자에서 중간강도 스타틴과 에제티미브(ezetimibe)의 병용치료와 중간 강도 스타틴 단독치료간 심혈관사건의 효과에 대한 비교 연구인 Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)은 스타틴과 에제티미브의 병용치료의 효과를 입증하였다.⁶

한편, 과거 임상연구 결과들은 적절히 LDL-C를 감소시키더라도 여전히 심혈관질환의 위험은 존재한다는 것을 보여왔다. 여기에는 LDL-C외의 또 다른 이상지질혈증과 그 밖의 고혈압, 당뇨병 등이 있다. 고밀도 지단백 콜레스테롤(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)은 역콜레스테롤수송(reverse cholesterol transport) 작용을 통해 ASCVD의 발생을 예방하는 방어적 인자로 알려져 왔다. 또한 과거 관찰연구들은 HDL-C이 1 mg/dL 증가할 때마다 심혈관질환의 위험은 2%~3% 감소한다는 것을 보고하였다.^{7,8} 하지만 기존의 HDL-C을 높이기 위한 niacin과 fibrates계 약제들에 대한 임상연구들은 심혈관질환의 예방에 도움이 되지 않았다.⁹ 새로운 계열의 약제인 cholesteryl ester transfer protein (CETP) 억제제는 HDL에 있는 cholesterol ester (CE)를 초저밀도 지단백(very low-density lipoprotein, VLDL)이나 LDL로 이동시키는데 필요한 단백질인 CETP를 억제함으로써 HDL-C을 상승시킨다. 지금까지 크게 4가지 CETP 억제제들(torcetrapib, dalcetrapib, evacetrapib, and anacetrapib)이 개발되었고 이 약제들은 HDL-C을 적게는 30%, 많게는 133% 상승시킨다고 보고되어 HDL-C의 상승효과만 보면 기존의 약제들 중 가장 강력하다 할 수 있겠다.^{10,11} 하지만 이 4가지 약제들에 대한 임상연구들은 서로 다른 결과를 보였다(Table 1).^{12,15} 또한 최근 Dalcetrapib in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome (dal-OUTCOMES) 연구에 참여한 환자들 중 유전적 변이의 유전자형에 따라 dalcetrapib의 심혈관 사건에 대한 결과에 차이가 있다는 것이 밝혀짐에 따라¹⁶ dalcetrapib의 약물유전학적 연구(dal-GenE, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02525939)가 현재 진행 중에 있다.

이번 논평에서는 최근 발표되었던 스타틴과 에제티미브 병용치료 연구인 IMPROVE-IT 연구와 CETP 억제제들의 임상연구 결과들에 대한 해석과 임상적 적용에 대해 정리해 보고자 한다.

Table 1. Brief summary of CETP inhibitors' outcome trials

Characteristics	ILLUMINATE (torcetrapib)	dal-OUTCOMES (dalcetrapib)	ACCELERATE (evacetrapib)	REVEAL (anacetrapib)
No. of patients	15,067	15,871	12,092	30,449
Patients disease	High CV risk	Post ACS	ASCVD, CHD with DM	Occlusive vascular disease
FU duration	550 day	31 mon	26 mon	50 mon
HDL-C	72% increase	31%–40% increase	133% increase	104% increase
LDL-C	25% decrease	Neutral	31% decrease	Direct method: 41% decrease BQ: 17% decrease
Primary endpoint*	25% RR increase	No difference	No difference	9% RR reduction
Total mortality	58% RR increase	No difference	16% RR reduction	No difference
SBP	5.4 mmHg increase	0.6 mmHg increase	1.2 mmHg increase	0.7 mmHg increase

CETP; cholesteryl ester transfer protein, ILLUMINATE; Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events, dal-OUTCOMES; Dalcetrapib in Stable Coronary Heart Disease Patients with Recent Acute Coronary Syndrome, ACCELERATE; Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High Risk for Vascular Outcomes, REVEAL; Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib through Lipid Modification, CV; cardiovascular, ASCVD; atherosclerotic cardiovascular disease, CHD; coronary heart disease, DM; diabetes mellitus, FU; follow up, HDL-C; high density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, BQ; beta quantification, SBP; systolic blood pressure, MI; myocardial infarction, UAP; unstable angina.

*Primary endpoint was defined as a composite of CHD death, nonfatal MI, stroke, unstable angina hospitalization in the ILLUMINATE study; a composite of CHD death, nonfatal MI, ischemic stroke, UAP, cardiac arrest with resuscitation in the dal-OUTCOMES study; a composite of CV death, MI, stroke, coronary revascularization, UAP hospitalization in the ACCELERATE study; a composite of coronary death, MI, coronary revascularization in the REVEAL study.

IMPROVE-IT

본 연구 이전까지는 장내 콜레스테롤 흡수억제제인 에제티미브와 스타틴의 병용치료의 심혈관사건의 발생 위험에 대한 효과를 평가한 연구는 없었다. IMPROVE-IT 연구는 LDL-C이 50–100 mg/dL (지질강하제를 투여받지 않았던 환자들은 50–125 mg/dL) 사이의 10일 이내 급성 관동맥 증후군 환자 18,144명을 대상으로 심바스타틴 40 mg 단독치료군과 심바스타틴 40 mg과 에제티미브 10 mg의 병용치료군 간의 이중 맹검 무작위 임상연구이다. 평균 추적기간은 6년이었다. 일차결과변수는 심혈관질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색증과 중풍, 재입원이 필요한 불안정 협심증, 관동맥 재개통(무작위 배정 30일 이후)을 포함한 복합변수로 정의하였다. 연구 시작 당시 LDL-C수치는 93.8 mg/dL였고, 연구기간 동안 평균 LDL-C 수치는 심바스타틴 단독치료군에서 69.5 mg/dL, 병용치료군에서 53.7 mg/dL로, 병용치료군에서 약 16 mg/dL를 더 감소시켰다. 일차 결과변수인 복합 심혈관사건의 발생빈도는 병용치료군에서 32.7%, 단독치료군에서 34.7%로, 병용치료군에서 일차결과변수의 상대위험도를 6.4% 의미 있게 감소시켰다. 반면 근육, 담낭, 간 등에서의 부작용은 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었다. 정리를 하면, IMPROVE-IT 연구는 중간강도의 스타틴과 에제티미브의 병용치료가 중간강도의 스타틴 단독치료보다 LDL-C의 감소효과가 우수하였고 또한 심혈관사건의 개선효과를 보여주었다. 이는 최근 이상지질혈증의 치료지침에 따른 LDL-C의 목표수치보다 LDL-C를 더 낮추어 줌으로써 부가적인 이득이 있음을 입증하였다 할 수 있겠다. 또한 이 연구결과를 과거 Cholesterol Treatment Trialists (CTT) 분석 그래프에 적용시켜보면 LDL-C의 감소와 주요혈관사건사이의 상관성을 보여주는 선상에 위치하여 LDL-C의 감소효과가 클수록 주요혈관사건의 감소효과 역시 커지는 일반적인 스타틴 단독치료의 효과와 유사하다는 것을 보여준다.

IMPROVE-IT 연구의 주요결과가 발표된 이후 2017년 말 당뇨병 유무에 따른 하위분석 연구결과가 추가로 발표되었다.¹⁷ IMPROVE-IT 연구에 참여한 18,144명 중 당뇨병 환자는 4,933명 (27%)으로 일차결과변수의 결과가 당뇨병 유무에 따라 차이를 보였다. 특히 당뇨병 환자들에서 스타틴과 에제티미브의 병용치료가 스타틴 단독치료보다 일차결과변수의 상대위험도를 15% 의미 있게 감소시켰다. 또한 나이에 따른 하위분석결과, 75세 미만의 환자들에서는 당뇨병 환자들에서만 병용치료가 단독치료보다 일차결과변수의 상대위험도를 13% 의미 있게 감소시켜주었다. 반면 75세 이상의 고령에서는 당뇨병유무에 관계없이 병용치료가 단독치료에 비해 일차결과변수의 상대위험도를 의미 있게 감소시켰다(hazard ratio [HR], 0.79; 95% confidence interval [CI], 0.68–0.92 for non-diabetics and HR, 0.80; 95% CI, 0.65–0.99 for diabetics, respectively). IMPROVE-IT 연구의 이러한 결과들은 최근 몇몇 이상지질혈증 치료지침에 적용이 되었다. 특히 2017년과 2018년 미국내분비관련학회(American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology)에서는 심혈관질환의 위험도 범주에 very high risk군보다 높은 새로운 범주인 extreme risk군을 따로 분류하였는데, 여기에는 LDL-C을 70 mg/dL 미만으로 낮추었다 하더라도 불안정 협심증을 포함한 progressive ASCVD 환자나 당뇨병, 만성콩팥질환 3기와 4기, 가족성 고콜레스테롤혈증이 있는 CVD가 있는 환자, 조기 ASCVD의 기왕력이 있는 환자들을 포함하며, 이 범주의 LDL-C의 목표수치를 55 mg/dL 미만으로 낮출 것을 권장하였다.^{18,19}

정리를 하면, IMPROVE-IT 연구는 급성 관동맥 증후군과 같은 초고위험군(very high risk) 환자들에서, 특히 당뇨병을 동반한 환자들에서 중간강도 스타틴과 에제티미브의 병용치료가

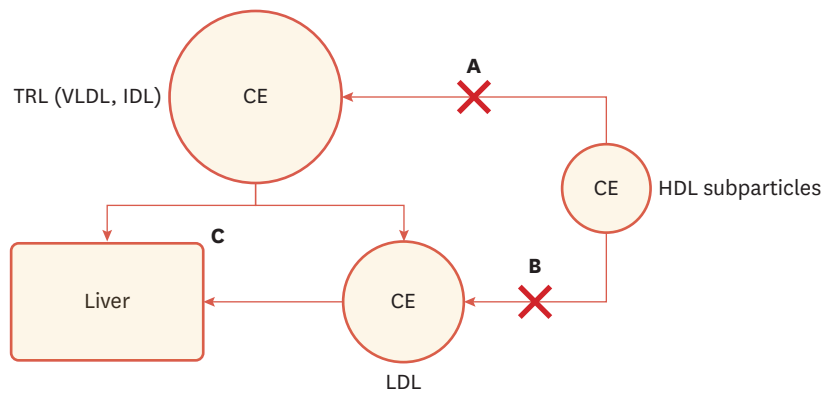


Fig. 1. Putative mechanisms explaining the effect of CETP inhibitors on HDL-C and LDL-C. (A) decreased transfer CE in HDL into TRL; (B) decreased transfer CE in HDL into LDL; and (C) increased catabolism of LDL with increased uptake of LDL via hepatic LDL receptor. CETP; cholesteryl ester transfer protein, CE; cholesterol ester, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, LDL-C; low-density lipoprotein cholesterol, TRL; triglyceride-rich lipoprotein, VLDL; very low-density lipoprotein, IDL; intermediate density lipoprotein.

중간강도 스타틴 단독치료보다 추가적인 부작용 없이 향후 심혈관사건의 발생위험을 감소 시키는데 보다 효과적이라는 것을 보여주었다. 이러한 결과는 향후 우리나라뿐만 아니라 미국, 유럽의 이상지질혈증의 치료지침에 적용될 것으로 기대된다. 하지만, 현재까지의 치료 지침은 LDL-C를 감소시키기 위한 치료로 우선적으로 스타틴 단독요법을 권장하며 LDL-C의 목표에 도달하기 위한 최고 용량이나 환자에게 용인되는 최고 용량을 사용하는 것에 이견은 없다. 다양한 환자군에서 에제티미브의 병용치료가 스타틴 단독치료와 함께 초기치료로 사용되기 위해서는 고강도 스타틴 단독치료와 중간강도이상의 스타틴과 에제티미브 병용치료 간의 비교연구와, 또한 같은 LDL-C를 목표로 한 스타틴 단독치료와 스타틴과 에제티미브의 병용치료 간의 효과를 비교하는 후속연구들이 필요하다.

CETP 억제제

CETP는 Fig. 1에서 보는 바와 같이 HDL입자에서 CE를 VLDL이나 LDL로 운반하는데 필요한 단백질이다. 따라서 CETP의 작용을 억제하면 HDL-C를 상승시키는 반면, LDL-C의 감소 효과 또한 기대할 수 있다. CETP 억제제는 지금까지 크게 4가지 약제가 개발되었는데, 이 중 torcetrapib, evacetrapib, anacetrapib은 강력한 CETP 억제 효과를 가지는 반면, dalcetrapib은 상대적으로 약한 CETP 억제 효과를 가진다. 4가지 CETP 억제제들의 심혈관사건에 관한 임상 연구에 대해 간략히 정리하고자 한다.

INVESTIGATION OF LIPID LEVEL MANAGEMENT TO UNDERSTAND ITS IMPACT IN ATHEROSCLEROTIC EVENTS (ILLUMINATE) 연구

첫 번째로 개발된 CETP 억제제인 torcetrapib으로 진행된 본 연구는 기대와 달리 좋지 않은 결과를 보였다. 심혈관질환의 고위험군 환자 15,067명을 대상으로 torcetrapib과 atorvastatin의

병용치료와 위약과 atorvastatin의 병용치료 간의 주요 심혈관사건의 발생위험을 비교한 무작위 이중 맹검 연구이다. 혈중 지질변화는 torcetrapib과 atorvastatin의 병용치료군에서 연구 시작 대비 12개월째 HDL-C을 72.1% 상승시켰고 LDL-C은 24.9% 감소시켰다. 하지만 atorvastatin과 torcetrapib의 병용치료군이 위약과 atorvastatin의 병용치료군에 비해 일차결과변수인 주요 심혈관사건 발생의 상대위험도를 25% 의미 있게 증가시켰고, 총 사망 발생의 상대위험도를 58% 증가시켰다. 또한 torcetrapib의 지질변화에 대한 약물 효과 외 수축기혈압 상승, 혈청 나트륨과 bicarbonate, aldosterone의 상승과 칼륨의 감소 등의 부작용이 관찰되었다. 결국 ILLUMINATE연구는 torcetrapib의 주요 심혈관사건과 총사망에 대한 나쁜 결과로 인해 평균 4.5년 추적기간을 계획했지만 550일 만에 조기종료되었다.

DAL-OUTCOMES 연구

ILLUMINATE연구 이후, 다른 CETP 억제제와 달리 상대적으로 약한 CETP 억제효과를 보이는 dalcetrapib으로 진행된 dal-OUTCOMES 연구가 2012년에 발표되었는데, 이 연구결과 역시 기대에 미치지 못한 결과를 보였다. 본 연구는 급성 관동맥 증후군 환자 15,871명의 환자들을 대상으로 dalcetrapib 투여군과 위약대조군 간의 비교 연구로, 일차결과변수는 관상동맥질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색증, 허혈성 중풍, 불안정협심증 및 소생된 심정지를 포함한 복합변수로 정의하였다. 연구기간 동안 HDL-C의 변화는 dalcetrapib군에서 31%~40% 증가하였지만, 반면 LDL-C에 대한 감소효과는 없었다. 심혈관사건에 대한 일차결과변수에 대한 결과는 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었고(HR, 1.04; 95% CI, 0.93-1.16) 일차결과변수에 포함된 각각의 임상사건에 대한 결과 역시 두 군 간에 차이는 없었다. 이러한 결과로 인하여 본 연구 역시 조기종료되었다.

ASSESSMENT OF CLINICAL EFFECTS OF CHOLESTERYL ESTER TRANSFER PROTEIN INHIBITION WITH EVACETRAPIB IN PATIENTS AT A HIGH RISK FOR VASCULAR OUTCOMES (ACCELERATE) 연구

본 연구는 다음에 언급할 REVEAL 연구와 함께 작년에 발표되었는데, 두 연구는 다른 결과를 보여주었다. ACCELERATE 연구는 기존의 표준치료를 받고 있던 ASCVD가 있거나 관동맥질환이 있는 당뇨병 환자 12,092명을 대상으로 evacetrapib투여군과 위약군 간의 무작위 이중 맹검 임상연구이다. 일차결과변수는 심혈관질환으로 인한 사망, 심근경색증, 중풍, 관동맥 재개통 및 불안정협심증으로 인한 입원을 포함한 복합변수로 정의하였다. 연구 3개월째 HDL-C은 각각 연구 시작 시점 대비 evacetrapib군에서 133.2%, 위약군에서 1.6% 증가하였고($p<0.001$), LDL-C은 evacetrapib군에서 31.1% 감소한 반면 위약군에서는 6.0% 증가하였다. 심혈관사건에 대한 일차결과변수의 발생빈도에 대한 결과, 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다(HR, 1.01; 95% CI, 0.91-1.11). 본 연구 역시 evacetrapib군에서 강력한 HDL-C 상승효과와 LDL-C 감소효과가 있었지만 evacetrapib군과 위약군 간 주요 임상사건의 발생 위험에 차이를 보이지 않아 조기종료되었다.

RANDOMIZED EVALUATION OF THE EFFECTS OF ANACETRAPIB THROUGH LIPID MODIFICATION (REVEAL) 연구

앞의 세 연구와 달리 REVEAL 연구는 CETP 억제제 연구들 중 유일하게 심혈관사건의 발생위험을 감소시킨 연구이다. 기존에 고용량 atorvastatin을 복용하고 있는 ASCVD 환자 30,449명을 대상으로 anacetrapib투여군과 위약군 간의 비교로, 일차결과변수는 관동맥질환으로 인한 사망, 심근경색증, 관동맥 재개통을 포함한 주요 관동맥 사건으로 정의하였다. 연구기간 중간시점의 혈중 지질변화를 보면 평균 HDL-C은 anacetrapib군에서 연구 시작 시점 40 mg/dL에서 85 mg/dL로, 위약군에서 40 mg/dL에서 42 mg/dL로 증가하였고 두 군 간의 차이는 104%였다. 두 군 간의 LDL-C의 상대적 차이는 direct method로 41%, beta quantification으로 17%로 anacetrapib군에서 의미 있게 감소하였다. Non-HDL-C은 두 군 간에 18% 차이를 보였다. 일차결과변수에 대한 결과는 anacetrapib군이 위약군에 비해 평균 4.1년동안 주요 관동맥 사건의 발생위험의 상대위험도를 9% 의미있게 감소시켰다. 반면 안전성 측면에서는 anacetrapib군에서 당뇨병의 발생 위험을 의미 있게 감소시켰지만, 수축기혈압을 0.7 mmHg 상승시켰고 60 mL/min 미만의 사구체 여과율의 감소 빈도 역시 증가하였다. 하지만 총 사망, 암, 그리고 중대한 부작용의 빈도들은 두 군 간에 차이가 없었다. ASCVD 환자들에서 anacetrapib의 주요 관동맥 사건에 대한 효과를 입증한 REVEAL 연구는 보다 긴 기간 동안의 심혈관사건에 대한 효과와 anacetrapib의 지방조직 내 축적 문제 등의 안전성 평가를 위해 현재 임상시험 후 추적관찰연구가 진행 중에 있다.

REVEAL 연구의 주요 관동맥 사건에 대한 효과는 ANACETRAPIB의 HDL-C 상승 효과로 인한 것인가?

CETP 억제제는 앞서 언급한 대로 CETP를 억제하여 HDL-C을 상승시키는 것이 주요 작용이지만, 결국 HDL 입자에 있는 CE가 triglyceride-rich lipoprotein (TRL)이나 LDL로 전달되는 것을 차단하여 TRL이나 LDL의 cholesterol을 감소시킬 수 있고, 또한 간에서 LDL수용체를 통해 LDL의 분해대사를 촉진하여 LDL-C이나 non-HDL-C의 감소 효과를 기대할 수 있다. 과거 관찰연구들을 보면 높은 HDL-C 수치는 심혈관사건의 위험을 감소시킨다고 알려져 있지만,^{7,8} HDL-C을 상승시키기 위한 약물치료의 임상연구들의 결과는 REVEAL 연구를 제외하고 심혈관사건의 위험을 감소시키지 못했다.²⁰ HDL은 LDL과 달리 HDL의 생성과 대사 및 분해 등 일련의 과정이 매우 다양하여 대사과정의 한 단계를 차단하여 HDL-C을 상승시킨다 하더라도 이전 단계 또는 후속 단계의 대사에 영향을 미칠 수 있다. 이로 인해 정상적인 기능을 수행하지 못하는 HDL이 증가할 수 있음을 배제할 수 없다. 과거 스타틴의 대규모연구들을 통한 CTT 분석 결과 non-HDL-C의 감소에 따른 주요혈관사건의 감소효과는 LDL-C의 감소효과와 유사하게 선상의 상관관계를 보여준다. REVEAL 연구를 CTT 분석 그래프에 적용해 보면 non-HDL-C 감소와 주요혈관사건의 감소효과에 대한 결과는 신뢰구간은 크지만 그래프에서 상관성을 보여주는 선상에 놓여있다. 이러한 결과는 REVEAL연구 결과의 기전을 명확히 설명할 수는 없지만 anacetrapib의 HDL-C의 상승효과에 의한 것이라고 단정하기 보다는 오히려 non-HDL-C의 감소효과에 기인한다는 것을 간접적으로 제시하고 있다.

ACCELERATE 연구와 REVEAL 연구 결과는 왜 차이를 보이는가?

2017년 발표되었던 ACCELERATE 연구와 REVEAL 연구는 다른 결과를 보여주었다. Evacetrapib과 anacetrapib의 혈중 지질에 대한 효과는 두 약제가 유사하였다. 하지만 REVEAL 연구에서만 주요 관동맥 사건의 발생 위험을 낮추어 주었다. 이러한 차이를 보이는 이유를 명확히 설명할 수는 없지만 몇 가지 개연성 있는 이유들이 있다. 첫째, 연구 디자인의 차이이다. REVEAL 연구는 ACCELERATE 연구의 12,092명보다 약 3배 가량 많은 30,449명의 환자들을 대상으로 진행하였다. 연구기간 역시 REVEAL 연구는 ACCELERATE 연구의 평균 26개월에 비해 4년 이상으로 시험약의 효과를 평가하는데 보다 충분한 기간 동안 진행하였다. REVEAL 연구의 추적연구기간에 따른 분석 결과를 보면, anacetrapib군은 위약군에 비해 추적기간이 길어질수록 주요 관동맥 사건의 발생 위험의 감소효과는 뚜렷해지고 특히 2년까지는 두 군 간에 차이를 보이지 않다가 추적 3년부터 의미 있는 차이를 보여주었다. 또한, 일차결과변수의 발생 건수 역시 ACCELERATE 연구의 1,555명에 비해 3,443명으로 충분한 통계학적인 power를 가졌다. 둘째, 두 약제의 on-target과 off-target 효과의 차이이다. Evacetrapib은 ACCENTUATE 연구 결과 염증작용에 관여하고 HDL의 기능장애를 초래할 수 있는 apo C-III를 상승시키고 C-reactive protein (CRP)의 상승이 관찰되었다.^{21,22} 반면 anacetrapib은 DEFINE 연구에서 CRP의 의미 있는 변화는 관찰되지 않았다.²³ 그 외 두 약제 간의 cholesterol efflux capacity나 내피세포기능에 대한 작용의 차이 등을 들 수 있다.²⁴⁻²⁶

CETP 억제제의 약물유전학적 접근 (PHARMACOGENOMIC APPROACH)

앞서 기술한 dalcetrapib의 dal-OUTCOMES 연구는 HDL-C의 상승에도 심혈관사건을 줄이지 못하였다. 하지만, 최근 dalcetrapib의 심혈관사건에 대한 효과를 결정짓는 약물유전학적 분석 연구가 발표되었다. dal-OUTCOME 연구에 참여한 환자들 중 5,749명을 대상으로 염색체 16에 위치한 adenylyl cyclase (ADCY) 9 유전자 다형성의 유전자형에 따른 dalcetrapib의 효과를 비교한 결과, AA 유전자형을 가진 환자들에서 dalcetrapib군은 위약군에 비해 일차결과변수의 상대위험도를 39% 의미 있게 감소시킨 반면 GG 유전자형을 가진 환자들에서는 27% 의미 있게 증가시켰다.¹⁶ 또한 dal-PLAQUE-2 연구에 참여한 환자들 중 386명에서도 AA 유전자형을 가진 환자들에서 경동맥 내 중막 두께의 변화에 dal-OUTCOMES 연구에서의 결과와 유사한 결과를 보여주었다.¹⁶ 이러한 결과들은 CETP 억제제의 사용에 있어서 약물유전학적 접근의 필요성을 지지하며 이 연구 결과를 배경으로 현재 급성 관동맥 증후군환자들 5,000명을 대상으로 유전자형에 따른 dalcetrapib의 임상사건에 대한 연구가 진행되고 있다(dal-GenE study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02525939).

결론

최근까지 이상지질혈증의 치료지침들은 LDL-C 감소치료에 중점을 두고 우선적으로 스타틴을 사용하는 것에 이견이 없다. 스타틴과 에제티미브의 병용치료는 최고 용량의 스타틴을 사용하더라도 LDL-C가 목표에 도달되지 않거나 스타틴의 부작용 등으로 환자가 견디기 힘든 경우에 추가적으로 고려해야 한다. IMPROVE-IT 연구는 이러한 치료지침에서 언급하고 있는 권장사항을 넘어 급성 관동맥 증후군 환자들에서 중간 강도의 스타틴과 에제티미브의 병용

치료가 중간강도의 스타틴 단독치료보다 주요 심혈관사건의 감소에 보다 효과적이라는 것을 입증하였다. 하지만 고강도 스타틴 단독치료와 중간강도 이상의 스타틴과 에제티미브의 병용치료 간의 비교연구와, 같은 LDL-C의 목표수치에 도달하기 위한 스타틴 단독치료와 에제티미브 병용치료와의 비교연구가 여전히 없기 때문에 모든 환자들에서 에제티미브의 병용치료를 일차적으로 선택하는 것에는 아직 증거가 부족하다. 따라서 스타틴과 에제티미브의 병용치료가 스타틴 단독치료와 함께 LDL-C 감소를 위한 초기치료로 자리매김을 하기 위해서는 위에 언급한 후속연구들이 필요하겠다.

CETP 억제제는 HDL-C를 강력히 상승시킬 수 있는 약제로 개발이 되었지만 지금까지 CETP 억제제 연구결과들은 기대에 미치지 못하였다. 특히 anacetrapib은 REVEAL 연구에서 주요 관동맥 사건의 개선효과를 보였음에도 결국 제조회사에서는 약제 생산을 중단하였다. 또한 최근 새로운 CETP 억제제들이 개발되고 있지만 전임상단계 수준으로 현재까지 임상에서 사용할 수 있는 CETP 억제제들은 없는 실정이다. CETP 억제제에 대한 데이터들은 여전히 충분하지 않지만, REVEAL 연구에서 보여주었듯이 스타틴을 사용하고 있는 ASCVD 환자들에서 부가적으로 LDL-C이나 non-HDL-C을 감소시켜야 하는 경우 CETP 억제제의 병용 투여가 치료 선택 방법들 중 한가지 방법일 수 있을지 모른다. 끝으로 최근 Mendelian 무작위 분석연구들은 유전자형에 따라 개개인마다 약물에 대한 반응이 다르다는 것을 보여주고 있다. CETP 억제제에서도 마찬가지로, 현재 진행중인 dalcetrapib의 약물유전학적 치료접근에 대한 전향적 임상연구의 결과를 기대해 본다.

REFERENCES

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63 25 Pt B:2889-2934.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
4. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
7. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989;79:8-15.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-1310.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

9. Kaur N, Pandey A, Negi H, Shafiq N, Reddy S, Kaur H, et al. Effect of HDL-raising drugs on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-regression. *PLoS One* 2014;9:e94585.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. Tall AR, Rader DJ. Trials and tribulations of CETP inhibitors. *Circ Res* 2018;122:106-112.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Ferri N, Corsini A, Sirtori CR, Ruscica M. Present therapeutic role of cholesteryl ester transfer protein inhibitors. *Pharmacol Res* 2018;128:29-41.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109-2122.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089-2099.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS, Barter PJ, Brewer HB, Fox KA, et al. Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1933-1942.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. HPS3/TIMI55–REVEAL Collaborative Group Bowman L, Hopewell JC, Chen F, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of anacetrapib in patients with atherosclerotic vascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1217-1227.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Tardif JC, Rhéaume E, Lemieux Perreault LP, Grégoire JC, Feroz Zada Y, Asselin G, et al. Pharmacogenomic determinants of the cardiovascular effects of dalcetrapib. *Circ Cardiovasc Genet* 2015;8:372-382.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT. *Circulation* 2018;137:1571-1582.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-238.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2018 executive summary. *Endocr Pract* 2018;24:91-120.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. AIM-HIGH Investigators Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Nicholls SJ, Ray KK, Ballantyne CM, Beacham LA, Miller DL, Ruotolo G, et al. Comparative effects of cholesteryl ester transfer protein inhibition, statin or ezetimibe on lipid factors: the ACCENTUATE trial. *Atherosclerosis* 2017;261:12-18.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
22. Luo M, Liu A, Wang S, Wang T, Hu D, Wu S, et al. ApoCIII enrichment in HDL impairs HDL-mediated cholesterol efflux capacity. *Sci Rep* 2017;7:2312.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
23. Lewis CE. Defining the safety of anacetrapib, a CETP inhibitor, in patients at high risk for coronary heart disease: the DEFINE study. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2011;5:109-112.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:127-135.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med* 2014;371:2383-2393.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
26. Simic B, Mocharla P, Crucet M, Osto E, Kratzer A, Stivala S, et al. Anacetrapib, but not evacetrapib, impairs endothelial function in CETP-transgenic mice in spite of marked HDL-C increase. *Atherosclerosis* 2017;257:186-194.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)