

Drug Safety Report

Statins 안전성 정보와 atorvastatin 이상사례

약학정보원 학술정보센터

개요

스타틴 요법은 이상지질혈증 치료 시 우선 선택약제로 스타틴 중단 시 이점보다는 위험이 더 크므로 환자 복약순응도를 향상시킬 수 있도록 적절한 정보를 제공해야 한다. 스타틴 투여와 관련된 근육 관련 증상에 대해 CK 수치 상승을 동반하거나 CK 수치 상승은 없으나 매일 불편한 근육 증상이 있는 경우 투여 중단을 고려해야 한다. 스타틴으로 인한 신생 당뇨병 위험을 우려한 스타틴 중단은 권고하지 않는다. 대부분의 스타틴계 약물은 CYP450 대사의 기질이 되므로 약물 상호작용에 주의가 요구된다.

키워드

Statins, atorvastatin, 근병증/횡문근융해증, 근육통, 급성체장염, CYP450 관련 약물 상호작용

Statins의 안전성 프로파일

스타틴 요법은 죽상동맥경화성 심혈관질환(Atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 발생을 예방하는데 우선 고려될 만큼 스타틴은 심혈관계 질환 위험을 감소시키는데 효과를 인정 받고 있다. 스타틴의 이점을 고려하여 약사는 스타틴의 안전성에 대한 정확한 정보를 가지고 환자의 복약순응도를 향상시킬 수 있도록 교육과 상담을 제공해야 한다. 또한 스타틴을 복용 중인 환자에서 이상사례가 감지되었을 때 질환의 치료 효과를 유지하면서 안전하게 약물을 복용할 수 있도록 적절한 조치와 상담이 이루어져야 한다. 이와 관련하여 2018년에 미국심장협회(American Heart Association, AHA)에서 스타틴의 안전성과 관련된 포괄적인 정보를 제공한 바 있어서 본 원고에서는 관련 내용 중 일부를 소개하고자 한다.

1. 이상사례

근육통, 근병증(myopathy, CK level > 10xULN), 횡문근 용해증(CK level > 40xULN) 등의 근육 관련 증상은 스타틴과 관련하여 약사가 환자에게 일반적으로 고지하는 대표적인 약물 이상사례(adverse event)에 해당한다. 메타분석 및 여러 RCT 결과에 근거하면 대체로 스타틴 투여군과 위약군 간 근육 증상(muscle symptom) 발생률에 유의미한 차이가 없고, 오히려 스타틴에 대한 환자의 부정적인 인식으로 인한 'nocebo effect' 가능성을 보여주는 근거도 제시된 바 있다. 스타틴과 관련된 근병증은 최대 권장 용량 투여 시 0.1% 미만으로 드물게 발생하며, 횡문근용해증은 그보다 더 낮은 확률로 약 0.01%에서 발생한다. 이러한 반응은 용량 의존적이므로 일상적으로 복용하는 더 적은 용량에서는 위험이 더 감소한다. 환자가 호소하는 근육 관련 증상은 스타틴을 중단하게 하는 일반적인 원인으로 작용하며 장기간 복약순응도를 저해하는 요인이다.

환자가 근육 증상을 호소하는 경우에는 근병증이나 횡문근용해증 여부를 확인하기 위해 CK 수치를 측정하거나, 근육 증상을 야기할 수 있는 다른 원인(예. 갑상선기능저하증, 강도 높은 운동, 비타민 D 결핍, 약물 이상반응 등)이 있는지를 파악해야 한다. 대부분의 일반적인 근육 증상으로 통증, 뻣뻣함, 경련, 위약감이나 피로감 등을 호소하며, 이러한 증상은 보통 스타틴 투여 후 금방 나타난다.

반면 근병증(myopathy)은 스타틴 투여를 시작하거나 용량을 높인 경우 또는 상호작용 유발 약물을 사용한 경우 등에서 약물을 투여한 후 수개월 내에 나타난다. 이때 증상은 고관절의 굴곡근 부위, 가슴 상부, 어깨 등 근위부를 중심으로 양측성으로 분포하는 특징을 가진다. 비특이적인 요통도 스타틴으로 인한 근병증의 증상일 수 있다.

근병증/횡문근용해증은 보통 약물 중단과 함께 가역적으로 회복된다. 일부 연구에서 근병증이나 횡문근 용해증 위험이 젊은 성인에 비해 노인 환자에서 약 2배가량으로 보고되었으나 이는 드물고 현재까지는 노인에서 스타틴 사용 이득이 젊은 성인과 비교하여 큰 차이가 없는 것으로 생각된다.

스타틴 유발 신생 당뇨(New-Onset Diabetes mellitus, NOD)에 대해서는, 당뇨병의 발생위험 증가를 우려하여 스타틴 요법을 중단해서는 안 된다고 권고하고 있다. 아시아인을 대상으로 한 연구결과와 메타분석 자료에서도 스타틴으로 인하여 발생하는 당뇨병 발생의 위험도 보다 심혈관질환의 예방으로 얻는 이득이 더 크다고 알려져 있다. 당뇨 위험이 있는 고강도 스타틴 요법 환자에서는 생활습관 개선(체중 감

량, 운동습관)과 주기적인 검진을 통한 당뇨병의 적극적인 예방이 필요하다.

스타틴으로 인한 심각한 간독성 위험은 약 0.001%로 드물게 보고되어 있다. 그 외 스타틴과 인지기능 장애, 수면 장애, 알츠하이머병, 파킨슨병, 건염, 암, 백내장, 말초 신경병증, 발기부전 사이의 인과관계에 대해서는 설득력 있는 증거가 알려진 바 없다.

2. 약물간 상호작용

모든 스타틴은 간초회-통과 대사(liver first-pass metabolism)과정을 거치며, 대체로 생체이용률(bioavailability)이 낮다. 로바스타틴과 심바스타틴은 광범위한 간초회-통과 대사를 거쳐서 생체이용률이 5%로 특히 낮고, 피타바스타틴이 50% 정도이다. 스타틴은 간에 작용하여 간세포 내 콜레스테롤을 고갈시키고 간세포 표면의 LDL 수용체 발현을 유발하여 혈중 LDL-C, apolipoprotein B, VLD 콜레스테롤의 수치를 낮춘다. 그러므로 원칙적으로는 낮은 생체이용률이 전신 순환에서의 불필요한 HMG CoA reductase 억제 효과를 감소시키는 데 도움이 되는 셈이다.

스타틴은 광범위한 간초회-통과 대사로 인하여 낮은 생체이용률을 가질수록 약물상호작용에 더 취약한 경향을 보인다. 스타틴은 CYP450과 glucuronidation을 통한 대사과정을 거친다. 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴은 CYP3A4 substrate이며, 플루바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴은 CYP2C9 substrate이다. 프라바스타틴은 유일하게 CYP를 경유하지 않고 대사된다.

또한, 모든 스타틴은 OATP1B1나 OATP1B3의 기질이다. OATP1B와 OATP1B3은 주로 대사 및 제거를 위해 문맥 순환(portal circulation)에서 간세포로 약물을 수송하는 역할을 한다.

표 1. Main pharmacokinetic parameters of statins

Statin	Lova	Simva	Atorva	Prava	Fluva	Rosuva	Pitava
Dose range, mg	10~80	5~40	10~80	20~80	20~80	5~40	1~4
Half-time, h	2	2	14	2	3	19	12
Bioavailability, %	5	5	15	15	25	20	50
Lactone prodrug	Yes	Yes	No	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No

CYP2C9 substrate	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
OATP1B1 substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
OATP1B3 substrate	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes

(CYP2C9, cytochrome P450 2C9; CYP3A4, cytochrome P450 3A4; OATP1B1, organic anion transporting polypeptide 1B1; OATP1B3, organic anion transporting polypeptide 1B3.)

젬피브로질은 단독 투여 시에도 근육증/횡문근융해증을 유발할 수 있지만, OATP1B1 억제제로 작용하여 몇몇 스타틴과 활성대사체의 혈장 농도를 증가시킨다. 스타틴의 glucuronidation을 억제한다고도 보고되어 있다. 그런 이유로 젬피브로질은 스타틴과 병용을 피해야 한다. 반면, 페노피브레이트는 단독 또는 스타틴 병용 시 근육증/횡문근융해증을 일으킬 가능성이 적고, 스타틴과 임상적으로 중요한 상호작용도 갖지 않는다. 다만, 허가사항에는 fibrates 전체에 대해 스타틴과 병용 시 근육 증상의 위험성을 기재하고 있다.

와파린의 경우, 기전은 명확하지 않으나 심바스타틴, 로바스타틴, 로수바스타틴과 병용 시 와파린의 항응고효과가 다소 증가하므로 주의가 필요하다.

사례연구 (1) Atorvastatin과 급성 췌장염

약물 유도성 췌장염은 급성 췌장염 중 1.4~2%를 차지하는 것으로 알려져 있는데 이는 과소 측정된 것이라는 견해가 있다. 이와 관련하여 스타틴 유발성 급성 췌장염 보고 건도 증가하고 있다. 스타틴 유발성 췌장염은 대부분 복용 후 수개월 혹은 수년이 지난 후 발생하였으나, 스타틴 복용 누적량과는 관계가 없고 대체로 경증이며 심각하거나 생명을 위협하는 경우는 매우 드물다고 알려져 있다. 스타틴 유발 급성 췌장염의 발생 기전은 명확하게 밝혀진 바가 없으나, 스타틴 약물과 다른 약물간 상호작용으로 인한 사례로 lovastatin-erythromycin 상호작용에 의한 급성 췌장염을 포함한 다기관 독성, lovastatin-gemfibrozil 상호작용에 의한 횡문근융해증을 동반한 급성 췌장염, simvastatin-fenofibrate 상호작용에 의한 급성 췌장염 발생 사례가 문헌에 보고된 바 있다. 이들 모두 스타틴이 CYP450에 의해 대사되는 것을 다른 약물이 저해하여 발생한 것으로 보고 있다. 스타틴 중 유일하게 CYP450에 의해 대사되지 않는

pravastatin 복용 시 우수한 내약성을 보인 환자가 atorvastatin으로 변경 후 약물 유발성 췌장염을 보고한 사례도 있었다.

다음은 2020년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

65세 남성이 혈압 및 혈중 콜레스테롤 조절을 위해 atorvastatin 10 mg, olmesartan medoxomil 20 mg, choline alfoscerate 400 mg을 1년 이상 복용하고 있던 중 **상세 불명의 심한 흉통과 복통**으로 응급실에 내원하였다. 검사 후 급성 췌장염 진단을 받았으며 치료 후 회복하였다.

이 사례에서 약물과 이상사례간 인과성은 a. 약물투여와 이상사례 발생의 선후관계가 있고(+3), b. 감량 또는 중단하지 않았으며(0), c. 약물에 의한 이상사례 과거력에 대한 정보가 없고(0), d. 병용약물 단독으로 이상사례 설명이 불가하며(+2), e. 비약물 요인에 대한 정보가 없고(0), f. 허가사항에 반영되어 있으므로(+3) 한국형 인과성 평가 알고리즘(ver. 2)으로 '가능성 높음(상당히 확실함, portable)'으로 평가되었다.

의심되는 약물은 atorvastatin으로, 아토르바스타틴의 임상시험에서 모든 반응이 인과관계가 있는 것은 아니지만 이상반응으로 구토, 복부 이상, 간염, 췌장염, 담즙울체, 담즙울체성 황달, 간기능 검사치 이상(혈청 ALT 수치 상승), 위장염, 장염이 추가로 보고된 바 있다. 또한, 허가사항에는 간·담도계 이상반응으로 때때로 간염, 드물게 담즙정체, 매우 드물게 간부전이 나타날 수 있으며, 소화기계 이상반응으로 때때로 췌장염이 나타날 수 있음이 반영되어 있다. [가능성 높음]

사례연구 (2) Atorvastatin과 근육통

국내 이상지질혈증 환자 중 고혈압을 동반하여 혈압강화제를 사용하는 환자의 비율은 40.6%에 이른다. 스타틴은 이상지질혈증 치료에 일차 선택 약제로서 90% 이상의 환자에서 사용되는 약물로 거의 대부분 cytochrome 450 대사를 거치므로 다른 고혈압 제제와의 약물 상호작용에도 주의를 기울여야 한다. 일례로, 칼슘채널차단제는 CYP3A4의 억제제이자 기질로서 CYP3A4의 기질이 되는 일부 스타틴의 대사를 저해하여 스타틴 혈중농도를 증가시켜 이상반응 위험이 커질 수 있다. 이런 경우에는 CYP3A4 비대사성 스

타틴인 fluvastatin, rosuvastatin, pitavastatin 사용을 고려할 수 있다.

다음은 2021년 대한약사회 지역의약품안전센터에 실제 보고된 이상사례이다.

증가성 협심증이 있는 73세 여성이 이상지질혈증 및 심혈관계 질환 치료를 위해 atorvastatin 20 mg, diltiazem 90 mg, clopidogrel 75 mg, aspirin 100 mg, trimetazidine 35 mg을 복용하였다. 약 30일 후 환자는 **고관절 부위의 통증과 허벅지의 심한 근육통과 함께 걷지 못할 정도의 통증을** 호소하였다. Atorvastatin 복용을 중지하고 환자는 후유증 없이 회복하였다.

해당 사례는 a. 약물투여와 이상사례 발생 간 시간적 연관성이 있고, b. 질병이나 다른 약물에 의한 것으로 보이지 않으며, c. 약물 중단 또는 감량 시 증상이 호전되는 임상적 변화가 있었고 d. 재투여 시 임상 반응에 대한 정보는 없으므로 약물과 이상사례간 인과성이 WHO-UMC 평가 기준으로 '상당히 확실함 (probable)'으로 평가되었다.

이상사례 발생과 관련하여 의심되는 약물은 atorvastatin이다. Atorvastatin은 CYP3A4의 기질이며 diltiazem은 CYP3A4의 억제제이자 기질로 작용하므로, 병용 시 diltiazem이 atorvastatin의 대사를 저해하여 이상반응이 악화될 수 있다.

Atorvastatin은 자주($\geq 1/100$, $< 1/10$) 근육통, 관절통, 사지통, 근·골격계 통증, 근육경련, 관절종창, 등통증 등이 나타날 수 있다. [상당히 확실함] 그러므로 치료 중에 권태감, 열을 동반한 근육 통증, 압통 또는 근육 약화, 원인을 알 수 없는 근육 통증, 위약감, 전신 피로감 등이 관찰되면 즉시 보고해야 한다. 이런 증상이 나타나면 CK (creatinine kinase) 수치를 측정을 고려하고, 정상 상한치의 5배를 초과하면 치료를 중단해야 한다. 정상 상한치의 5배 이하라도 증상이 불편하다면 치료 중단을 고려하고, 증상이 해소되고 CK 수치도 정상으로 돌아오면 재투여 또는 다른 스타틴 사용을 고려한다.

그 외 diltiazem과 clopidogrel도 단독으로 근골격계 부작용이 나타날 수 있다. Diltiazem은 근골격계 부작용으로 관절통, 점액낭염, 골격통이 나타날 수 있다. [가능함] Clopidogrel은 국내 시판 후 조사 결과 관절통, 근육통, 요통, 관절증이 보고되었다. [가능함]

약사 Point

- 환자가 호소하는 근육 관련 증상은 복약순응도를 저해하는 요인이다. 환자가 근육 증상을 호소하면 CK 수치를 측정하거나, 다른 원인의 여부를 파악한다.
- 스타틴 유발 신생당뇨를 우려하여 스타틴 사용을 중지하는 것은 이점보다 위험이 크므로, 생활습관 개선과 주기적인 검진을 통한 적극적인 예방이 필요하다.
- Gemfibrozil은 스타틴과의 약물 상호작용으로 근병증 발생위험을 증가시키므로 병용을 피해야 한다.
- Atorvastatin 관련 근육통[상당히 확실함], 급성 췌장염[가능성 높음] 이상사례 등이 보고되어 있다.

참고문헌

1. NEWMAN, Connie B., et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2019, 39.2: e38-e81. COLLINS, Rory, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. The Lancet, 2016, 388.10059: 2532-2561.
2. 이상지질혈증 치료지침 제4판, 한국지질동맥경화학회 진료지침 위원회, 2018
3. 환자안전약품관리본부. <https://www.safepharm.or.kr/main.do>
4. 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유, 아토르바스타틴 복용 후 급성 췌장염 이상사례 발생, https://www.safepharm.or.kr/archive_example_detail.do?category=450&seq=106&curPage=1&title=all&search=%EC%95%84%ED%86%A0%EB%A5%B4%EB%B0%94%EC%8A%A4%ED%83%80%ED%8B%B4
5. 대한약사회 지역의약품안전센터 이상사례 공유, 아토르바스타틴, 딜티아젬 복용 후 근육통 이상사례 발생 https://www.safepharm.or.kr/archive_example_detail.do?category=450&seq=199&curPage=1&title=all&search=
6. Lexicomp : <https://online.lexi.com/>