

Comparing High-Intensity Versus Low-to Moderate-Intensity Statin Therapy in Korean Patients with Acute Myocardial Infarction

Minah Kim^{1*}, Hyun Kuk Kim^{1*}, Youngkeun Ahn¹, Hyukjin Park¹, Myung Ho Jeong¹, Jeong Gwan Cho¹, Jong Chun Park¹, Young Jo Kim², Myeong Chan Cho³, Chong Jin Kim⁴, and other Korea Acute Myocardial Infarction Registry Investigators

¹Department of Cardiology, Chonnam National University Hospital, Gwangju,

²Department of Cardiology, Yeungnam University Hospital, Daegu,

³Department of Cardiology, Chungbuk National University Hospital, Cheongu,

⁴Department of Cardiology, Kyunghee University Hospital, Seoul, Korea

한국인 심근경색증 환자에서 고강도 및 저·중강도 스타틴 치료에 따른 임상경과

김민아¹, 김현국¹, 안영근¹, 박혁진¹, 정명호¹, 조정관¹, 박종춘¹, 김영조², 조명찬³, 김종진⁴, 외 한국인 급성 심근경색증 등록 연구자

¹전남대학교병원 순환기내과, ²영남대학교병원 순환기내과, ³충북대학교병원 순환기내과,

⁴경희대학교병원 순환기내과

Objective: The aim of this study is to compare the clinical benefits between high-intensity and low-to moderate-intensity statin therapy in patients with acute myocardial infarction (AMI).

Methods: A total of 1,230 patients in the Korea AMI Registry (KAMIR) were enrolled. Patients were divided into two groups according to the dosage of statin for the secondary prevention after AMI.

The primary endpoint was composite of major adverse cardiac events (MACEs) including cardiac death, non-fatal MI, repeat revascularization during the 12 months of clinical follow-up.

Result: The primary endpoint occurred in 101 patients (11.3%) from the low-to moderate-intensity statin group and 45 patients (13.4%) from the high-intensity statin group. The cumulative incidence of MACEs during 12-month follow-up was not significantly different between the two groups ($p=0.323$). After multi-variate analysis, MACEs-free survival rate was not significantly different between the two groups.

Conclusion: High-intensity statin therapy did not show additional clinical benefit over low-to moderate-intensity statin therapy after AMI.

Key Words: Myocardial infarction, Statin, Secondary prevention

Received: December 5, 2014

Revised: December 23, 2014

Accepted: December 26, 2014

Corresponding Author: Youngkeun Ahn, Department of Cardiology, Cardiovascular Center, Chonnam National University Hospital, 671 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea

Tel: +82-62-220-4764, Fax: +82-62-224-4764, E-mail: cecilyk@hanmail.net

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.

*Both authors contributed equally to this work.

서론

급성 관동맥 증후군 후 고강도 스타틴 요법이 중등도의 스타틴 요법과 비교하여 예후를 호전시킨다는 보고가 있었고, 이는 2013년에 발표된 미국심장학회/미국심장협회(American College of Cardiology/American Heart Association; ACC/AHA)의 이상지질혈증 치료권고안에도 반영되었다.¹⁻³ 하지만 이러한 결과들은 서양인들을 대상으로 한 것으로, 동양인에 대해서는 충분한 연구가 없었다. 동양인을 대상으로 한 몇몇 연구에서는 저강도 스타틴으로도 만족할만한 예방효과가 있었고, 따라서 일본동맥경화학회에서 발표한 논평에서도 고강도 스타틴을 강조하지 않았다.⁴

최근 국내 보고에 따르면, 한국인은 서양인에 비해 스타틴에 의한 콜레스테롤 저하 효과가 커서 저강도 스타틴을 사용해도 많은 환자에서 저밀도지단백(low density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤의 목표치에 도달할 수 있었다.⁵ 스타틴의 용량이 증가할수록 대개 당뇨병 등의 합병증의 빈도가 증가할 가능성이 있기 때문에,⁶ 서양인처럼 예후를 호전시키지 않는다면 한국인에서는 보다 낮은 강도의 스타틴 요법을 사용해 볼 여지도 있다. 이에 본 연구에서는 한국인 급성 심근경색증 환자에서 이차 예방 목적으로 고강도 스타틴 요법이 저·중강도 스타틴 요법에 비교하여 임상경과를 호전시키는지 여부를 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

2007년 4월에서 2013년 2월까지 한국인 급성 심근경색증 등록 연구(Korea Acute Myocardial Infarction Registry, KAMIR)에 등록된 환자를 대상으로 하였다. 본 등록연구는 2005년에 시작하여 한국의 대표적인 40개 병원이 참여한 것으로 대한심장학회 후원으로 진행되었다. 데이터는 훈련된 코디네이터가 인터넷 웹 기반으로 작성하였다. 이 기간에 등록된 환자 중 스타틴 용량이 표시된 환자를 대상으로 하였고, 성공적인 관상동맥 중재술을 시행한 환자를 대상으로 하였다. 또한 1년간의 임상경과를 관찰한 환자만을 포함하였다. 이에 1,489명의 환자가 본 연구에 포함되었다. 이를 스타틴 용량에 따라 두 그룹으로 나누었고, 미국심장학회 기준에 따라 atorvastatin 40-80 mg, rosuvastatin 20-40 mg을 사용한 환자를 고강도 스타틴군으로 분류하였고, 나머지 스타틴 용량은 저·중강도군으로 분류하였다. 스타틴 외의 콜레스테롤 저하제를 사용한 259명의 환자는 제외하여 최종

적인 연구대상자는 1,230명이었다. 급성 심근경색증의 진단은 2012년 유럽심학회/미국심장학회/미국심장협회/세계심장연합(ESC/ACCF/AHA/WHF)에서 제시한 진단기준에 근거하여 시행하였다.⁷ 기저질환으로서 이상지질혈증은 이전에 진단받은 적이 있거나 스타틴으로 치료받고 있는 경우로 정의하였다.

환자의 기본 자료는 관상동맥 조영술 시행 전에 수집되었다: 나이, 성별, 관상동맥질환의 위험인자로 여겨지는 과거력, 기본 혈액검사 수치, 활력 징후 등이 검사되었다. 자료의 수집은 임상의사의 기록 및 재원 기간 중에 시행된 검사 결과를 토대로 이루어졌다. 모든 환자들은 300 mg의 부하용량의 아스피린, 300-600 mg의 부하용량의 클로피도그렐 그리고 헤파린을 사용하였다. 일차적인 치료 이후에 요골 관통 또는 대퇴 동맥을 통한 관상동맥 조영술이 시행되었다. 관상동맥 스텐트 삽입술은 보편적인 방법으로 시행되었다. 시술 후 100 mg의 aspirin과 75 mg의 clopidogrel이 유지용량으로 사용되었다. 모든 환자들은 경피적 관상동맥 조영술 이후 최소 6개월 동안 이 유지용량을 지속하였다. 시술 이후 약제로는 스타틴, 베타차단제, 안지오텐신-전환 효소 억제제, 안지오텐신 수용체 길항제, 나이트레이트 등이 사용되었다. 혈중 LDL-콜레스테롤 농도는 내원 24시간 이내 공복 상태에서 시행되었고, 추적검사는 12개월 후에 외래에서 공복상태에서 시행되었다. LDL-콜레스테롤 농도는 Friedewald equation을 사용하지 않고 직접 측정된 값을 이용하였다.

일차적 연구 종료점은 12개월의 임상적 경과관찰 동안에 발생한 주요 심장사건(Major adverse cardiac events; MACEs)로 설정하였다. MACEs는 심인성 사망, 비치명적 심근경색, 반복된 경피적 관상동맥 조영술, 관상동맥 우회술이 필요한 경우가 포함되었다. MACEs는 총 사건의 합으로 산출되지 않고, 1년 이내에 최소 1번 이상의 MACEs를 경험한 환자 총 수로 산출하였다.

본 연구에서는 통계학적 분석을 위해 Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 18.0을 사용하였다. 모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 두 군 간의 차이를 비교하기 위해서 수치적인 변수에 대하여 독립적인 *t*-검정을 이용하였고, 범주화된 변수에 대하여 Chi-square 검사 또는 Fisher's exact 검사를 사용하였다. 독립인자를 찾기 위해서는 통계적으로 의미 있는 변수를 대입하여 다중 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. MACEs의 발생 정도를 비교하기 위해 Kaplan-Meier 생존 그래프를 사용하였다. 모든 검사는 양측 검정으로 이루어졌고, 통계에서 *p*값이 0.05 미만일 때 의미가 있는 것으로 산정하였다.

Table 1. Baseline clinical characteristics at presentation

	Low-to moderate-intensity statin (n=893)	High-intensity statin (n=337)	<i>p</i> value
Age (years)	61.9±11.4	58.5±11.4	<0.001
Male gender (%)	658(73.7)	271(80.4)	0.014
BMI (kg/m ²)	24.3±3.1	24.7±3.0	0.021
Diabetes mellitus (%)	294(32.9)	78(23.1)	0.001
Hypertension (%)	425(47.6)	156(46.3)	0.683
Dyslipidemia (%)	104(11.6)	22(6.5)	0.008
Current smoker (%)	385(43.1)	157(46.6)	0.274
Family history of CAD (%)	76(8.5)	32(9.5)	0.586
History of IHD (%)	76(8.5)	26(7.7)	0.652
Killip ≥ III (%)	91(10.2)	25(7.4)	0.138
SBP (mmHg)	129.1±24.5	130.0±24.2	0.559
DBP (mmHg)	79.2±14.7	80.3±14.7	0.224
HR (/min)	76.5±17.3	76.7±15.3	0.855
Glucose (mg/dL)	174.8±81.6	170.9±80.7	0.457
Creatinine (mg/dL)	1.0±0.9	1.0±0.7	0.604
Total cholesterol (mg/dL)	182.9±40.6	197.7±43.8	<0.001
Triglyceride (mg/dL)	124.3±81.1	155.6±132.6	<0.001
LDL-Cholesterol (mg/dL)	117.1±35.6	127.7±40.4	<0.001
HDL-Cholesterol (mg/dL)	41.9±10.1	43.1±10.5	0.068
Hemoglobin A1c (%)	6.6±1.4	6.5±1.4	0.522

*Values are presented as mean±standard deviation or number (%)

BMI; body mass index, CAD; coronary artery disease, IHD; ischemic heart disease, SBP; systolic blood pressure, DBP; diastolic blood pressure, HR; heart rate, LDL; low density lipoprotein, HDL; high density lipoprotein

Table 2. Angiographic and procedural characteristics

	Low-to moderate-intensity statin (n=893)	High-intensity statin (n=337)	<i>p</i> value
Location of culprit lesion (%)			0.609
Left anterior descending	424(47.5)	170(50.4)	
Left circumflex	160(17.9)	50(14.8)	
Right	292(32.7)	111(32.9)	
Left main	17(1.9)	6(1.8)	
Number of diseased vessels (%)			0.329
1	372(41.7)	149(44.2)	
2	325(36.4)	127(37.7)	
3	196(21.9)	61(18.1)	
Post-procedure TIMI flow (%)			0.254
TIMI 0	3(0.3)	0(0)	
TIMI I	2(0.2)	1(0.3)	
TIMI II	17(1.9)	2(0.6)	
TIMI III	871(97.5)	334(99.1)	
Stent diameter (mm)	3.2±0.4	3.2±0.5	0.509
Stent length (mm)	24.3±6.5	24.0±6.7	0.474
Stent number (n)	1.7±0.9	1.7±1.0	0.124

*Values are presented as mean±standard deviation or number (%)

TIMI; Thrombolysis In Myocardial Infarction

결 과

각 군들 사이에 임상적으로 의미 있는 차이는 별로 없으나,

고강도 스타틴 군의 환자가 더 젊고, 당뇨병의 빈도가 더 낮았다 ($p=0.001$). 또한 기저 콜레스테롤 수치가 더 높은 경향을 보였다.

하지만 혈당, 신장기능, 내원 시 활력징후는 비슷하였다(Table

Table 3. Medications at the time of discharge

	Low-to moderate-intensity statin (n=893)	High-intensity statin (n=337)	<i>p</i> value
Aspirin (%)	890(99.7)	337(100.0)	0.566
Clopidogrel (%)	884(99.0)	337(100)	0.125
Cilostazol (%)	242(27.1)	95(28.2)	0.702
ACE inhibitor (%)	546(61.1)	197(58.5)	0.390
ARB (%)	263(29.5)	115(34.1)	0.113
Aldosterone antagonist (%)	782(87.6)	306(90.8)	0.114
Spironolactone (%)	72(8.1)	32(9.5)	0.420
Beta blocker (%)	782(87.6)	306(90.8)	0.114

ACE; angiotensin converting enzyme, ARB; aldosterone receptor blocker

Table 4. Changes of LDL-cholesterol level

	Low-to moderate-intensity statin (n=893)	High-intensity statin (n=337)	<i>p</i> value
Mean LDL-C reduction (mg/dL)	38.9±1.2	56.6±2.2	<0.001
>50% LDL-C reduction (%)	210(23.5)	156(46.3)	<0.001
Follow-up LDL-C<70 mg/dL (%)	399(44.7)	193(57.3)	<0.001

LDL-C; low density lipoprotein cholesterol

Table 5. Cumulative incidences of MACEs during 12-month follow up

	Low-to moderate-intensity statin (n=893)	High-intensity statin (n=337)	<i>p</i> value
Total (%)	101(11.3)	45(13.4)	0.323
Cardiac death (%)	9(1.0)	2(0.6)	0.737
Non cardiac death (%)	4(0.4)	1(0.3)	1.000
CABG (%)	2(0.2)	0(0)	1.000
Repeated PCI (%)	75(8.4)	38(11.3)	0.119
Nonfatal MI (%)	14(1.6)	4(1.2)	0.792

MACEs; major adverse cardiac events, CABG; coronary artery bypass graft, PCI; percutaneous coronary intervention, MI; myocardial infarction

1). 관상동맥 조영술과 시술적인 요인들은 Table 2에 제시하였으며, 병변의 위치 및 개수, 스텐트 길이와 단면적, 그리고 시술 후 전향적인 혈류 흐름은 두 군 간의 차이가 없었다. 퇴원 약들은 Table 3에 제시하였고 생존율에 영향을 미치는 약제들인 아스피린, 클로피도그렐, 안지오텐신 전환효소 억제제, 베타 차단제 등의 처방빈도는 큰 차이가 없었다.

1년간 추적관찰 결과, LDL-콜레스테롤 농도의 변화는 고강도 스타틴군에서 56.6 mg/dL로 저강도 스타틴군에서보다 유의한 정도로 보다 더 많이 감소하였으며, 12개월 후 추적 관찰한 LDL-콜레스테롤 농도가 기저치보다 50% 이상 감소한 경우 또는 70 mg/dL보다 낮은 빈도 역시 고강도 스타틴군에서보다 더 높게 관찰되었다(Table 4). 그러나 일차적 연구 종료점인 MACEs는 저·중강도 스타틴 그룹에서 101명(11.3%), 고강도 스타틴 군에

서 45명(13.4%) 발생하였다. 심인성 사망은 저·중강도 스타틴 군에서 9명(1.0%), 고강도 스타틴 군에서 2명(0.6%) 발생하였다. 비심인성 사망은 저·중강도 스타틴 군에서 4명, 고강도 스타틴 군에서 1명 발생하였다. 관상동맥 우회술은 저·중강도 스타틴 군에서만 2명 발생하였다. 경피적 관상동맥 조영술이 12개월 이내에 재시행된 경우는 저·중강도 스타틴군에서 75명(8.4%) 발생하였고 고강도 스타틴군에서는 38명(11.3%) 발생하였다. 비치명적인 심근경색은 저·중강도 스타틴 군에서 14명(1.6%), 고강도 스타틴 군에서 4명(1.2%) 발생하였다. 각각의 MACEs는 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.323$)(Table 5). 그리고 양군간의 12개월 간 MACEs가 발생하지 않은 생존 곡선을 Kaplan-Meier 그래프로 나타내었고, 이는 양군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). MACEs발생에 대한

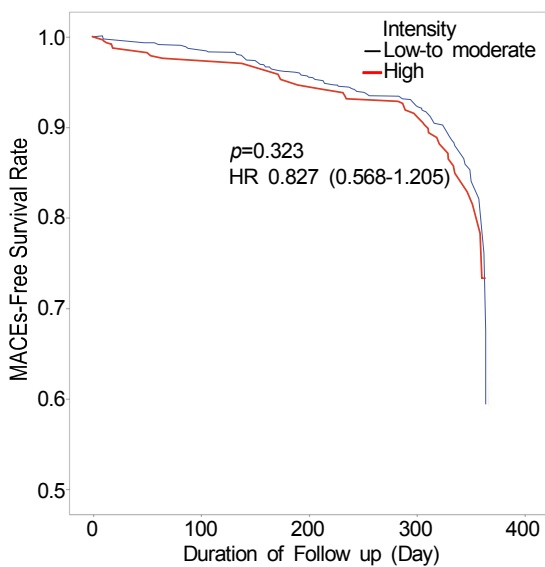


Fig. 1. Kaplan-Meier curve for 12-month major adverse cardiac event-free survival rates between low-intermediate intensity statin group and high intensity statin group.

다변량 분석 결과는 Table 6에 제시하였다.

고 찰

LDL-콜레스테롤의 죽상경화성 혈관 질환에서의 역할은 중요하게 여겨져 왔고, 특히 관상동맥 질환에서는 더욱 중요하다고 생각되고 있다. 여러 연구에서 관상동맥 질환이 있는 환자에서 스타틴을 이용한 지질 강하는 일차적 또는 이차적 예방 차원 모두에서 사망률을 감소시키는 효과가 있음을 보였다. 또한 이러한 효과는 고콜레스테롤 혈증이 있는 환자에서만 뿐만 아니라 정상 또는 경계성 콜레스테롤 혈증을 보이는 환자에서도 효과가 있음은 잘 알려져 있다.⁸

2013년 ACC/AHA 가이드라인이 발표된 이후로 스타틴 치료에 대한 논쟁은 그 어느 때보다도 가열화되고 있는 상황이다. 그 이유는 기존의 가이드라인과는 확연한 차이를 보여주고 있기 때문이다.⁹ 첫째로, 2013 가이드라인에서는 더 이상 LDL-콜레스테롤의 치료 기준을 설정하지 않았고, 치료를 시작한 이후로 혈액 검사를 통한 경과관찰이 큰 의미는 없다고 하였다. 이는 “콜레스테롤을 보다 더 낮추는 것이 최고의 방법이다”라는 논지를 나타냈던 PROVE-IT 연구¹⁰와 일치하는 부분이다. 둘째로, 기저의 심혈관계 질환, 당뇨병 환자, 기저 혈중 LDL-콜레스테롤 농도 190 mg/dL

Table 6. Factors which influenced occurrence of MACEs during 12-month follow up

	Adjusted odds ratio (95% CI)	p value
Killip \geq III	1.883(1.139-3.115)	0.014
History of IHD	1.773(1.083-2.907)	0.023
1 vessel disease	0.532(0.346-0.819)	0.004
Use of bare metal stent	2.564(1.626-4.032)	<0.001
Glucose	0.997(0.995-1.000)	0.027

MACEs; major adverse cardiac events, CI; confidence interval, IHD; ischemic heart disease

이상의 환자, 10년 위험률이 7.5% 이상인 환자에서는 특히 고강도 스타틴 치료를 권고하였다.

2013 ACC/AHA 가이드라인이 발표되고 난 이후에, 여러 기관 및 전문가들은 가이드라인에 대한 해석 및 의견을 표명하였고 그 어느 때보다도 심혈관질환 이후의 2차적 예방으로서 스타틴 치료에 대한 뜨거운 논쟁이 이루어지고 있다. 일부는 이 가이드라인에 상통하는 의견을 제시하고, 또 일부는 상충하는 입장을 보였다. 특히나 주목할 점은 2013 ACC/AHA 가이드라인 제정에 기반을 둔 많은 연구들은 대부분 서양 인구에 치중된 무작위 연구였다는 점이다.¹¹⁻¹³ 그렇기에 2013 ACC/AHA 가이드라인에서도 이러한 권고안이 아시아 인구에서는 적합하지 않을 수 있겠다는 언급을 하였다. 동일한 관점에서 2014년 2월에 일본 동맥경화 학회(Japanese Atherosclerosis Society; JAS)에서 2013 ACC/AHA 가이드라인에 대한 성명서를 발표하였다. 성명서에서는 아직까지 LDL-콜레스테롤의 치료 목표 농도에 대해서는 정해진 바가 없으며 논란이 되고 있으나 환자의 치료 순응도를 고려하였을 때 목표를 설정하는 것이 필요하다고 역설하였다. 또한, JAS에서는 동양인에서 스타틴에 의한 혈중 지질농도 강하 효과가 서양에 비하여 더 크기 때문에, 고강도 스타틴 치료를 고집하지 않겠다는 입장을 표명하였고, 기존의 2012 JAS 가이드라인을 수정하지 않을 것이라고 밝혔다.^{4,14}

한국에서 지금까지 급성 심혈관 질환에서 고강도 및 저·중강도 스타틴 치료에 대한 임상적 효과를 관찰하는 무작위 연구는 시행된 바가 없다. 본 연구에서는 KAMIR 연구 자료를 토대로 하여 후향적으로 급성 심근경색 환자의 자료를 분석하였다. 고강도 스타틴군에서 저·중강도 스타틴군에 비해 1년 동안 추적 관찰한 결과, LDL-콜레스테롤 농도가 평균적으로 많이 감소하였으며, 50% 이상 감소 및 70 mg/dL 이하로 감소한 환자의 분율 역시 저·

중강도 스타틴군에 비해 높은 것으로 나타났다. 이에 따라 고강도 스타틴군에서 MACEs의 빈도가 더 낮을 것으로 예측하였으나, 두 군 간의 MACEs 발생률은 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았고(Table 4), 12개월간 MACEs가 발생하지 않은 생존율 곡선에서 역시 유의할 만한 차이를 보이지 않았다(Fig. 1). 고강도 스타틴 치료 군이 더 젊고 당뇨병의 빈도가 낮음에도 불구하고 고강도 스타틴 군에서 저·중강도 스타틴 군에 비해 통계적으로 유의한 우월성을 입증할 수 없었다는 것은 주목할 만한 결과이다.

이러한 결과는 인종적인 차이가 있을 때 약물 역동학적인 차이가 존재한다는 기존의 결과들에서 해석할 수 있다. 이전부터 서양인에 비해 동양인에서 저용량 스타틴에 월등한 반응을 나타내는 것이 관찰되었다.¹⁵ 약동학적 연구에서 서양인에 비해 동양인에서는 스타틴(Rosuvastatin)의 약물 혈중농도가 2배 가량 높은 결과를 보였고, 이러한 약동학적인 차이가 약력학적인 면에서도 동일한 차이를 나타내 서양인에서의 효과가 있는 약물 용량의 절반 용량에서도 동일한 효과를 나타냄이 증명되었다.^{16,17} 이러한 스타틴에서의 약동학 및 약력학적 차이는 아시아 사람들에 있어서 스타틴 치료의 반응이 서양에 비해서 우월한 것에 대한 이론적 근거가 될 수 있다.

이러한 연구들의 결과에 기반하여 한국인에서는 저·중강도 스타틴 치료만으로도 충분하다는 것을 역설한 연구가 보고되고 있다.⁵ 또한 서양에서는 PROVE-IT 연구를 통하여 “LDL-콜레스테롤 농도가 낮을수록 더 좋다”라는 개념을 도입하였으나, SAPHIRE 연구에서는 LDL-콜레스테롤을 지나치게 낮추는 것이 허혈성 심장 질환 환자에서는 우월성을 입증할 수 없음을 보였다.¹⁸ 본 연구에서도 고강도 스타틴을 사용할 경우 LDL-콜레스테롤 농도는 더욱 낮춰질 것이나 임상적인 결과에서는 우월성을 입증할 수 없다는 것이 동일한 관점을 보이고 있다. SAPHIRE 연구는 한국인을 대상으로 시행된 연구로 한국인을 위한 권고안 제정에 더 적합할 것이다. JAS에서도 PROVE-IT 연구에 대한 장단점을 고찰하면서 일본인에서 동일한 관점을 적용시키는 것은 큰 임상적인 개선을 기대하기 어렵다는 입장을 고수하였다.¹⁹

동양에서의 연구 결과들과 동일하게 본 연구에서는 급성 심근경색 환자의 2차적 예방을 위하여 고강도 스타틴 치료가 저·중강도 스타틴 치료에 비해 예후의 개선이 없음을 보인다. 또한 현재까지도 스타틴의 부작용에 대해서는 많은 논쟁이 이루어지고 있다. 스타틴의 용량 및 강도에 의한 부작용의 차이에 대해서 여러 견해가 제시되고 있으나, 여전히 고강도 스타틴 치료군에서 당뇨 및 간기

능손상, 급성신부전 등이 발생할 가능성이 더 높다는 연구결과가 제시되고 있다.^{6,20,21} 아직까지 고강도 스타틴 사용이 부작용 발생의 유의할만한 차이가 없다는 것이 충분히 증명되지 않았기 때문에, 예후의 우월성이 충분하지 않다면 한국인에서 급성 심근경색 후 고강도 스타틴을 사용을 일반화하기보다는 신중하게 접근할 필요가 있다고 사료된다.

본 연구는 여러 제한점을 가지고 있다. 우선, 후향적으로 분석된 연구로서 무작위 연구로 진행되지 않아 선택 편향성이 있을 수 있다. 이에 대부분의 잠재적 교란 요인들은 다변량 분석에 포함되었으나 일부 잠재적 교란 요인들이 남아있을 가능성이 있다. 또한, 저·중강도 스타틴 군과 고강도 스타틴 군의 환자수가 동일하지 않고, 기저 성향에 있어서도 일부 차이가 존재한다. 스타틴 사용에 따른 부작용(혈당, 급성 신부전, 간기능 악화 등)을 장기적으로 관찰한 자료가 포함되지 않아 스타틴 용량 및 강도에 따른 부작용의 차이를 산출하지 못했다는 점이 본 연구의 한계이다. 이러한 제한점들은 향후 한국인 급성 심근경색 환자에서의 고강도 스타틴 치료의 효과 및 부작용에 대한 대규모 전향적 무작위 연구가 필요함을 제시한다. 언급한 여러 제한점에도 불구하고 본 연구는 무작위 연구에서는 배제될 수 있는 고위험군 및 고령의 환자들까지 모두 포함하여 해석하였다는 점과 단일 인종, 한국인에서의 분석이라는 점이 장점이 될 수 있다.

결론적으로, 본 연구에서 서양인과는 달리 고강도 스타틴 치료는 저·중강도 스타틴 치료에 비하여 예후 개선에 대한 우월성을 입증하지 못하였다. 고강도 스타틴을 사용할수록 당뇨병 등의 합병증의 발생 가능성이 증가하기 때문에, 서양인처럼 고강도 스타틴에 예후를 호전시키지 않는다면 저·중강도 스타틴 치료만으로도 충분한 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 향후 대규모 무작위 연구를 통하여 한국인에서의 고강도 스타틴의 장단점에 대한 고찰이 필요하다.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by a grant of the National Research Foundation of Korea Grant funded by the Korean Government (MEST), Republic of Korea (2010-0020261), and the Korean Health Technology R&D Project, Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (HI12C0199, HI13C1527).

참고문헌

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
2. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-445.
3. 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;63:2889-2934.
4. Arai H, Sasaki J, Teramoto T. Comment on the new guidelines in USA by the JAS guidelines committee. *J Atheroscler Thromb* 2014;21:79-81.
5. Kwon JE, Kim Y, Hyun S, Won H, Shin SY, Lee KJ, et al. Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. *J Lipid Atheroscler* 2014;3:21-28.
6. 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.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2012;126:2020-2035.
8. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1-10.
9. Kavousi M, Leening MJ, Nanchen D, Greenland P, Graham IM, Steyerberg EW, et al. Comparison of application of the ACC/AHA guidelines, Adult Treatment Panel III guidelines, and European Society of Cardiology guidelines for cardiovascular disease prevention in a European cohort. *JAMA* 2014;311:1416-1423.
10. Giraldez RR, Giugliano RP, Mohanavelu S, Murphy SA, McCabe CH, Cannon CP, et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol is an important predictor of the benefit of intensive lipid-lowering therapy: a PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:914-920.
11. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Luo D, Jamieson MJ. Effects of high-dose atorvastatin in patients ≥ 65 years of age with acute coronary syndrome (from the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering [MIRACL] study). *Am J Cardiol* 2007;99:632-635.
12. Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, Cosin-Aguilar J, Koylan N, Luo D, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007;115:700-707.
13. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of $>40\,000$ patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409-1415.
14. JCS Joint Working Group. Guidelines for secondary prevention of myocardial infarction (JCS 2011). *Circ J* 2013;77:231-248.
15. Liao JK. Safety and efficacy of statins in Asians. *Am J Cardiol* 2007;99:410-414.
16. Yang J, Li LJ, Wang K, He YC, Sheng YC, Xu L, et al. Race differences: modeling the pharmacodynamics of rosuvastatin in Western and Asian hypercholesterolemia patients. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:116-125.
17. 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.
18. Lee HY, Cho HJ, Kim HY, Jeon HK, Shin JH, Kang SM, et al. Effects of intensive versus mild lipid lowering by statins in patients with ischemic congestive heart failure: Korean Pitavastatin Heart Failure (SAPHIRE) study. *Korean J Intern Med* 2014;29:754-763.
19. Sakamoto T, Ogawa H. "Just make it lower" is an alternative strategy of lipid-lowering therapy with statins in Japanese patients: LDL-cholesterol: the lower, the better; is it true for Asians? (Con). *Circ J* 2010;74:1731-1741.
20. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT,

Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multi-center, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013;346:f880.

21. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013; 346:f2610.