

급성 심근경색 환자에서 고지혈증 치료 초기에 발생할 수 있는 치료 간극

충북대학교 의과대학 내과학교실

길 호 · 최은영 · 이원익 · 배장환 · 황경국 · 김동운 · 조명찬

The Early Treatment Gap of Dyslipidemia for Patients With Acute Myocardial Infarction

Ho Kil, MD, Eun-Young Choi, MD, Won-Yik Lee, MD, Jang-Whan Bae, MD, Kyung-Kuk Whang, MD, Dong-Woon Kim, MD and Myeong-Chan Cho, MD

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, Cheongju, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives: A treatment gap for dyslipidemia can occur during the early phase of acute myocardial infarction (AMI) because the baseline low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) level during this period rapidly decreases physiologically. **Subjects and Methods:** We retrospectively reviewed the medical records of the patients who were admitted with AMI from December 2004 to July 2007 and their baseline LDL-C levels were less than 100 mg/dL. We analyzed the baseline lipid profiles and its serial changes in these patients. The initial LDL-C value, which can be expected to increase to over 100 mg/dL of LDL-C after discharge, was estimated statistically. **Results:** Among the 298 AMI patients, 94 (31.5%) patients showed a LDL-C level below 100 mg/dL. The LDL-C level increases between baseline and within 2 weeks, 2-6 weeks and 6 weeks after discharge were 11.8 ± 22.5 , 24.4 ± 23.8 and 26.6 ± 16.6 mg/dL, respectively. We made a receiver operating characteristics (ROC) curve of the LDL-C level at baseline and within 2 weeks after discharge for predicting the increment of the LDL-C level. Using the cutoff value 74 mg/dL for the initial LDL-C level, the sensitivity and specificity were 83% and 50%, respectively. With using an 81 mg/dL cutoff value at 2 weeks, the sensitivity and specificity were 83% and 62%, respectively. **Conclusion:** A significant portion of AMI patients with an LDL-C level less than 100 mg/dL and who were not prescribed statin in the early phase of infarction showed an elevated LDL-C level over 100 mg/dL at 2 weeks after the infarction. The early administration of statin should be considered for treating an LDL-C=74 mg/dL during the initial period of AMI or an LDL-C=81 mg/dL at 2 weeks after AMI because their LDL-C level will increase to over 100 mg/dL during the subsequent follow-up period. (Korean Circ J 2008;38: 419-424)

KEY WORDS: Myocardial infarction; Dyslipidemia; Treatment.

서 론

고지혈증은 관동맥질환의 주요 위험인자로 특히, 총 콜레스테롤 (total cholesterol, TC)보다 저밀도지단백 콜레스테롤 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)이 관동

맥질환의 발생위험과 연관이 높은 것으로 알려져 있다.¹⁾ 이미 여러 연구들에서 스타틴 (Statin; HMG-CoA reductase inhibitor)을 투여하여 LDL-C 수치를 적정 수준으로 유지하는 것이 고지혈증에 의한 심혈관계 질환의 1, 2차적 예방 및 예후를 개선시키는 것으로 증명되었다.²⁻⁵⁾ 현재 고지혈증에 대한 대표적인 진료지침으로 2001년에 발표된 national cholesterol educational program (NCEP) adult treatment panel III (ATP III)를 들 수 있고,⁶⁾ 2004년에는 PROVE-IT (Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy) TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction)

Received: February 12, 2008

Accepted: May 4, 2008

Correspondence: Jang-Whan Bae, MD, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chungbuk National University, 62 Gaesin-dong, Heungdeok-gu, Cheongju 361-711, Korea
Tel: 82-43-269-6011, Fax: 82-43-273-3252
E-mail: drcorazon@hanmail.net

22 등의 연구 결과에 따라 조절되지 않는 심한 위험인자가 있거나 급성 관동맥 증후군 환자에서는 혈청 LDL-C 수치를 선택적으로 70 mg/dL 미만으로 낮추는 수정안이 발표되었다.⁷⁾ 최근 급성 관동맥 증후군 환자들에서 스타틴을 초기에 투여하여 1년 사망률을 감소시켰다는 보고들이 있어 스타틴 초기 투여의 중요성은 강조되고 있다.⁸⁾⁹⁾

그러나 진료 지침과 달리 치료자의 인식 결여와 환자의 치료 순응도 저하 등 여러 요인에 의해 스타틴이 초기에 투여되지 못하는 치료 간극 (treatment gap)이 발생할 수 있어 이를 극복하기 위한 많은 연구들도 있었다.¹⁰⁾¹¹⁾ 게다가 급성 관동맥 증후군으로 입원할 당시의 콜레스테롤 수치가 평소 혈중 콜레스테롤 수치를 정확하게 반영하지 못하는 또 다른 형태의 치료 간극도 발생할 가능성이 있는데, 그 이유는 급성 심근경색으로 입원하여 치료받은 사람들의 경우 경색 발생 48시간 이내에 LDL-C 수치가 급격히 감소하고 약 6주 정도 낮은 상태로 유지될 수 있기 때문이다.¹²⁾ 즉, 급성 심근경색으로 입원한 환자들의 내원 당시 LDL-C 수치는 평소 LDL-C 수치가 높았던 환자라도 낮게 측정될 가능성이 있는 것이다. 따라서 급성 심근경색으로 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만인 환자들 중 일부는 평소 콜레스테롤 수치가 높음에도 불구하고 스타틴 투여 시작점이 미뤄지게 되어 치료 간극의 발생 우려가 있으며 이는 장기적인 예후의 악화를 초래할 가능성이 있으나 현재까지 이에 대한 국내의 치료 현실에 대한 분석은 없는 실정이다. 이에 본 연구는 급성 심근경색 환자들에서 내원 당시 측정된 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만인 환자들 이 차지하는 비율을 구하고 내원당시와 2주 및 6주 이후 측정된 콜레스테롤 수치의 변화를 비교하여 이로 인한 치료 간극을 극복하기 위한 방법을 통계적으로 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대 상

2004년 12월부터 2007년 7월까지 충북대학교병원 응급실에 내원한 급성 심근경색 환자들 중 입원 후 72시간 이내에 시행한 공복 지질검사에서 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 측정된 환자들을 대상으로 하였다. 급성 심근경색 환자들은 ST분절 상승 및 ST분절 비상승성 경색을 모두 포함하였다. 내원 당시 심인성 쇼크였거나, 혈청 크레아티닌치가 3.0 mg/dL 이상, 기대 수명이 2년 이하인 중증 질환자, 입원 전 이미 스타틴을 포함한 다른 콜레스테롤 저하제 치료를 받고 있던 환자, 그리고 입원 기간 중 허혈성 심질환에 의해 사망한 환자들은 분석에서 제외하였다.

방 법

본 연구는 후향적 분석으로 대상 환자에서 심혈관계 질환의 위험인자인 고혈압, 당뇨병, 고지혈증의 과거력, 흡연력

및 심혈관계 질환의 가족력을 조사하였고 체질량 지수와 복부 둘레를 측정하였으며, 입원 후 72시간 이내로 14시간 이상의 금식 후 양와위에서 혈청 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤, 고밀도지단백 콜레스테롤을 포함한 생화학 검사를 실시하였다. 급성 심근경색으로 관동맥 중재술을 시행 받은 환자들 중 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 측정되어 스타틴을 투여 받지 않은 환자들을 분석하였다. 전체 급성 심근경색 환자들 중 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이었던 환자들의 비율을 확인하였고, 이 환자들의 2주 이내, 2~6주 사이 및 6주 이후에 측정된 LDL-C 수치를 확인하여 내원 당시와의 차이를 구하고 비교하였다. 퇴원 이후의 혈청 지질 검사는 14시간의 공복에서 실시되었고 직립위나 좌위에서 채혈되었다.

통계 분석

통계처리는 Statistical Package for Social Science (SPSS) 통계프로그램 (version 12.0, USA)을 이용하였고 연속 변수는 student t-test를 이용하여 평균값±표준편차로 두 군 간의 차이를 비교하였다. 비연속 변수는 χ^2 test를 이용하여 전체 환자 중 해당 변수의 환자들 이 차지하는 비율 (%)로 표시하였다. 또한 내원 당시의 혈청 콜레스테롤 수치와 2주 이내, 2~6주 사이 및 6주 이후의 콜레스테롤 수치 차이를 비교하기 위해 paired t-test를 이용하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다. 또한, 내원 당시와 경색 발생 2주 이내에 시행한 LDL-C 수치를 가지고 2주 이후 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가할지 여부를 예측하기 위해 receiver operation characteristic (ROC) 곡선을 이용한 분리점 값 (cutoff value)를 산출하였고 각각에 대한 민감도와 특이도를 측정하였다.

결 과

대상 환자들의 특징

이번 연구에는 298명의 급성 심근경색 환자들 중 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 측정된 94명의 환자들 이 포함되었고, 이들은 전체 심근경색 환자 중 31.5%를 차지하였다. 이들 중 추적 검사가 시행된 72명의 환자들 이 연구에 포함되었다.

경색 초기에 측정된 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 군 (204명)과 100 mg/dL 미만인 군 (94명)의 인구학적 인자의 비교에서는 100 mg/dL 이상인 군의 환자들 이 좀 더 젊고 (61.2 ± 13.0 세 vs. 64.8 ± 13.0 세, $p=0.025$), 체질량 지수가 좀 더 높은 것 (24.6 ± 3.0 vs. 23.1 ± 3.4 , $p=0.001$) 이외에 성별의 분포나 고혈압, 당뇨병, 흡연자의 비율 등 죽상경화증 관련 위험인자의 분포와 복부 둘레 등에는 유의한 차이가 없었다.

혈청 지질 검사 결과는 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상

인 군에서 100 mg/dL 미만인 군에 비하여 총 콜레스테롤 (196.3 ± 32.1 vs. 140.1 ± 27.1 mg/dL, $p=0.000$)과 중성지방 (140.8 ± 93.1 vs. 104.7 ± 79.5 mg/dL, $p=0.001$)이 유의하게 높았으나 고밀도지단백 콜레스테롤은 양 군에 유의한 차이가 없었다 (43.6 ± 10.0 vs. 43.7 ± 10.6 mg/dL, $p=0.915$). 양 군에서 측정된 혈청 high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) 수치는 통계적인 차이가 없었다 (1.0 ± 2.4 vs. 1.0 ± 2.1 mg/dL, $p=0.987$) (Table 1). 급성 심근경색 환자에서 스타틴은 NCEP-ATP III에서 권고하였던 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 환자들에게 투여되었다.

내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이었던 환자들에서 LDL-C 수치의 시간 경과에 따른 변화

내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 측정되어 스타틴을 투여하지 않은 환자들에서 내원 당시와 2주 이내 시행한 콜레스테롤 검사의 차이를 비교할 때 TC는 139.6 ± 30.4 mg/dL에서 156.6 ± 28.7 mg/dL로 산술적인 차이는 17.0 ± 29.8 로 유의하게 상승하였고 ($p=0.003$), triglyceride (TG)도 마찬가지로 108.7 ± 99.6 mg/dL에서 138.2 ± 57.9 mg/dL로 29.5 ± 75.2 씩 유의하게 증가하였다 ($p=0.037$). NCEP-ATP III 가이드라인에서 약물치료의 기준이 되는 LDL-C의 경우 81.4 ± 15.2 mg/dL에서 93.2 ± 25.4 mg/dL로 11.8 ± 21.5 정도 증가하였으며 이는 통계적으로도 유의한 차이를 보인다 ($p=0.005$). 약물치료의 사용기준을 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 NCEP-ATP III의 고전적인 기준을 적용하였을 때 급성 심근경색 발생 당시 스타틴의 투여를 하지 않고 2주 이내에 혈청 지질을 측정한 31명

중 11명 (35.5%)이 심근경색 발생 2주 이내에 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 상승하여 스타틴이 필요하게 되었다. High density lipoprotein-cholesterol (HDL-C)은 심근경색 초기에 46.3 ± 10.3 mg/dL에서 2주 이내에 43.7 ± 9.0 mg/dL로 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았다 (Table 2). 내원 당시와 2주에서 6주 사이에 혈청 지질 검사가 시행되었던 51명의 결과를 분석해보면 TC은 28.0 ± 34.4 mg/dL, TG는 39.6 ± 74.1 mg/dL, LDL-C은 24.4 ± 23.8 mg/dL씩 통계적으로 유의하게 상승하였으나 역시 HDL-C은 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 결과에 의하면 51명의 대상 환자 중 27명 (52.9%)이 심근경색 2~6주 이내에 LDL-C이 100 mg/dL 이상으로 상승하고 이들은 스타틴의 초기 투여에서 제외되어 급성 관동맥 증후군 환자의 스타틴 초기 치료 간극에 기여함을 보여준다 (Table 3). 마지막으로 내원 당시와 6주 이후에 혈청 지질 수치를 검사한 24명의 결과에 의하면 TC은 31.6 ± 36.0 mg/dL, LDL-C은 26.6 ± 16.6 mg/dL씩 증가하였으나 TG와 HDL-C의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 이 24명 중 16명 (66.7%)에서 심근경색 발생 6주 이후에 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 상승하여 스타틴의 초기 투여가 필요했음을 알게되었다 (Table 4). 또한 내원 당시와 2~6주 사이에 측정한 LDL-C 수치의

Table 2. Serum cholesterol changes between baseline and within 2 weeks in the 31 patients with a baseline LDL-C <100 mg/dL

| | Baseline | 2 weeks follow-up | Difference | p |
|---------------|------------------|-------------------|-----------------|-------|
| TC (mg/dL) | 139.6 ± 30.4 | 156.6 ± 28.7 | 17.0 ± 29.8 | 0.003 |
| TG (mg/dL) | 108.7 ± 99.6 | 138.2 ± 57.9 | 29.5 ± 75.2 | 0.037 |
| HDL-C (mg/dL) | 46.3 ± 10.3 | 43.7 ± 9.0 | -2.5 ± 8.4 | 0.106 |
| LDL-C (mg/dL) | 81.4 ± 15.2 | 93.2 ± 25.4 | 11.8 ± 21.5 | 0.005 |

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol

Table 1. Baseline characteristics of the 94 patients with acute myocardial infarction and a baseline LDL-C <100 mg/dL

| | LDL-C \geq 100 mg/dL | LDL-C <100 mg/dL | p |
|--------------------------|------------------------|------------------|-------|
| Patient (n) | 204 | 94 | |
| Age (years) | 61.2 ± 13.0 | 64.8 ± 13.0 | 0.025 |
| Male sex, n (%) | 144 (70.6) | 62 (66.0) | 0.421 |
| STEMI, n (%) | 109 (53.4) | 61 (64.9) | 0.063 |
| DM, n (%) | 61 (30.5) | 24 (26.1) | 0.441 |
| Hypertension, n (%) | 89 (44.5) | 47 (51.1) | 0.295 |
| Smoking, n (%) | 132 (66.0) | 56 (60.1) | 0.232 |
| AC (cm) | 90.9 ± 8.0 | 90.1 ± 8.7 | 0.490 |
| BMI (kg/m ²) | 24.6 ± 3.0 | 23.1 ± 3.4 | 0.001 |
| TC (mg/dL) | 196.3 ± 32.1 | 140.1 ± 27.1 | 0.000 |
| TG (mg/dL) | 140.8 ± 93.1 | 104.7 ± 79.5 | 0.001 |
| HDL-C (mg/dL) | 43.6 ± 10.0 | 43.7 ± 10.6 | 0.915 |
| LDL-C (mg/dL) | 130.6 ± 24.7 | 80.7 ± 14.6 | 0.000 |
| hs-CRP (mg/dL) | 1.0 ± 2.4 | 1.0 ± 2.1 | 0.987 |

LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, STEMI: ST segment elevation myocardial infarction, DM: diabetes mellitus, AC: abdominal circumference, BMI: body mass index, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, hs-CRP: high sensitive C-reactive protein

Table 3. Serum cholesterol changes between baseline and 2-6 weeks in the 51 patients with a baseline LDL-C <100 mg/dL

| | Baseline | 2-6 weeks follow-up | Difference | p |
|---------------|------------------|---------------------|-----------------|-------|
| TC (mg/dL) | 137.1 ± 25.6 | 165.0 ± 28.2 | 28.0 ± 34.4 | 0.000 |
| TG (mg/dL) | 102.6 ± 28.2 | 142.2 ± 72.4 | 39.6 ± 74.1 | 0.000 |
| HDL-C (mg/dL) | 44.4 ± 9.5 | 46.3 ± 12.3 | 1.9 ± 10.8 | 0.211 |
| LDL-C (mg/dL) | 78.9 ± 15.8 | 103.2 ± 23.7 | 24.4 ± 23.8 | 0.000 |

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol

Table 4. Serum cholesterol changes between baseline and after 6 weeks in the 24 patients with a baseline LDL-C <100 mg/dL

| | Baseline | 6 weeks follow-up | Difference | p |
|---------------|------------------|-------------------|-----------------|-------|
| TC (mg/dL) | 134.5 ± 32.4 | 166.1 ± 26.5 | 31.6 ± 36.0 | 0.000 |
| TG (mg/dL) | 92.7 ± 77.5 | 123.4 ± 62.3 | 30.7 ± 77.8 | 0.066 |
| HDL-C (mg/dL) | 44.7 ± 10.6 | 47.0 ± 14.1 | 2.3 ± 2.4 | 0.349 |
| LDL-C (mg/dL) | 78.5 ± 14.2 | 105.2 ± 17.1 | 26.6 ± 16.6 | 0.000 |

TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: high density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol

변화를 보면 LDL-C 수치가 70 mg/dL 미만인 환자들의 비율은 내원 당시 27.5%에서 2~6주 사이 9.8%로 감소한 반면, LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 환자들은 2~6주 사이에 추적 시행한 추적 검사에서 52.9%로 급격히 증가한 것을 알 수 있다 (Fig. 1). 결과적으로 심근경색 6주까지의 혈청 지질 변화를 분석해보면, 53.3%의 환자에서 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가하여 급성 심근경색의 초기에 스타틴 투여가 필요하였던 치료 간극임을 알게되었다.

내원 당시와 2주 이내 추적 검사로 시행한 LDL-C 수치의 유용성

내원 당시 스타틴을 투여하지 않았던 환자들에서 2주 이후 측정된 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가하는지

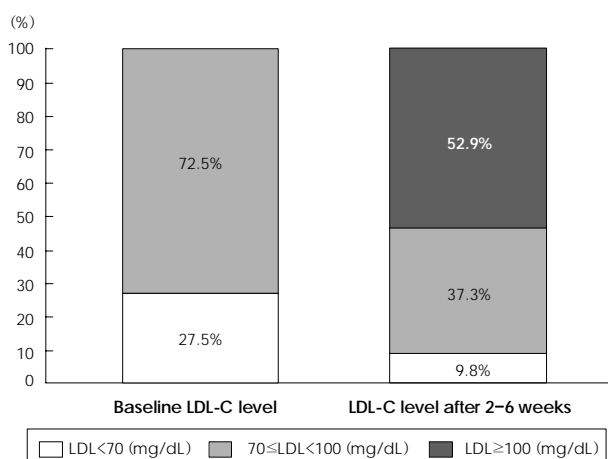


Fig. 1. Percent change of the serum LDL-C between the baseline LDL-C level and LDL-C level of 2-6 weeks for the 51 patients with a baseline LDL-C <100 mg/dL. LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol.

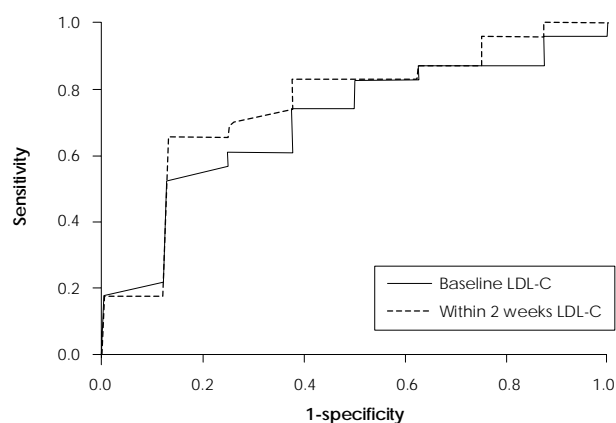


Fig. 2. ROC curve for the baseline and within 2 weeks LDL-C for expectation of 2 weeks after LDL-C is 100 mg/dL in patients with baseline LDL-C <100 mg/dL. If the cut off value of the baseline LDL-C was 74 mg/dL, then the sensitivity was 83% and the specificity was 50%. If the cut off value of the LDL-C within 2 weeks is 81 mg/dL, then the sensitivity was 83% and the specificity was 62%. ROC: receiver operating characteristics, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol.

를 예측할 수 있는 지표가 있다면 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이었던 환자들에서 스타틴 투여가 필요한 LDL-C 수치를 결정하는 데 도움이 된다. 내원 당시와 2주 이내에 측정된 LDL-C 수치를 바탕으로 만든 ROC 곡선을 보면 내원 당시 수치의 분리점 값을 74 mg/dL로 설정할 경우 민감도 83%, 특이도 50%였고, 2주 이내 수치의 분리점 값을 81 mg/dL로 설정할 경우 민감도 83%, 특이도 62%로 2주 이후에 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가함을 예측할 수 있었다 (Fig. 2).

고찰

스타틴이 심혈관계 질환의 위험을 감소시킨다는 것은 여러 연구에서 밝혀졌고 특히 최근의 PROVE-IT TIMI 22 연구에서¹³⁾ 스타틴을 저용량보다 고용량으로 사용하였을 때 장기적인 심혈관계 사건과 경색 초기 30일 사망률을 감소시킨다고 보고된 바 있다. 이에 따라 국내에서도 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 급성 심근경색 환자들에게 심혈관계 질환의 2차 예방을 위해 즉시 스타틴을 투여하는 것이 보편화되었다.¹⁴⁾ 또한, 최근의 NCEP-ATP III 진료 지침에서는 심한 고위험군 환자들의 경우 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이라 하더라도 선택적으로 스타틴을 투여할 수 있다고 권고하여 특히 고위험군에서 스타틴의 조기투여가 중요함을 강조하였다.⁷⁾ 이러한 주장의 근거는 스타틴의 LDL-C 수치 저하 효과뿐 아니라 스타틴이 갖는 고유의 다양한 효과 (pleiotrophic effect)에 있다고 하겠다.¹⁵⁾ 특히 급성 심근경색으로 입원 치료 후 퇴원하기 전 스타틴의 조기 투여 시 1년 및 전체 사망률을 감소시켰다는 최근 연구들이 있어 스타틴 조기 투여의 중요성은 점차 강조되는 추세에 있다.^{8,9)} 하지만 실제 임상에서는 콜레스테롤 조절의 1차 예방뿐 아니라 심혈관계 질환이 있는 환자에서도 혈청 지질의 조절이 적절하지 못한 이른바 “치료간극”이 발생하게 된다. 이에 대한 여러 연구가 있는데 최근 국내에서 발표되었던 10개 대학병원의 Ten Center Study는¹⁶⁾ 대학병원 순환기내과에서 관동맥질환으로 치료받은 환자들을 대상으로 고지혈증의 치료 간극이 어느 정도인지 실태를 조사하였다. 치료 전후 혈중 콜레스테롤 검사 결과를 확인할 수 없는 226명을 제외한 환자들 822명의 의무기록을 분석한 결과 이들 중 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 환자들은 645명 (79%), 100 mg/dL 미만인 환자들은 177명 (21%)이었다. 치료 후 최종적으로 51%의 환자들만이 100 mg/dL 미만에 도달하여 절반 정도의 환자들에서 치료 목표 달성에 실패한 것을 알 수 있었다.

또한 국내 병원의 고지혈증 치료 현황을 분석한 연구에서는 전체 환자의 41%가 치료 목표에 도달하여 비교적 낮은 목표 달성을 보였고, 이는 대학병원뿐 아니라 병·의원급에서도 고지혈증의 치료 간극이 존재함을 알 수 있다.¹⁷⁾ 이

와 같은 치료 간극의 발생 이유는 크게 두 가지 정도로 요약할 수 있다. 첫째, 의료진이 스타틴 제제 등의 고지혈증 약물치료가 필요한 환자에서 이를 간과하고 투여하지 않은 경우와 둘째, 약물치료를 받았음에도 불구하고 치료 목표에 도달하지 못하는 불충분한 치료가 행해지는 경우이다.¹⁷⁾ 본 연구에서 대상으로 삼은 고지혈증의 초기 치료 간극은 이러한 연구와는 조금 다른 관점에서 접근하였다. 특히, 급성 관동맥 증후군 환자에서 스타틴의 초기 투여, 즉, 응급실 방문 즉시나 입원 2~3일 이내에 투여하는 경우에서 경색 후 1개월이나 1년 후 중요 심장사건의 재발이 낮은 것으로 밝혀져 있다. 그러나 급성 심근경색 초기에 혈청 TC, LDL-C 수치가 극적으로 감소되고 추후 수주간 낮은 상태로 유지되어 초기에 스타틴을 투여하지 않고 퇴원 후에도 적극적인 혈청 지질 수치의 측정에 대한 의지가 부족한 경우 일부의 환자가 스타틴을 상당기간 동안 투여 받지 못하게 되고 이는 심장 사건의 재발의 위험에 놓일 수 있다는 가설에서 시작하였다. 즉, 급성 심근경색 초기의 일과성 위정상 (false normalization) 혈청 지질치에 의한 치료 간극의 발생이 생리적으로 가능하며 이에 대한 임상적인 고려가 심근경색 환자에서 고지혈증 치료간극을 줄일 수 있을 것이라는 생각에서 이 분석을 진행하였다.

급성 심근경색에 연관된 혈청지질의 급격한 변화는 다음과 같은 요인으로 설명된다. 급성 심근경색 후 손상된 심근 조직에서 분비된 각종 물질들에 의해 혈관 확장, 백혈구 침윤 및 단핵구와 대식 세포의 활성화 등 전신 반응이 나타날 수 있다. 이러한 염증 반응은 대부분 경색 발생 24시간 이내에 시작되고 4~5일 후 최대 효과를 나타내며 염증 반응에 의해 간에서 합성되는 여러 급성 반응 물질들의 변화가 나타나는데 대표적인 것으로 C 반응 단백, 알부민 및 지단백 콜레스테롤 등을 들 수 있다.¹²⁾ 특히 경색의 범위가 크면 클수록 이러한 변화 또한 크게 나타나는 것으로 알려져 있다.¹⁸⁾ 급성 심근경색이 발생한 후의 지단백 콜레스테롤 변화를 경색이 없는 시기와 비교하여 보면 TG 수치는 최대 50%까지 상승하는 반면 TC 수치는 47% 정도 감소하고, HDL-C 수치는 32% 정도 감소하며, LDL-C 수치는 48% 정도 감소하게 된다.¹²⁾ 특히 혈청 LDL-C 수치의 경우 흉통 발생 12~24시간부터 감소하기 시작하여 감소된 상태로 4~6주까지 지속될 수 있어 내원 당시 측정된 LDL-C 수치가 평소 LDL-C 수치를 제대로 반영할 수 있는지 의문이 생길 수 있다. 이에 본 연구의 결과를 보면 내원 당시의 LDL-C 수치에 비해 2주 이내, 2~6주 사이, 6주 이후에 시행한 LDL-C 수치가 모두 유의하게 증가하였고 시간이 경과하면 경과할수록 더 많이 증가됨을 확인할 수 있었으며 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 70 mg/dL 미만인 환자들은 27.5%에서 9.8%로 감소한 반면 2~6주 사이 추적 검사에서 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상인 환자들은 52.9%로 급증한 것을 알 수 있어 내원 당시의 감소된 LDL-C 수치만으로 스타틴 투여 여부

를 결정해서는 안 될 것으로 판단된다.

또한, 스타틴을 투여 받지 않은 환자들에서 내원 당시와 2주 이내에 시행한 LDL-C 수치를 통해 향후 LDL-C 수치의 변화가 예측 가능한지 알아보기 위해 ROC 곡선을 이용하였다. 결과에서처럼 내원 당시 LDL-C 수치의 분리점 값을 74 mg/dL로 설정할 경우, 추적 검사로 2주 이후 시행한 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가할지에 대한 예측 인자로서의 민감도는 83%, 특이도는 50%였고, 2주 이내 시행한 LDL-C 수치의 분리점 값을 81 mg/dL로 설정할 경우 민감도는 83%, 특이도는 62%로 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 74 mg/dL 이상이거나 2주 이내 시행한 LDL-C 수치가 81 mg/dL 이상인 환자들에서는 즉시 스타틴을 투여하는 것이 바람직할 것으로 판단하였다.

결론적으로 급성 심근경색 환자에서 스타틴의 초기 투여는 매우 중요하다. 본 연구는 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 스타틴을 투여 받지 않은 72명의 환자들 중 66명 (91.7%)의 환자들에서 2주 이후 LDL-C 수치가 증가됨을 알 수 있었고, 42명 (58.3%)의 환자들에서 2주 이후 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가함을 확인하였으며 만일, 내원 당시 측정된 LDL-C 수치가 74 mg/dL 이상 이거나 2주 이내 시행한 LDL-C 수치가 81 mg/dL 이상이라면 초기에 스타틴을 투여하는 것이 더 바람직할 것이라는 결론을 내렸다. 비록 후향적 연구로 환자들의 정보가 충분하지 않았고 추적 검사 시행 기준일이 경색 발생일이 아니라 입원일이라는 점과 추적 검사 시행 간격의 폭이 너무 넓고 다양했다는 제한점은 있지만, 이와 같은 치료 간극을 줄이려는 노력은 관상동맥 질환의 치료, 예후 및 2차 예방에 중요한 부분을 차지할 것이다. 그리고 후향적인 연구로 심근경색 후 혈청 지질 검사의 시행 시점이 24~72시간 내로 다양하며 입원 당시에는 양와위, 퇴원 후에는 직립위 혹은 좌위에서 채혈되어 지질치의 변화가 있을 수 있다는 점이 결과를 일반화하기에는 한계가 있으리라 본다. 이번 연구 결과를 바탕으로 향후 치료 간극을 줄이기 위한 여러 연구들이 진행된다면 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만이었던 환자들에서 적절한 추적 LDL-C 시행 시점을 확인하고 내원 당시 LDL-C 수치와 추적 검사 수치를 서로 비교하여 스타틴 초기 투여의 타당성을 입증할 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

배경 및 목적

급성 심근경색증의 초기에 LDL-C 수치가 생리적으로 평소보다 낮게 유지되므로 이 시기에 고지혈증의 치료 간극의 발생이 가능하다.

방 법

2004년 12월부터 2007년 7월까지 충북대학교병원 응급

실에 내원한 급성 심근경색 환자들 중 공복 지질 검사에서 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만인 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 이 환자 내원 당시 지질검사 수치와 이의 시간적인 변화를 비교하였다. 퇴원 후 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상일 것으로 예상되는 내원 당시 LDL-C 예측치를 통계적으로 계산하였다.

결 과

298명의 급성 심근경색 환자들 중 내원 당시 혈청 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만인 환자들은 94명 (31.5%)이었다. 이 환자들은 스타틴을 투여받지 않은 상태로 퇴원하였다. 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만인 환자들에서 2주 이내, 2~6주 사이, 6주 이후에 시행한 LDL-C 수치의 산술적인 차이를 보면 각각 11.8 ± 22.5 , 24.4 ± 23.8 , 26.6 ± 16.6 mg/dL였다. 내원 당시와 2주 이내 시행한 LDL-C 수치로 2주 이후 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가할지 여부를 예측하기 위해 ROC 곡선을 이용하였다. 내원 당시 혈청 LDL-C 수치의 분리점 값을 74 mg/dL로 설정할 경우 민감도와 특이도는 83%, 50%였다. 또한, 2주 이내의 분리점 값을 81 mg/dL로 설정할 경우에는 각기 83%, 62%였다.

결 론

내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 스타틴을 투여받지 않은 상당수의 급성 심근경색 환자들에서 2주 이후의 LDL-C 수치가 100 mg/dL 이상으로 증가됨을 알 수 있었다. 스타틴의 조기 투여는 내원 당시 LDL-C 수치가 74 mg/dL 이상이거나 경색 2주 이내 시행한 LDL-C 수치가 81 mg/dL 이상인 경우 고려해야 하는데, 이는 내원 당시 LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만인 환자들의 추적 검사에서 대부분 100 mg/dL 이상으로 증가되기 때문이다.

중심 단어: 심근경색; 고지혈증; 치료.

Acknowledgments

The abstract of this article was presented in the 51st annual scientific meeting of The Korean Society of Circulation in 2007.

REFERENCES

- 1) Jun JE. Cholesterol lowering therapy in coronary artery disease. *Korean Circ J* 2001;31:849-56.
- 2) Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- 3) Pfeffer MA, Sack FM, Moye LA, et al. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:125-30.
- 4) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
- 5) Ballantyne CM. Current and future aims of lipid-lowering therapy: changing paradigms and lessons from the heart protection study on standards of efficacy and safety. *Am J Cardiol* 2003;92:3K-9K.
- 6) 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 Adult. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 7) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
- 8) Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430-6.
- 9) 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.
- 10) Samaha LA. The American Heart Association get with the guideline program. *Am Heart J* 2004;148 (5 Suppl):S46-8.
- 11) Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, et al. Improving quality of care for acute myocardial infarction. *JAMA* 2002;287:1269-76.
- 12) Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:933-40.
- 13) 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.
- 14) Kim HS. Treatment guideline of dyslipidemia: update in 2006. *The Korean J Med* 2006;71:S703-12.
- 15) 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.
- 16) Sung JD, Kim SH, Kim YD, et al. Ten centers' study on the present state of treatment for hypercholesterolemia in patients with coronary artery disease. *Korean J Med* 2005;69:371-8.
- 17) Kim SH, Park JS, Zo JH, Kim MA, Kim HS. Treatment gap in the management of hypercholesterolemia in Korea: return on expenditure achieved for lipid therapy (REALITY). *Korean Circ J* 2006;36:593-9.
- 18) Fyfe T, Cochran KM, Baxter RH, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet* 1971;2:997-1001.