

뇌졸중 환자의 이상지질혈증을 어떻게 이상적으로 조절할것인가?

박정현
(해브리병원 신경과 과장)

현재까지 연구 결과는 남녀 모두에서 혈중 총 콜레스테롤 및 저밀도 콜레스테롤(LDL-cholesterol) 증가와 허혈성 뇌졸중 발생과 관련이 있는 것으로 알려졌으며 스타틴(statin)으로 혈중콜레스테롤을 저하시키는 것이 심뇌혈관질환, 특히 허혈성뇌졸중의 일차, 이차예방에 효과가 있다는 결과들이 밝혀졌다.

1. 뇌졸중 환자의 LDL-C 감소 근거는?

뇌졸중의 일차 예방을 위한 스타틴 처방의 근거를 Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)에서 살펴본다.

이전에 심뇌혈관질환의 병력이 없는 당뇨병환자(참여 기준: 40-75세, LDL-cholesterol<160mg/dl, fasting triglyceride<600mg/dl)를 대상으로 atorvastatin 10mg 혹은 placebo를 투여하여 심혈관질환, 뇌졸중의 첫 번째 발병을 살펴본 결과 placebo군에 비해 스타틴치료군에서 48% 뇌졸중

발병을 줄이는 효과를 보인 반면 부작용 발생은 양 그룹간에 차이를 보이지 않았다.

이 연구에서 양 그룹의 baseline LDL-cholesterol 은 117mg/dl 정도 이며 스타틴치료군의 35% 에서는 LDL-cholesterol 수치가 70mg/dl 미만으로 낮았고 이런 환자들에서는 예방 효과가 더 높게 나타났다.

뇌졸중환자의 이차예방을 위한 스타틴 처방의 근거는 SPARCL study에서 살펴본다. 이 연구는 6개월이내 뇌졸중이나 일과성 뇌허혈증상이 있으나 관상동맥질환의 병력은 없었던 환자(100mg/dl< LDL cholesterol <190mg/dl)들을 대상으로 atorvastatin 80mg과 placebo군 간에 뇌졸중재발을 비교한 연구이다.

평균 4.9년 경과 후 스타틴 그룹에서 LDL-cholesterol 수치는 초기 수치보다 45% 감소된 73mg/dl 를 보였고 뇌졸중 이차발병은 16% 정도 감소된 결과를 보였다.

이 연구 결과 뇌졸중 환자에서 이차예방을 위해 LDL-cholesterol 수치를 70mg/dl 이하 혹은

| High-intensity statin therapy | Moderate-intensity statin therapy | Low-intensity statin therapy |
|---|--|---|
| Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately $\geq 50\%$ | Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately 30% to $<50\%$ | Daily dose lowers LDL-C, on average, by $<30\%$ |
| Atorvastatin 40-80mg Rosuvastatin 20-40mg | Atorvastatin 10-20mg Rosuvastatin 5-10mg Fluvastatin 40mg twice daily Lovastatin 40mg Pravastatin 40-80mg Simvastatin 20-40mg Pitavastatin 2-4mg | Lovastatin 20mg Fluvastatin 20-40mg Pravastatin 10-20mg Simvastatin 10mg Pitavastatin 1mg |

▲ 표1.

50% 감소로 권고하였고 적절한 목표치에 도달하기 위하여 고용량스타틴이 필요한 것으로 인식하게 되었다.

발매된 스타틴들의 용량에 따른 LDL-cholesterol 감소효과가 어떻게 다른지에 대한 연구도 이루어져 있어 고용량스타틴에 대한 기준이 마련되어 있다.

2003년 STELLAR trial에서는 LDL-cholesterol 수치를 낮추기 위하여 사용되고 있는 스타틴들을 용량 별로 비교한 결과 rosuvastatin 20mg과 atorvastatin 80mg정도에서 baseline LDL-cholesterol 보다 50% 감소 효과를 기대할 수 있는 고용량스타틴 치료인 것으로 나타났다.

2013년 ACC/AHA 가이드라인에서는 동맥경화성 심혈관질환 질환(coronary heart disease, stroke, and peripheral artery disease, all of presumed atherosclerotic origin)의 위험을 낮추기 위하여 혈중콜레스테롤 수치를 낮추기 위한 치료에 대한 권고를 아래와 같이 제시하고 있다. (표1)

2. 고용량 스타틴의 목표치 도달은?

Real world에서는 그렇지가 않은 것으로 드러나고 있다. 실제 임상에서 고용량스타틴을 처방하는 비율이 atorvastatin 80mg가 4%, Rosuvastatin

20mg 25% 정도를 사용하고 있는 것으로 알려지고 있다.

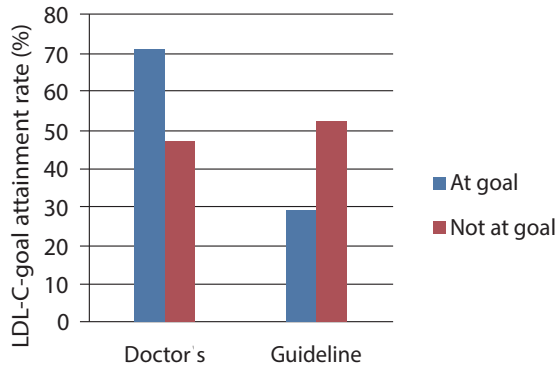
한국에서 당뇨병을 진단 받은 환자들을 대상으로 2010년에 조사한 결과에 따르면 의사가 환자의 LDL-cholesterol 수치가 목표치에 도달했다고 인식하는 정도와 실제로 가이드라인에서 제시한 목표치에 도달한 정도에는 차이를 보였다. (그림1)

3. 고용량 스타틴, 안전성 이슈 여전

스타틴의 안전성 이슈와 관련되어 있다고 할 수 있다. 스타틴 복용의 부작용으로 알려진 간기능 수치 이상, 근육통 발생, 새로운 당뇨병 발병의 가능성이라는 부담감으로 인해 고용량스타틴 처방을 주저하게 된다.

이런 부담감이 LDL-cholesterol 수치를 70mg/dl 미만으로 낮추려는 적극적인 노력을 주저하게 만드는 것으로 작용한다.

이로 인해 필자도 입원 당시에는 고용량스타틴을 사용하다가도 환자가 퇴원 후 외래로 내원하면 특별한 이유 없이 부작용 발생에 대한 심리적 부담으로 중등도 혹은 저용량스타틴으로 변경하여 처방하는 경향이 있게 된다.



The discrepancy between physician's perception of LDL-cholesterol goal attainment and actual results according to the 2008 American Diabetes Association/American College of Cardiology Foundation (ACC) guidelines.

▲ 그림1.

4. 고용량 스타틴의 대안은?

결론부터 언급하자면 저용량 스타틴에 ezetimibe 10mg을 추가한 복합제가 대안이 될 수 있다는 연구 결과들이 지속적으로 보고되고 있으며 최근에는 가이드라인에도 언급되고 있다.

Ezetimibe의 작용기전은 소장에서 콜레스테롤 흡수를 줄이는 효과이며 스타틴은 hepatic cholesterol 합성을 감소시키므로 두 약제의 복합은 서로 다른 기전으로 혈중 LDL-cholesterol 감소 효과를 더 높일 것으로 기대할 수 있다.

고지혈증이 있는 성인 628명 환자들을 대상으로 12주 동안 LDL-cholesterol 50% 이상 감소효과를 살펴본 연구에서는 atorvastatin 10mg에서 80mg 각각의 용량과 여기에 ezetimibe 10mg을 추가한 아토젯(atorvastatin+ezetimibe 10mg)을 비교하였다. 이 연구에서는 아토젯 10mg(atorvastatin 10mg+ezetimibe 10mg)만으로도 LDL-cholesterol 50% 이상 감소 효과를 기대할 수 있는 것으로 보고되었다. (그림2)

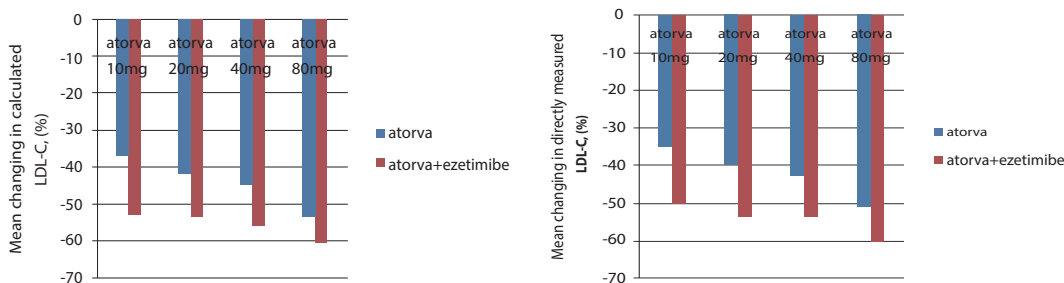
5. 복합제의 안전성은?

여러 연구에서 단일제제 스타틴과 비교하였을 때 복합제제가 안전성에 있어서 통계적으로 유의미한 정도의 차이를 보이지는 않는 것으로 드러났다. 결국 복합제제를 사용하는 것에서 안전성을 염려할 사안은 아니라는 것이다. (표2)

최근 2017년 미국 당뇨병학회의 진료지침은 심뇌혈관질환이 있는 당뇨병 환자들의 경우 LDL-cholesterol 수치를 55mg/dl 미만으로 낮추도록 권고하는 방향으로 가고 있는 상황에서 복합제의 안전성이 확보되지 않는다면 여전히 가이드라인에 따른 권고는 실제 임상과의 차이를 줄일 수가 없게 된다.

그러나 2015년 NEJM에 발표한 연구 결과에서는 ezetimibe를 포함한 복합제제를 사용하여 매우 낮은(<30mg/dl) LDL-cholesterol 수치에 도달하더라도 안전성에 있어서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않는 것으로 드러났다. (표3)

Mean baseline LDL-cholesterol: 182mg/dl for ezetimibe/atorvastatin arms (n=255) and 181mg/dl for atorvastatin arms (n=248)



▲ 그림2.

6. 스타틴과 ezetimibe, 심뇌혈관 예방 효과는?

급성 관상동맥질환 환자에서 simvastatin 40mg+placebo와 simvastatin 40mg+ezetimibe 10mg 복합제제의 심뇌혈관질환 예방

효과를 비교한 결과를 살펴보면, 연구기간 동안 ezetimibe 추가한 그룹의 LDL-cholesterol 수치는 53mg/dl, 대조군은 69mg/dl이었으며 7년 경과 후 대조군에 비해 ezetimibe 추가한 그룹에서 심뇌혈관질환 발병이 7% 더 줄었으며 특히 허혈성뇌졸중 발병은 21% 더 감소한 것으로 발

▼ 표2.

| | Placebo n=60(%) | Ezetimibe 10mg n=66(%) | All atorvastatin n=248(%) | All ezetimibe+atorvastatin n=255(%) |
|--|--------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| All adverse events | 34(57) | 41(63) | 146(59) | 148(58) |
| Treatment-related adverse events | 12(20) | 12(18) | 42(17) | 58(23) |
| Gastrointestinal adverse events | 6(10) | 4(6) | 13(5) | 20(8) |
| Musculoskeletal disorders | 3(5) | 3(5) | 14(6) | 20(8) |
| Discontinuations due to adverse events | 3(5) | 3(5) | 13(5) | 15(6) |
| Liver function tests ≥ 3 upper limit of normal | | | | |
| Alanine aminotransferase | 0 | 0 | 1(<1) | 4(2) |
| Aspartate aminotransferase | 0 | 0 | 1(<1) | 2(<1) |
| Creatine phosphokinase ≥ 10 upper limit of normal | 0 | 0 | 0 | 1(<1) |

| Safety events by achieved LDL-C level at 1month | | | | | |
|---|-----------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|
| Prespecified safety end points | < 30mg/dl n=971(%) | 30-49mg/dl n=4780(%) | 50-69mg/dl n=5540(%) | ≥ 70mg/dl n=4026(%) | P value for trend |
| Adverse event leading to drug discontinuation | 92(9.5) | 451(9.4) | 470(8.5) | 354(8.8) | 0.21 |
| Rhabdomyolysis or myopathy | 0 | 13(0.3) | 9(0.2) | 15(0.4) | 0.81 |
| AST or ALT above 3 times ULN | 21(2.2) | 97(2.0) | 97(1.8) | 84(2.1) | 0.88 |
| Hemorrhagic stroke | 3(0.3) | 41(0.9) | 23(0.4) | 25(0.6) | 0.50 |
| Hospitalization for heart failure | 45(4.6) | 200(4.2) | 189(3.4) | 148(3.7) | 0.06 |
| Noncardiovascular death | 56(5.8) | 244(5.1) | 310(5.6) | 197(4.9) | 0.50 |

▲ 표3.

표되었다.

이 연구 결과는 스타틴에 ezetimibe 추가는 LDL-cholesterol 수치를 더 낮추는 효과와 더불어 심혈관질환의 예후도 향상시키는 것임을 보여 주었다.

이러한 연구 결과들로 인하여 혈중 콜레스테롤 조절에 대한 2013년 가이드라인에서 언급되지 않은 사항이 2016년 가이드라인에서는 추가되어, 스타틴 단독으로 환자 상태에 따른 LDL-cholesterol 수치가 목표치에 도달하지 못한 경우에는 환자 선호도, 약물 상호작용, 약물 부작용 등을 고려하여 ezetimibe 추가할 것을 권고한다고 변경되었다.

것을 용이하게 한다는 것이다.

이제는 뇌혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 조절에 대한 개념이 변화하여 과거의 고용량 스타틴 치료라는 틀에서 벗어나 콜레스테롤을 낮추는 치료라는 개념으로 변화하고 있으며 적극적인 조절의 필요함이 더욱 강조되고 있다.

7. 결론

현재까지 논의를 요약하면 허혈성뇌졸중 예방을 위한 적극적인 LDL-cholesterol 수치의 조절은 반드시 필요하며, ezetimibe/statin 복합제제는 스타틴단독치료에 비하여 추가적인 부작용 없이 가이드라인에서 제시한 목표치에 도달하는