

[연수강좌]

근거중심의 고지혈증 치료

이 철 환

울산의대 서울아산병원

관상동맥질환은 전세계적으로 주된 사망원인을 차지하고 있으며, 국내에서도 인구의 고령화와 식생활의 서구화로 인하여 급격하게 증가하고 있다. 관상동맥질환은 콜레스테롤이 혈관벽에 쌓여서 발생하게 되며 운동이나 스트레스에 흉통이 나타나는 협심증과 동맥경화반의 갑작스런 파열에 의해 급성으로 혈전이 형성되어 발생하는 급성관동맥증후군(급사, 급성심근경색증, 불안정형협심증)으로 발현하게 된다. 그러나 불행하게도 관상동맥질환으로 진단 받는 환자의 약 50%는 협심증의 형태가 아닌 전조증상 없이 갑자기 동맥경화반이 파열되어 급사를 하거나 급성심근경색으로 병원을 찾게 된다. 따라서 이러한 동맥경화반의 파열을 예방하는 것은 관상동맥질환으로 인한 사망률을 줄이는데 있어서 가장 중요하다고 할 수 있다.

혈중 콜레스테롤 수치와 심혈관계질환으로 인한 사망률이 매우 밀접한 관계가 있다는 사실은 과거 역학적인 연구에 의해 잘 알려져 있었다. 그러나 혈중 콜레스테롤 수치를 인위적으로 낮추었을 때, 심혈관계질환으로 인한 사망률이 줄어든다는 사실은 스타틴계 약제가 임상에 도입되면서 밝혀지

기 시작했다. 특히 lovastatin, pravastatin, simvastatin을 사용한 5개의 대규모 임상연구(일차 및 이차예방 연구)를 통하여 스타틴계 약제는 동맥경화반의 파열을 예방하여 사망률을 줄일 수 있는 약제로서 확립되게 되었다. 이러한 대규모의 임상연구를 바탕으로 NCEP III 콜레스테롤 치료지침이 정해졌으나 관상동맥질환을 앓고 있는 상당수의 환자에서는 LDL 콜레스테롤 수치가 높지 않으며 현재의 치료지침을 따르더라도 심근경색증과 뇌경색증은 여전히 발생하여 대규모의 임상연구결과가 발표된 1990년대 이후 혈관질환으로 인한 사망률은 제자리 걸음을 하고 있다 (Figure 1).

이러한 원인으로는 NCEP 치료지침에 따라서 적절하게 콜레스테롤을 치료하지 않는 것도 있으나 현재까지의 표준치료법으로 권장되어 온 적당한 정도의 치료 (moderate statin therapy)가 불충분할 가능성도 배제할 수 없다.

따라서 혈관질환의 증거가 있는 환자에서 콜레스테롤을 적당하게 조절하면 충분할 것인가 아니면 적극적으로 매우 낮게 조절하는 것이 유리할 것인가에 대한 의문이 제기되어 왔으며 이를 증명하기 위해서는 그 동안의 임상연구에서 사용한 위약과 스타틴 간의 비교가 아닌 스타틴 약제간의 비교가 필요하다. 이러한 목적으로 급성관동맥증후군을 대상으로 한 PROVE IT, A to Z 연구와 안정형협심증 환자를 대상으로 한 TNT, SEARCH, IDEAL연구가 진행되어 왔다. 이들 대규모 임상연구결과는 내년까지 모두 발표될 것으로 예정되어 있으며 이 결과에 따라서 콜레스테롤 치료지침은 또 한번 중대한 변화를 맞이할 것으로 예상된다. 이 중에서 PROVE IT, A to Z, TNT연구는 이미 발표되어 적극적인 스타틴 치료를 할 경우 급성관동맥증후군 환자는 물론 안정형협심증 환자에서도 심혈관계 합병증의 예방에 유리한 것으로 밝혀지고 있다.

PROVE IT 연구는 급성관동맥증후군 환자를 대상으로 최초로 서로 다른 약제를 사용하여 약제간의 효과를 비교한 연구이다. 그 동안 위약과 스타틴계 약제를 비교한 연구에서는

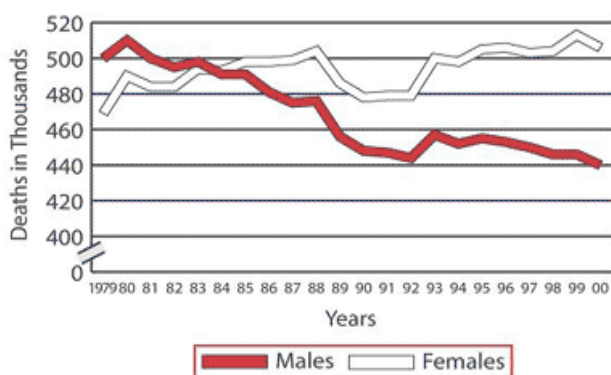


Fig 1. From 1994–2000, when many of the landmark trials were published, changes in CV mortality were marginal.

LDL 콜레스테롤을 약 25~35% 정도 감소시킬 경우, 스타틴계 약제간에 큰 차이 없이 위약에 비해 심혈관계 사건을 약 24~31% 정도 감소시키는 것으로 보고 되어 왔다. 그러나 강력한 스타틴계 약제를 사용하여 LDL 콜레스테롤을 35% 이상으로 더 감소시켰을 때, 더 감소시킨 만큼 이에 비례하여 효과가 있을 것인가는 매우 중요한 관심사였다. PROVE IT 은 4,162명의 급성관동맥증후군 환자를 대상으로 기존에 효과가 증명된 표준치료를 모두 시행하고, 두 군으로 나누어진 군에는 atorvastatin 80mg/day, 다른 군에는 pravastatin 40mg/day을 투여하고 2년간 경과를 관찰하였다. 그 결과, 차이가 없을 것이라는 당초의 예상과는 달리 atorvastatin 투여 군에서 사망, 심근경색, 불안정형협심증, 혈관재건술이 약 16% 감소되었다. 더욱이 통계적인 유의성($p=0.07$)은 없으나 사망률을 약 28% 감소시켰기 때문에, 어떠한 약제로 어떻게 치료하는가의 문제가 환자의 생사에 영향을 줄 수 있다는 사실을 암시해 주고 있다. 이러한 효과가 LDL 콜레스테롤 저하정도(95 mg/dL 대 62 mg/dL)의 차이에서 비롯된 것으로 추정되나 스타틴계 약제간의 차이에 의해서 비롯된 것일 수도 있어서 향후 더 연구가 필요한 상태이다. A to Z 연구는 약 4,500명의 급성관동맥증후군 환자를 대상의 저용량의 simvastatin 20mg (초기 4개월은 위약투여 이후 simvastatin 20mg/day)과 고용량의 simvastatin 80mg (첫 1개월은 simvastatin 40mg/day투여, 이후 simvastatin 80mg/day)을 투여한 후 약 2년간 경과 관찰하였다. 처음의 예상과는 고용량군에서 심혈관계사건이 줄어드는 경향을 나타내었으나 통계적인 차이는 나타내지 못하였다. 이러한 원인은 연구 환자수가 불충분하였기 때문으로 추정되나 고용량의 simvastatin 약효가 예상보다 늦게 나타났기 때문으로 추정된다 (Table 1).

그러나 이러한 결과는 급성관동맥증후군 환자에서 조기 스타틴을 투여하여야 한다는 사실과 배치되는 것은 아니다.

Table 1. Landmark clinical trials in relation to intensive statin therapy in acute coronary syndromes

	A to Z	MIRACL	PROVE-IT
No. of Patients	4,497	3,086	4,162
Δ LDL-C, mg/dl			
Early	62	63	33
Late	15	NA	28
Δ CRP, %	17	34	39
Event reduction, %			
Early	0	16	18
Late	11	NA	16
Myopathic event*	9(0.4%)	0	0

*CK higher than 10 times the upper limit of normal

한편 PROVE IT 연구결과는 급성관동맥증후군 환자에 있어서 LDL 콜레스테롤을 60mg/dL 정도로 매우 낮게 유지하는 것이 동맥경화반 파열의 재발을 더욱 감소시켜줄 수 있다는 사실을 말해 주고 있다. 이는 현재 임상에서 치료에 사용하고 있는 적당한 스타틴계 약제로 적당하게 LDL 콜레스테롤을 저하시키면 큰 차이가 없을 것이라는 생각과는 매우 다른 결과이며 미국심장학회에서는 최근 이러한 일련의 연구결과를 받아들여 콜레스테롤 치료지침을 일부 수정하였다. 즉 급성관동맥증후군을 앓고 있는 사람이나, 관상동맥질환이 있으면서 당뇨병, 대사증후군 혹은 위험인자 (흡연, 고혈압)가 많은 환자에서는 LDL콜레스테롤 수치를 70mg/dl이하로 낮출 것을 권고하고 있다 (Table 2).

안정형협심증 환자를 대상으로 적극적인 콜레스테롤 치료의 효과를 알아보기 위한 대규모의 임상연구로는 TNT, SEARCH, IDEAL을 들 수 있다. 이 중에서 TNT는 금년도 미국심장학회에서 발표가 되었으며 나머지 2가지 연구도 1년 이내에 발표될 것으로 계획되어 있다. TNT(Treating to New Targets)는 10,001명의 관상동맥질환 환자를 대상으로 atorvastatin 80mg 투여군($n=4,995$)과 atorvastatin 10mg ($n=5,006$) 투여군($n=249$)으로 나누어 4.9년간 추적 관찰하였다. 일차연구종료점은 관상동맥질환으로 인한 사망, 심근경색증, 심폐소생술과 뇌졸중의 발생으로 하였으며, 고용량군에서 저용량군에 비해 약 22%감소하는 좋은 효과를 거두었다 ($p=0.0002$). 또한 전체적인 사망률은 줄이지 못하였으나 암이나 뇌출혈의 위험성을 증가시키지 않았으며, 간기능 장애와 횡문근융해 (5명중 고용량군에서 2명) 등 부작용에 있어서도 양군간에 차이를 나타내지 않았다. 아울러 고용량군에서는 비치명적인 급성심근경색증 22%, 뇌졸중 25%, 심부전증으로 인한 입원을 26%감소시키는 유용한 효과를 나타내었다. 따라서 TNT연구결과는 안정된 관상동맥질환을 가지고 있는 환자에서도 급성심근경색증과 뇌졸중을 예방하기 위해서는 적극적으로 LDL C수치를 낮추어 주는 것이 바람직하다는 것이라는 사실을 증명해 주고 있다.

콜레스테롤을 적극적으로 치료할 것인가를 결정하는 또 하나의 근거는 이러한 치료로서 동맥경화증의 퇴행을 가져올 수 있을 것인가에 관한 내용이다. Atorvastatin은 효과가 강력하고 경동맥에서 동맥경화증을 퇴행시킬 수 있다는 사실이 증명된 후, 관상동맥환자를 대상으로도 퇴행과 관련된 REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Lipitor) 연구가 시행되었다. 30~75세 관상동맥환자를 대상으로 atorvastatin 80mg 투여군($n=253$)과 pravastatin 40mg 투여군($n=249$)으로 나누어 18개월간 관상동맥 내 동맥경화반의 변화를 관찰하였다. 그 결과, atorvastatin 투여군에서는 동맥경화반의 부피가

Table 2. Recommendations for modifications to footnote the ATP III Treatment Algorithm for LDL C

Therapeutic lifestyle changes (TLC) remain an essential modality in clinical management. TLC has the potential to reduce cardiovascular risk through several mechanisms beyond LDL lowering.

In high risk persons, the recommended LDL C goal is <100 mg/dL.

- An LDL C goal of <70 mg/dL is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence, especially for patients at very high risk.
- If LDL C is ≥ 100 mg/dL, an LDL lowering drug is indicated simultaneously with lifestyle changes.
- If baseline LDL C is <100 mg/dL, institution of an LDL lowering drug to achieve an LDL C level <70 mg/dL is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence.
- If a high risk person has high triglycerides or low HDL C, consideration can be given to combining a fibrate or nicotinic acid with an LDL lowering drug. When triglycerides are ≥ 200 mg/dL, non HDL C is a secondary target of therapy, with a goal 30 mg/dL higher than the identified LDL C goal.

For moderately high risk persons (2+ risk factors and 10 year risk 10% to 20%),

the recommended LDL C goal is <130 mg/dL; an LDL C goal <100 mg/dL is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence. When LDL C level is 100 to 129 mg/dL, at baseline or on lifestyle therapy, initiation of an LDL lowering drug to achieve an LDL C level <100 mg/dL is a therapeutic option on the basis of available clinical trial evidence.

Any person at high risk or moderately high risk who has lifestyle related risk factors (eg, obesity, physical inactivity, elevated triglyceride, low HDL C, or metabolic syndrome) is a candidate for TLC to modify these risk factors regardless of LDL C level.

When LDL lowering drug therapy is employed in high risk or moderately high risk persons, it is advised that intensity of therapy be sufficient to achieve at least a 30% to 40% reduction in LDL C levels.

For people in lower risk categories, recent clinical trials do not modify the goals and cutpoints of therapy.

0.4%로 진행하지 않았으나, pravastatin 투여군에서는 2.7%로 동맥경화반의 부피가 증가하였다. 이러한 동맥경화반의 부피 변화는 LDL 콜레스테롤 저하정도와 비례하여 적극적으로 콜레스테롤을 치료하는 것이 동맥경화반의 진행을 멈추고 더 나아가 퇴행시킬 수 있다는 사실을 말해주고 있어서 적극적인 스타틴 치료를 지지해 주고 있다.

마지막으로 현재까지 나온 임상연구결과를 종합해 보면 콜

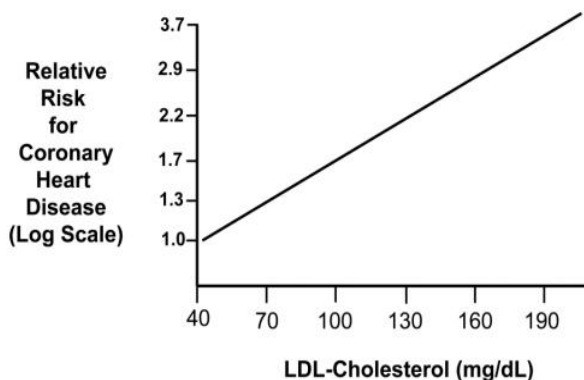


Figure 2. At any level of LDL-C, the change in relative risk is the same as at any other LDL-C levels (log-linear relationship).

레스테롤 수치는 대규모의 역학연구에서 콜레스테롤 수치가 매우 낮다고 하여 심혈관계사건의 위험성이 증가하는 어떠한 역치도 발견되지 않았으며 (Figure 2), 현재까지의 대부분의 스타틴 임상연구에서 치료효과가 사라지는 역치 또한 발견되지 않았다 (Table 3). 이러한 사실은 NCEP III이후에 발표된 대규모의 임상연구에서도 증명이 되었으며 특히 혈관질환의 증거가 있는 환자를 대상으로 한 Heart Protection Study, 고혈압환자를 대상으로 한 ASCORT, 당뇨병환자를 대상으로 한 CARDS연구를 통하여 동맥경화증의 증거가 있거나 혹은 혈관질환의 증거가 없더라도 고혈압이나 당뇨병과 같은 고위험군 환자에서는 혈중 콜레스테롤 수치와 관계없이 스타틴 약제를 복용하면 심근경색증이나 뇌졸중을 예방해 줄 수 있는 것으로 발표되어 적극적인 스타틴 치료의 중요성을 뒷받침해 주고 있다. 또한 지금까지 나온 임상연구 결과를 종합하여 보면 이론적으로는 관상동맥질환으로 인한 사망과 심근경색증의 발생을 완전히 예방하려면 LDL C수치를 일차예방에서는 57mg/dL, 이차예방에서는 30mg/dL로 추정할 수 있다 (Figure 3). 또한 모든 포유동물과 원시생활을 하는 사람의 경우에는 LDL C수치가 50~70mg/dL로 현재 일반인들의 평균수치보다 절반이하로 낮은 것으로 밝혀져 있다. 아울러

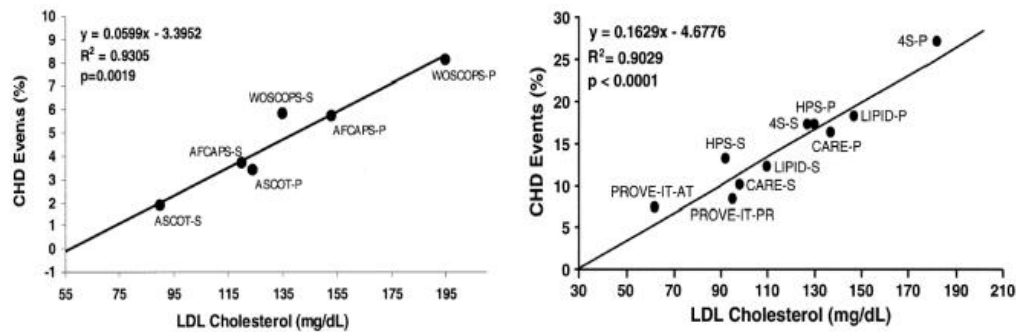


Figure 3. The LDL level at which the cardiovascular event rate is predicted to approach 0 is 57 mg/dl for primary prevention (left) and 30 mg/dl for secondary prevention (right).

LDL콜레스테롤의 수치가 유전적으로 매우 낮아서 30mg/dl인 사람들은 장기간 추적관찰 한 역학조사에 따르면 특정 질환 없이 오래 살며 동맥경화증이 발생하지 않는 것으로 보고되어 있다. 따라서 현재 진행 중에 있는 대규모의 임상연구 결과가 나와야 정확하게 결론을 낼 수 있을 것으로 생각되나 LDL C수치의 정상범위를 70 mg/dl이하로 대폭 낮추어야 하며, 심근경색증이나 뇌경색증의 발병위험성이 매우 높은 고위험군 환자에서는 적극적으로 콜레스테롤을 치료하는 것이 바람직하다고 생각된다.

참고문헌

1. 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
2. Heart Protection Study Collaboration 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
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495~1504
4. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1071~1080.
5. Grundy SM, Cleeman JI, et al. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation. 2004;110:227~239
6. LaRosa JC, Grundy SM, Water DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425~35.

Table 3. No threshold LDL C level below which no further reduction in risk occurs

	Baseline LDL	Ending LDL
Primary Prevention	192	142
WOSCOPS	150	115
AFCAPS/TexCAPS	119	73
CARDS	131	90
ASCOT		
Primary/Secondary Prevention	131	104
HPS	145	95
PROSPER		
Secondary Prevention		
4S	188	122
CARE	139	98
LIPIID	150	112
PROVE IT	106	62
TNT	98	77