

스타틴 치료 시 부작용에 대한 전략

울지외과대학교 가정의학교실

최 희 정 · 박 종 남

최근 허혈성 심혈관계 질환의 발생이 증가하면서 사용이 증가하고 있는 스타틴 제제들은 단순히 고지혈증을 조절하는 효과 뿐 아니라, 당뇨병 환자나 노인에 이르기까지 심혈관계 질환에 대한 일차 및 이차 예방 효과가 뚜렷한 것으로 알려지고 있다. 이번 증설에서는 최근까지 발표된 다양한 허혈성 심질환의 예방효과에 대해 알아보고, 각각의 혈중 지단백에 대한 스타틴의 작용과 부작용에 대하여 알아보고자 한다. 특히, 스타틴의 부작용들 중 치명적일 수 있는 근육병증이 발생하는 기전과 근육병증이 잘 발생할 수 있는 고위험군에 대해 소개하고, 이를 감시하기 위한 방법과 처치 방법에 대해 고찰하고자 한다.

중심 단어: 허혈성 심질환, 스타틴, 고지혈증, 근육병증

서 론

우리나라는 1980년대에 들어서면서 심혈관 질환의 유형이 바뀌어 고혈압성 심장질환이 감소하고 뇌졸중의 양상이 출혈성에서 허혈성으로 바뀌어가고 있으며 관상동맥질환이 증가하는 양상을 보여, 이미 관상동맥질환의 유행을 예고하였다. 그리고 2002년에는 한 해 동안 사망한 사람들 가운데 심혈관계 질환과 관련된 사망이 전체 사망자의 22.4%로 암에 의한 사망에 이어 2위를 차지함으로써 현재는 당뇨병, 고혈압, 뇌혈관질환, 관절염과 함께 허혈성심장질환이 국가적으로 관리(Health Plan 2010)하고 있는 만성질환 중 하나가 되었다. 우리나라에서 허혈성 심장질환과 같은 관상동맥질환에 의한 사망률은 1984년부터 1993년까지 급격하게 증가하다가 1993년 이후부터는 완만하게 증가하여 2002년에는 허혈성 심장질환에 의한 사망률이 100,000명당 남성 18.8명, 여성 12.7명으로 1984년과 비교하였을 때 남녀 공히 5배씩 증가한 것으로 나타났다.¹⁾

동맥경화증은 동맥 혈관의 내피밑층에 콜레스테롤이 풍부한 지단백이 축적되고 저류되어 죽종(atheroma)이 형성됨으로써 동맥경화증을 유발하는 일련의 반응이 일어나는 것으로 궁극적으로 중요한 심혈관계 질환을 유발

한다. HMG CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 환원제 억제제인 스타틴(statin)은 이러한 고콜레스테롤혈증이 있는 사람에게 1차 약물로 널리 선택되어 사용되고 있으며, 제제에 따라 고지혈증 치료의 일차 목표인 저밀도 지단백의 혈중 농도를 18~55%까지 낮추는 것으로 알려져 있다.^{2,3)}

이들 약제에는 로바스타틴(lovastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 심바스타틴(simvastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 아토바스타틴(atorvastatin) 등이 있으며, 최근 임상에서 사용이 가능해진 로슈바스타틴(rosuvastatin)과 임상 연구 중인 피타바스타틴(pitavastatin)은 기존의 스타틴 제제에 비해 탁월한 지질저하 효과를 나타내어 NCEP ATP III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III)에서 정한 저밀도 지단백 목표치에 도달하는 성공률이 더 높은 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 그러나 2001년 횡문근융해증이나 근육병증과 같은 심각한 부작용 발생으로 세리바스타틴이 미국 식약청의 승인을 취소 받은 이후 이들 스타틴 제제에 대한 부작용에 대한 관심이 높아졌으며, 이들 스타틴 제제를 좀 더 안전하게 사용하기 위한 감시와 주의가 필요하게 되었다.

본 론

1. 스타틴의 심혈관계 질환에 대한 효과

1986년 The Multiple Risk of CHD Factor Intervention Trial에서 혈중 총콜레스테롤이 관상동맥질환 관련 사망위험과 강한 연관성이 있음을 보고한 이래⁵⁾, 현재까지 진행

교신저자: 최희정

Tel: 042-611-3230, Fax: 042-611-3776

E-mail: ohinia@eulji.ac.kr

되어온 수많은 임상연구에서 스타틴은 일반인에서 관상동맥질환에 대한 일차 및 이차예방효과가 있음이 증명되었다.⁶⁻¹²⁾ 뿐만 아니라, 최근의 연구에서는 일반인에 비해 관상동맥질환의 절대위험이 3~5배 이상 높은 2형 당뇨병 환자에서도⁵⁾ 관상동맥질환에 대한 일차예방 효과가 입증되었고¹²⁾, 이미 관상동맥관련 이벤트가 있었던 2형 당뇨병 환자에서도 관상동맥질환 이벤트의 재발을 예방하는 데 효과적인 것으로 나타났다.¹³⁾

한편, The Heart Protection Study에서는 스타틴 치료 후 나타나는 이로운 효과가 뇌졸중이나 말초혈관 질환이 있었던 환자에서 가장 현저하게 나타나 이러한 환자에서 향후 혈관 관련 이벤트가 발생할 위험을 24% 감소시켰을 뿐 아니라, 모든 사람에서 치료 시작 전 환자의 저밀도 지단백의 혈중 농도나 혈관 질환의 병력 유무, 전반적인 위험 요인 등과 무관하게 이로운 효과가 있는 것으로 보고하기도 하였다. 그리고 이 연구에서는 혈청 콜레스테롤치와 뇌졸중간에 역학적인 관련성이 없음에도 불구하고 스타틴 치료를 함으로써 관상동맥 이벤트 뿐 아니라, 뇌혈관 이벤트도 감소한 것으로 나타났다.^{12,14)} 또한 The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) 연구에서는 70~82세의 노인에게 3년간 스타틴을 투여함으로써 관상동맥 관련 이벤트가 19%나 현저히 감소한 것으로 나타나, 스타틴을 투여하는 데 있어 더 이상 연령이 제한이 되지 않음을 입증하였다.¹⁵⁾

그러나 최근 영국에서 조사 연구한 바에 의하면 관상동맥질환의 10년 위험도가 30%를 초과하는 사람들 중 일차예방을 위해 지질 저하제 투여를 받고 있는 사람이 3%에 불과해 아직까지는 관상동맥질환 예방을 위한 고지혈증의 치료 원칙과 실제 임상 사이에는 차이가 있어¹⁶⁾ 상당수의 고위험군 환자들이 치료받고 있지 않거나 적

절한 치료를 받고 있지 못한 것으로 나타났다.

2. 스타틴의 고지혈증에 대한 효과

스타틴은 지질 저하작용 외에도 항염증작용이나 항혈소판, 항혈전 작용과 같은 여러 기전을 통해 관상동맥질환의 위험을 낮추는 것으로 알려져 있다. 그러나 스타틴 치료에 의한 관상동맥질환의 위험을 감소시키는 데 가장 주된 역할을 하는 것은 총콜레스테롤과 저밀도지단백 농도를 낮추는 작용에 기인한다. 스타틴은 간에서 콜레스테롤을 합성 과정에 속도조절효소로 작용을 하는 HMG-CoA 환원효소를 부분적으로 억제하여 세포의 콜레스테롤 저류를 떨어뜨려 간세포막의 저밀도지단백 수용체를 상향조절함으로써 혈액으로부터 저밀도지단백과 중밀도지단백, 초저밀도지단백을 제거하여 혈중 콜레스테롤을 떨어뜨리는 작용을 한다. 그 밖에 스타틴은 고밀도지단백을 5~15% 가량 증가시키며, 중성지방은 7~30%까지 감소시키는 작용을 한다.

혈중 지질에 대한 작용 외에 스타틴은 염증을 감소시키고 죽종을 안정화시키며 내피세포의 기능을 호전시킬 뿐 아니라, 항혈소판작용과 항혈전작용, 항허혈작용 등이 있는 것으로 알려져 있다.

3. 바람직한 스타틴 제제

관상동맥질환을 예방하기 위해 스타틴을 투여할 때는 몇 가지 조건이 있다. 무엇보다 장기간 투여를 해야 하므로 일차 및 이차예방에 확실한 효과를 나타낼 수 있어야 하고 안전해야 하며 간독성이나 횡문근융해증의 발생 위험이 낮아야 한다. 약리학적으로는 HMG-CoA 환원제를 강력히 억제할 수 있을 뿐 아니라, 간에 선택적으로 섭취되어야 하며 약물역동을 예측할 수 있어야 하고 최

Table 1. Properties of available statins.

Product	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin
LDL change	-34	-34	-41	-50	-63
TG change	-16	-24	-18	-29	-28
HDL change	+9	+12	+12	+6	+10
Half-life(h)	2	1~2	1~2	14	18~20
Effect of food	Increased absorption	Decreased absorption	None	None	None
Optimal time	With meals (morning and evening)	Bedtime	Evening	Evening	Anytime
Penetration of CNS	Yes	No	Yes	No	No
Renal excretion (%)	10	20	13	2	10
Hepatic metabolism	Cytochrome P450 3A4	Sulfation	Cytochrome P450 3A4	Cytochrome P450 3A4	Cytochrome P450 2C9 & 2C19

소한의 약물 상호작용을 가져야 한다. 또한 다양한 고지혈증의 타입에 모두 적용할 수 있어 고밀도지단백이 낮거나 중성지방이 높은 경우, 아포지단백 B나 지단백(a)가 높은 사람에서도 광범위하게 사용할 수 있고, 지질 저하 효과 외에 항염작용, 항혈전작용 등을 나타낼 수 있으며, 가능한 병합요법을 하지 않아도 되고 용량 조절이 필요 없으며 다양한 환자에게 효과적으로 사용할 수 있어야 한다.¹⁷⁾ 현재 임상에서 사용되고 있는 스타틴 제제는 표 1에 정리하였다.¹⁸⁾

4. 스타틴 제제의 부작용과 안전성

스타틴은 대체적으로 안전성이 있으며 부작용이 적다. 가장 흔한 부작용으로는 위장관계 증상과 근육통이 있으며 드문 부작용으로는 근육병증, 발진, 말초신경병증, 불면증, 수면이나 집중력과 관련된 증상 등이 있다. 스타틴과 관련하여 가장 관심을 가지고 있는 부작용으로는 간 독성과 근육병증이 있으며, 이들 부작용은 알레르기 반응에 기인한다기보다 약물 투여용량과 관련된 것으로 생각하고 있다.

1) **간독성:** 고전적으로 간독성은 트랜스아미나제가 정상 상한치의 3배 이상 증가하는 것으로 정의하며, 스타틴 제제를 복용하는 도중 ALT/AST가 상승하는 경우는 0.5~2% 정도로 용량 비례적인 것으로 알려져 있다. 그럼에도 불구하고 스타틴은 활동성 간질환이나 만성 간질환이 있는 환자에서 금기로 되어 있으며, 심바스타틴의 경우, 고용량을 투여하는 경우에는 3개월째 추가적인 간 기능 검사를 하도록 하고 있다. 스타틴을 투여한 후 간 독성이 발생한다 하더라도 대부분의 경우 증상 없이 간수치만 상승하며, 스타틴 투여로 인해 간부전증이 발생한 경우는 지극히 드물다. 또한 스타틴을 투여하여 황달이 생기거나 담즙정체, 다른 간질환 관련 증상을 관찰하는 경우도 없다. 이런 경우 검사를 반복하여 간수치 상승이 지속되면 투여 용량을 낮추거나 다른 약물로 바꿀 필요성이 있는지 고려해보아야 하지만, 대부분의 경우 검사를 반복하다보면 간수치가 정상으로 돌아오기 때문에 이와 같은 결정을 할 필요가 없다. 또한 지속적으로 간수치 증가소견을 보여 투약을 일시적으로 중단했던 경우라도 같은 제제로 재투여를 하거나 다른 제제로 바꾸어 투여하는 경우, 대부분에서 간수치 증가가 재발하지 않는 것으로 알려져 있다.

간독성을 유발하는 측면에서 특정 스타틴이 다른 스타틴에 비해 더 안전하다는 것을 증명한 연구는 없다. 그러나 프라바스타틴의 경우 많은 대규모 연구에서 이 약물이 간수치를 증가시킨 정도는 위약과 비교하여 차이가 없는 것으로 나타났다.

2) **근육독성:** 근육병증(myopathy)은 근육에 발생하는 모든 질환을 말하며 특히 크레아틴키나제(creatine kinase)의 상승을 동반한 경우를 근육염(myositis)라고 한다. 가장 심한 형태인 횡문근융해증(rhabdomyolysis)은 정상 상한치의 10배 이상 크레아틴키나제의 상승을 동반하는 근육염이 있으면서 갈색뇨나 미오글로빈뇨(myoglobinuria)를 동반한 경우를 말한다. 앞서 언급하였듯이 세리바스타틴은 백만 처방 건당 1.9명이 횡문근융해증으로 사망한 것으로 보고되어(타 스타틴 제제의 10~50배) 미국 식약청의 승인이 취소되고 의약시장에서도 퇴출되었다.

스타틴 투여 도중 약 5%에서는 비특이적인 근육통이나 관절통을 호소하나 대개 현저한 크레아틴키나아제의 상승을 동반하지 않으며 위약을 투여했을 때와 유사한 정도로 발생하는 것으로 알려져 있다. 일부 환자에서는 경도~중등도의 크레아틴키나아제의 상승과 함께 근육 증상을 호소하기도 하는데, 이러한 경우에는 비특이적인 하역도 스타틴에 의한 부작용이 아니라고 말하기는 어렵다. 근육통은 근육 경련 시 발생하는 통증과 유사하며 전신적으로 오거나 근위부 또는 국소적으로 발생한다. 이러한 경우 투여를 중단하지 않으면 횡문근융해증으로 발전될 수 있으며, 광범위한 근육 손상과 함께 미오글로빈뇨를 유발하며 급성 신장괴사가 일어나 신부전증이 발생할 수 있다. 이때의 신 독성은 신세뇨관 세포에 대한 미오글로빈의 독성작용에 기인하며, 그 결과 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 대사성 산증, 고요산혈증, 파종혈관내응고(disseminated intravascular coagulation)가 발생하거나 사망에 이를 수 있다.

특히 이와 같은 심각한 부작용은 당뇨병에 의한 신부전증이 있는 환자와 같이 복잡한 내과적 문제를 가지고 있거나 여러 약물을 동시에 투여 받는 환자에서 잘 발생한다. 그러나 치명적인 횡문근융해증의 발생빈도는 매우 낮아 백만 처방 건당 1명이 이로 인해 사망하는 정도이다. 현재 임상에서 사용되고 있는 다양한 스타틴 제제들 간에 이와 같은 치명적인 부작용의 발생률은 서로 유사한 것으로 알려져 있다.

5. 근육병증이 발생하는 기전

근육병증이 발생하는 기전은 다인성에 기인하는 것으로 생각된다. 첫 번째로 생각하고 있는 기전은 스타틴 대사와 관련된 약물 상호작용에 기인한다는 것으로, 스타틴과 같은 지용성 약물을 수용성 대사물질로 전환시켜주는 작용을 하는 효소계인 시토크롬 P450과 관련이 있다. 스타틴 투여량이 증가하거나 약물이 대사되는 특정 시토크롬 관련 효소계를 억제하는 약물을 함께 사용하여 투여량이 증가된 것과 같은 효과가 나타나는 상황,

즉 약물 상호작용에 의한 스타틴 약물 농도 증가는 스타틴의 부작용 발생과 관련이 있다(약물상호작용 참조).

두 번째로 생각하는 기전은 스타틴 약물의 지용성 성질(lipid solubility)과 관련이 있다. 간세포의 세포막에는 운반단백(transport protein)이 존재하여 프라바스타틴과 같은 수용성 스타틴제제가 능동적으로 세포막을 통과하면서 작용할 수 있지만, 로바스타틴이나 심바스타틴, 아토바스타틴, 플루바스타틴과 같은 스타틴 제제는 지용성이므로 직접 수동적 확산에 의해 세포막을 통과하여 메발로네이트 경로(mevalonate pathway)를 억제한다. 반면, 근육세포에도 콜레스테롤 생합성 경로가 존재하지만 간세포와는 달리 세포막에 운반단백이 없기 때문에 수용성 제제인 프라바스타틴은 통과를 못하는 반면, 지용성 스타틴 제제는 모두 자유롭게 세포막을 통과하여 근육세포 내에서도 작용을 할 수 있다. 실제로도 수용성인 프라바스타틴은 다른 제제에 비해 근육병증의 발생 빈도가 매우 낮은 것으로 알려져 있으며¹⁵⁾, 즉, 이는 수용성 프라바스타틴이 근육세포막을 통과하지 못하기 때문인 것으로 생각하고 있다.

세 번째로 생각하는 기전은 스타틴에 의해 메발론산(mevalonic acid)이 감소하여 발생하는 유비퀴논(ubiquinone, coenzyme Q10) 결핍과 관련된 것이다. 스타틴은 HMG-CoA를 메발론산으로 환원하는 과정을 촉매하는 HMG-CoA 환원효소의 작용을 억제하는데 이 과정에서 이소프레노이드(isoprenoid)의 중요한 전구물질인 메발론산이 감소한다. 이소프레노이드가 부족하게 되면 세포 호흡에 필요한 전자수송사슬(electronic transport chain)의 헴 A(heme A)와 유비퀴논(ubiquinone) 또한 결핍되어 미토콘드리아의 에너지 생성 과정에 손상을 줄 뿐 아니라, 지질막에 대한 항산화작용에 지장을 초래하여 근육 관련 부작용을 발생시킬 수 있을 것으로 생각하고 있다.¹⁹⁾

최근에는 콜레스테롤치를 떨어뜨림으로써 세포막의 유동성(fluidity)에 영향을 주어 세포막의 전기적 특성이나 $Na^+ - K^+$ 펌프 밀도, 흥분-수축 기전, 세포막에 존재하는 수용체의 신호전달체계에 영향을 주는 것도 근육 관련 부작용의 발생과 관련이 있을 것으로 보고되고 있다.

6. 약물 상호작용

앞서 언급한 스타틴과 관련된 부작용은 스타틴 대사와 관련된 시토크롬 P450 (특히 3A4)을 통해 대사되는 다른 약물과의 상호작용이 중요한 역할을 할 것으로 생각하고 있다. 시토크롬 P450은 스타틴과 같은 지용성 약물을 수용성 대사물질로 전환시켜주는 작용을 하는 효소계로 이들 약물이 축적되어 약물 농도가 올라가는 것을 방지하는 데 중요한 역할을 한다. 시토크롬 P450 3A4

에 의해 대사되는 아토바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴은 이토코나졸(itoconazole)이나 케토코나졸(ketoconazole)과 같은 아졸계 항진균제, 에리스로마이신(erythromycin)이나 클래리스로마이신(clarithromycin)과 같은 매크로리드(macrolide)계 항생제(아지스로마이신(azithromycin은 예외)), 시메티딘(cimetidine), 딜티아젬(diltiazem), 에스트라디올(estradiol), 퀴니딘(quinidine), 에스트로겐(estrogen), 자몽주스(grapefruit juice)와 같은 3A4 억제제나 사이클로스포린(cyclosporine), 오메프라졸(omeprazole), 칼슘차단제, 항부정맥약물 또는 선택적 세로토닌 재흡수억제제와 같이 3A4로 대사되는 약물과 함께 투여하는 경우 약물 농도가 증가하게 된다. 특히 자몽주스의 경우, 주로 장벽에 존재하는 시토크롬 P450 3A5에 결합함으로써 작용을 억제하고 간의 시토크롬 P450 3A4에는 그보다 영향을 덜 미치는 것으로 알려져 있지만, 심바스타틴을 자몽주스와 함께 복용하는 경우 심바스타틴의 약물농도를 15배까지 증가시킬 수 있는 것으로 알려져 있다.

플루바스타틴은 시토크롬 P450 3A4나 2C8에 의해 일부 대사되지만 80% 가량이 2C9에 의해 대사된다. 따라서 아미오다론(amiodarone), 시메티딘, 이소니아지드(isoniazid), 아졸계 항진균제와 같은 2C9 억제제나 비스테로이드성항염제, 와파린(wafarin), 디아제팜(diazepam), 플루옥세틴(flouxetine)과 같이 같은 경로로 대사되는 약물과 함께 투여하는 경우 플루바스타틴의 약물 농도에 영향을 줄 수 있다.

프라바스타틴은 1% 미만이 시토크롬 P450 3A4에 의해 대사되고 대부분은 세포질 내에서 황산화(sulfation)에 의해 대사된다.²⁰⁾

한편, 전구약물로 시토크롬 P450 1A2에 의해 대사된 후에 활성화되어 항혈소판작용을 하는 클로피도그렐(clopidogrel)과 같은 약물은 시토크롬 P450 1A2를 억제하는 아토바스타틴과 병용을 하는 경우 그 효과가 떨어질 수 있다.²¹⁾

약물 상호작용 측면에서 볼 때, 시토크롬 P450 3A4로 대사되지 않는 프라바스타틴과 로슈바스타틴은 약물 상호작용을 유발할 가능성이 적은 약물로 분류할 수 있다. 한편, 파이버레이트(fibrate) 제제와 스타틴 제제 병합 시 발생하는 근육병증의 발생 위험 증가는 시토크롬 효소계와 관련된 것이 아니라 골격근세포에 대한 피브레이트의 효과에 기인하는 것으로 보고 있다.

7. 부작용의 진단

임상적인 증상이나 증후가 없는데 크레아틴키나아제를 측정하는 것은 의미가 없으나, 스타틴 제제를 투여하는 모든 환자에서 근육 관련 증상이나 근육의 허약감 또

는 갈색뇨가 발생하는 경우에는 즉각적으로 의사에게 보고하여 크레아틴키나아제를 측정할 수 있도록 교육해야 한다.

약물 투여 시 그 효과와 안전성을 감시하기 위해 치료 전 기본적으로 측정해야 두어야 할 검사실 검사로 총콜레스테롤, 저밀도지단백, 고밀도지단백 및 중성지방치, AST/ALT, 크레아틴키나아제 등이 있다. 이들 검사 중 크레아틴키나아제는 무증상 상태에서도 증가되어 있는 경우가 흔하며, 후에 부작용 발생이 의심될 때 임상 결정을 내리는 과정에서 기준치가 필요할 수 있으므로 NCEP ATP III에서도 크레아틴키나아제의 기준치를 측정할 것을 추천하고 있다.

약물 투여량을 조정하거나 부작용의 발현을 감시하는 과정에서 근육염이 발생하거나 강력히 의심되는 경우에는 즉각적으로 스타틴 투여를 중지하며, 크레아틴키나아제와 갑상선자극호르몬 등을 측정하며, 심한 운동이나 작업을 하지 않았는지를 알아보아야 한다.

이때, 측정된 크레아틴키나아제치가 정상 상한선의 10배 이상으로 측정되면 스타틴은 즉각적으로 투여를 중지하여야 하고, 근육통이나 압통이 있지만 크레아틴키나아제가 정상 상한치의 3~10배 이내로 증가한 경우에는 매주 환자의 증상을 관찰하면서 연속적으로 크레아틴키나아제를 반복 측정한다. 이때 이전에 비해 증상이 더 악화되면 즉각적으로 스타틴 투여를 중단하고, 중단 후 증상이 완화되고 크레아틴키나아제가 정상화되면 다른 스타틴 제제나 적은 용량으로 시도해 볼 수 있다. 그러나 근육 증상이 있으면서 연속적으로 측정된 크레아틴키나아제가 점진적으로 증가하는 양상을 보일 때는 스타틴의 용량을 줄이거나 일시적으로 투여를 중단하고, 스타틴 투여를 다시 시도할 것인지, 시도한다면 언제 다시 투여를 시작할 것인지를 결정한다. 증상이 없으면서 중등도로 크레아틴키나아제만 증가한 경우에는 일반적으로 큰 문제없이 스타틴 투여를 계속할 수 있으나, 근육 증상을 주의 깊게 관찰하고 반복적으로 크레아틴키나아제를 측정해야 한다.

8. 부작용의 예방

스타틴 제제 투여 시 부작용을 예방하기 위해서는 무엇보다도 스타틴 제제 투여 시 부작용 발생 위험이 높고 위험군을 알아야 한다. 스타틴 투여 시 부작용이 잘 발생할 수 있는 경우로는 80세 이상의 고령으로 특히 여성의 경우, 체구가 작은 경우, 당뇨병에 의한 신부전증과 같이 다기관을 침범한 질환이 있는 경우, 여러 가지 약물을 동시에 투여 받고 있는 경우, 수술 전후, 갑상선기능 저하증이 있는 경우, 고용량의 스타틴 제제를 투여하는

경우(특히 지용성 스타틴 제제를 사용하는 경우), 스타틴과 상호작용을 할 수 있는 약물을 함께 투여하고 있는 경우 등이 있다. 또한 부작용의 예방을 위해서는 NCEP ATP III의 치료 목표에 도달할 수 있을 정도의 스타틴 약물 용량을 투여하되 그 이상의 용량을 초과하여 투여하지 않도록 해야 한다.

9. 부작용의 감시와 추적관찰 스케줄

스타틴 투여 시 발생하는 두통이나 소화불량증은 스타틴 투여 6~8주 후 평가를 하고 이후부터는 매 방문 때마다 추적 관찰한다. 근육통이나 압통은 스타틴 투여 전에 미리 크레아틴키나아제를 측정해두고 스타틴 투여 6~12주 후 평가하며 그 후 매 방문 때마다 추적 관찰한다. AST/ALT는 스타틴 투여 전 측정해두고 투여 시작 후 12주 후에 추적검사 한다. 이때 특별한 이상이 없다면 연 1회 정도 추적검사한다.

결 론

관상동맥질환과 뇌졸중의 발생 예방은 건강관리체계에서 매우 중요한 사항이다. 스타틴은 예방 뿐 아니라 치료적 측면에서 이와 같은 질환을 관리하는 데 중요한 전략이 될 수 있다. 따라서 스타틴 사용 시 부작용 발생 위험이 높은 고위험군을 파악하여 안전하고 충분히 효과적으로 사용할 수 있는 것이 무엇보다 중요하다고 할 수 있다. 한편, 최근의 연구에서는 당뇨병 뿐 아니라, 대사증후군과 같은 다양한 질환에서 고령에 이르기까지 더욱 광범위하게 사용할 가능성이 높아지고 있기 때문에 이제 한 걸음 뒤로 물러서 이 약물의 안전성에 대한 문제를 살펴볼 시간이 되었다.

다양한 스타틴 제제들은 저마다 다른 약물역동학적 특성을 가지고 있으며, 이러한 특성은 약물 상호작용 뿐 아니라, 약물 자체로 인한 안전성에 영향을 줄 수 있다. 프라바스타틴은 이러한 측면에서 가장 안전한 약물로 생각되며, 향후에는 치료의 대상이 됨에도 불구하고 제대로 치료받지 못하고 있거나 효과적으로 치료받지 못하는 경우와 장기 치료에 대한 낮은 순응도를 해결하는 방법을 연구하는 것 또한 중요하다고 생각된다.

참 고 문 헌

1. 한국보건사회연구원. 한국인의 주요 상병 및 건강행태 분석: 2001년 국민 건강, 영양조사 건강 부문 심층 분석 결과. 보건복지부. 2003.
2. 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 expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
3. 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 expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
 4. Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl):3C-10C.
 5. Stamler J, Wnetworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screens of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986;256:2823-8.
 6. 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. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 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. *JAMA* 1998;279:1615-22.
 8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
 9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, 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.
 10. 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;339:1349-57.
 11. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercuris BR, Athyrou VV, Symeonidis AN, Basayannis EO, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Education Program Goals versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention: The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:220-8.
 12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22 and 23-33.
 13. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. for the CARE Investigators. Cardiovascular event and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analysis in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513-9.
 14. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
 15. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
 16. Primatesta P, Poulter NR. Lipid concentrations and the use of lipid lowering drugs: evidence from a national cross sectional survey. *BMJ* 2000;321:322-5.
 17. Hanfeld M. Clinical rationale for rosuvastatin, a potent new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Clin Pract* 2001;55:399-405.
 18. Luther TC. Treating dyslipidemia with statins: The risk-benefit profile. *Am Heart J* 2003;145:387-96.
 19. Shelina MJ, Mark JE, Stavroula C. Rhabdomyolysis associated with hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Am Heart J* 2004;147:956-65.
 20. Worz CR, Bottorff M. The role of cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in determining the safety of statins. *Exp Opin Pharmacother* 2001;2:1119-27.
 21. Hanston PD, Horn JR. Drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Appl Ther* 1998;2:103-6.

임상퀴즈

스타틴 치료 시 부작용에 대한 전략

다음 임상 퀴즈에 응답해서 60% 이상 득점하시는 회원에게는 대한가정의학회 학술회원 평점 4점을 드립니다. 임상 퀴즈에 답하셔서 응답지를 대한가정의학회 사무처로 보내주십시오. 정답은 다음 호에 게재됩니다(팩스: 365-0997, E-mail: kafm@hitel.net).

1. 고지혈증 치료 효과와 관련하여 맞는 것을 고르시오.

- ① 관상동맥질환이 없는 2형 당뇨병 환자에서는 효과적이지 않다.
- ② 관상동맥질환이 있는 2형 당뇨병 환자에서는 효과적이다.
- ③ 고령이라도 관상동맥질환의 위험을 낮출 수 있다.
- ④ 고위험군이 아닌 일반인에서도 일차 예방효과가 있다.
- ⑤ 뇌혈관질환 이벤트를 낮추지는 못한다.

가) ①, ③ 나) ②, ④ 다) ①, ③, ⑤ 라) ②, ③, ④ 마) ①, ②, ③, ④, ⑤

2. 스타틴 제제의 작용을 고르시오.

- ① 저밀도지단백 저하
- ② 고밀도지단백 상승 및 중성지방 저하
- ③ 항허혈작용
- ④ 내피세포 기능 향상
- ⑤ 죽종의 안정화

가) ①, ③ 나) ②, ④ 다) ①, ③, ⑤ 라) ②, ③, ④ 마) ①, ②, ③, ④, ⑤

제 25 권 제 9 호 임상퀴즈의 정답은 768쪽에 있습니다.

절 취 선

제25권 10호 응답지 (스타틴 치료 시 부작용에 대한 전략)

의사면허번호		전문의 번호		소속 지회	
성 명		연락처(전화)		연락처(E-mail)	
퀴즈 번호	1.	가)	나)	다)	라) 마)
	2.	가)	나)	다)	라) 마)
	3.	가)	나)	다)	라) 마)
	4.	가)	나)	다)	라) 마)
	5.	가)	나)	다)	라) 마)

3. 다음 중 일반적인 스타틴 제제와 상호작용을 일으킬 수 있는 약물을 고르시오.

- ① 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blocker)
- ② 에스트로겐(estrogen)
- ③ 딜티아젬(diltiazem)
- ④ 시메티딘(cimetidine)
- ⑤ 아지스로마이신(azithromycin)

가) ①, ③ 나) ②, ④ 다) ①, ③, ⑤ 라) ②, ③, ④ 마) ①, ②, ③, ④, ⑤

4. 스타틴 제제 투여 시 부작용이 발생할 수 있는 고위험군을 고르시오.

- ① 체구가 작은 환자
- ② 합병증이 없는 당뇨병 환자
- ③ 수술 전후의 환자
- ④ 수용성 스타틴 제제를 투여하는 환자
- ⑤ 고용량의 스타틴 제제를 투여하는 환자

가) ①, ③ 나) ②, ④ 다) ①, ③, ⑤ 라) ②, ③, ④ 마) ①, ②, ③, ④, ⑤

5. 다음 중 대사경로가 일반 스타틴 제제와 달라 약물상호작용이 가장 적을 것으로 생각되는 스타틴 제제를 고르시오.

- 가) 프라바스타틴(pravastatin)
- 나) 플루바스타틴(fluvastatin)
- 다) 심바스타틴(simvastatin)
- 라) 세리바스타틴(cerivastatin)
- 마) 로바스타틴(lovastatin)