

약물관련 이슈

스타틴 이야기(1)

저자 최혁재
경희의료원 예제팀장
약학정보원 학술자문위원

개요

지질이상증의 치료약으로 널리 사용되고 있는 스타틴계 약물은 콜레스테롤 합성을 저해하여 수치를 낮추는 작용을 한다. 또한, 스타틴계 약물들은 워낙 많은 환자들에게 사용되면서 간독성, 근육통증 및 당뇨병 유발 등의 부작용도 많이 밝혀져 있다. 특히 스타틴처럼 다용도로 사용되는 약물일수록 부작용에 대해서 인지도가 높아지는 반사효과로서 실제 부작용 발현에 대해서도 과도하게 알려진 사례도 있음이 밝혀지고 있고, 약물역학적인 연구를 통해서 스타틴의 새로운 효용성에 대해서 밝혀지기도 한다. 이 글에서는 스타틴을 이용한 약물요법의 최적화를 위해 스타틴계 약물의 부작용 연구의 실제와 기존 효과 외의 새로운 효용성 등에 관해서 알아보기로 한다.

키워드

스타틴, 콜레스테롤 합성 저해, 간독성, 근육통증, 당뇨병, 신부전

1. 스타틴계 약물의 효과

(1) 혈중 콜레스테롤 수치의 의미

콜레스테롤에 대한 대중의 인식은 다분히 부정적인 이미지가 강하다. 혈중 총콜레스테롤의 대략 65~75%를 차지하는 저밀도 지질단백질(LDL, Low density lipoprotein)이 말초 조직에 콜레스테롤을 옮겨주는 작용을 하고, 혈중 LDL의 상승은 죽상 동맥경화증으로 이어져 결국 심혈관 질환을 일으키는 주요 원인으로 알려져 있기 때문이다. 반면에 고밀도 지질단백질(HDL, High density lipoprotein)은 콜레스테롤을 조직에서 간으로 이동시켜 담즙산으로 전환하여 배출할 수 있게 함으로써, 조직 내의 과다한 콜레스테롤 축적을 막을 수 있게 하는 좋은 콜레스테롤로 알려져 있지만, 아무래도 콜레스테롤의 이미지는 LDL이 먼저 떠오르게 마련이기 때문이다. 하지만 콜레스테롤은 비타민 D, 성호르몬, 부신피질호르몬 등의 스테로이드 물질의 전구체로서 우리 몸에 꼭 필요한 물질일 뿐만 아니라 세포막에서 막의 안정화와 유연성을 유지해주는 중요한 기능을 한다. 혈중 LDL이 높으면 그만큼 심혈관질환의 발병율도 상승하지만, 콜레스테롤을 많이 먹는다고 바로 혈중 콜레스테롤이 증가하지는 않는다. 오히려 체내에서 합성하는 양이 줄어든다. 우리 몸에 필요한 콜레스테롤의 20%만 음식을 통하여 보충이 되는 것이고, 나머지는 간에서 합성이 되기 때문이다. 그러므로 반대로 식사로부터 얻어지는 양이 적으면 간장에서의 생산량이 늘어나서 부족분을 보충하는 네거티브 피드백 컨트롤을 가지는 중요한 성분이다. 그러므로 LDL과 HDL 모두가 콜레스테롤 운반의 역할을 해주기 때문에 가장 이상적인 것은 어느 한쪽만 비정상적으로 높거나 낮아지기보다 두 가지가 이상적인 비율을 유지하는 것이며, HDL이 LDL의

1/3정도의 수치를 유지해주는 것이 유리하다.

(2) 스타틴계 약물의 효과와 종류

그러나 혈중 콜레스테롤, 그중에서도 LDL이 음식조절이나 기타의 방법으로 조절할 수 없을 정도로 증가하면 어쩔 수 없이 콜레스테롤 합성을 억제하는 방법을 사용해야 하고, 이때 사용하는 약물이 바로 스타틴계 약물인 것이다. 스타틴은 콜레스테롤 합성에서 가장 중요한 HMG-CoA reductase를 억제하며, 이 효소가 억제되면 간세포 내에서 담즙산의 합성에 필요한 콜레스테롤이 저하되므로 이에 대한 보상작용으로 간세포 표면에 LDL에 대한 수용체수가 증가되어 혈중 내 콜레스테롤이 간세포내로 유입되는 속도가 증가하면서 혈중 콜레스테롤이 감소하게 된다.

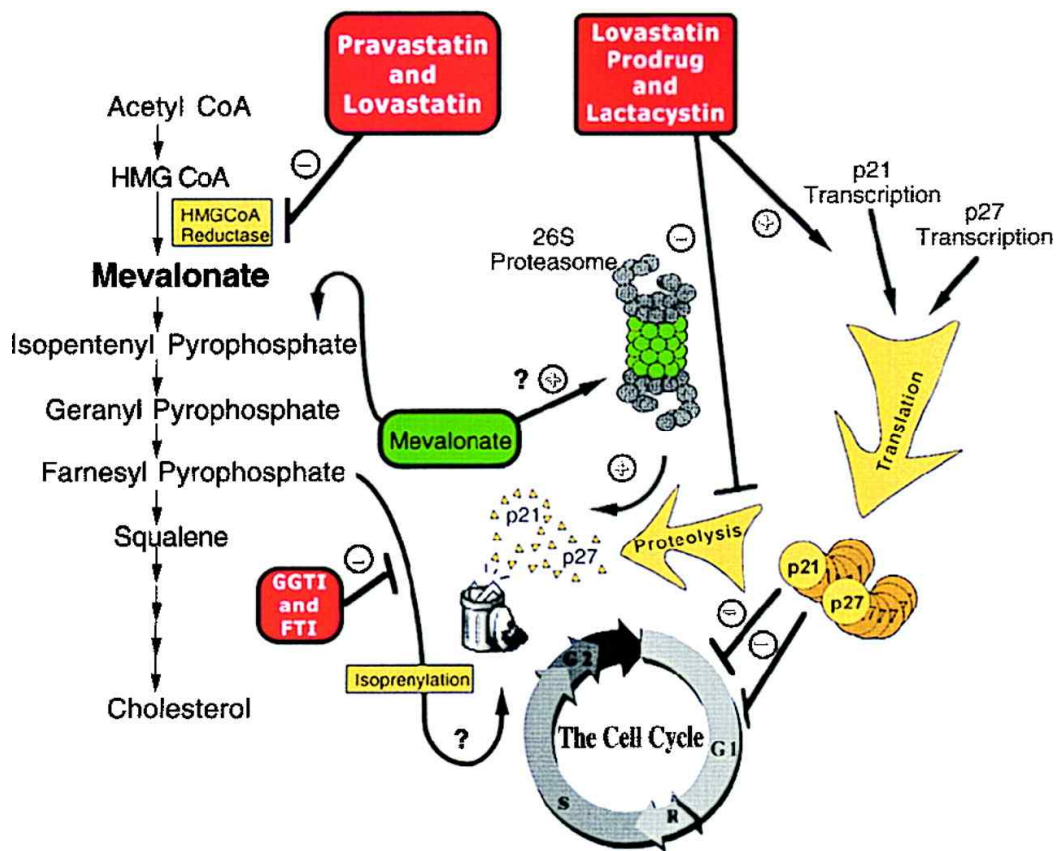


Fig. 1 콜레스테롤의 합성 경로와 HMG-CoA reductase inhibitor의 작용기전
(출처 : 위키피디아)

특히 스타틴의 탁월한 효과는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자나 신질환으로 인해 고지혈증을 앓는 환자에서도 우수한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있으며, 고용량의 스타틴은 중성지방치도 낮출 수 있고, 뇌졸중과 심장마비의 발병률을 낮추는데도 효과적인 것으로 밝혀져 있다. 스타틴 복용 시 대개 LDL은 20~50% 정도, 중성지방은 20~35% 정도 감소하고, HDL은 5~15% 정도 상승하는 것으로 알려져 있다.

스타틴계 약물의 복용은 간에서 콜레스테롤이 가장 왕성하게 만들어지는 시간이 저녁이므로 1일 1회 복용 시, 저녁 식후나 취침 전에 복용하도록 하는 것이 보통이나 최근 제품들의 경우에는 지속시간이 길기 때문에 상시 복용해도 약효를 유지할 수 있는 제품들이 많다. Table 1 에서 보는 것처럼, 실제 임상에서 처방될 시,

약효에 따라 일반적인 스타틴(standard statin)과 고강도 스타틴(strong statin)의 두 가지로 분류되므로 환자의 증세에 따라 처방된다. 최근 스코틀랜드 던디대학의 Maheshwar Pauriah 교수팀이 HEART 2월 19일자에 발표한 연구결과에 따르면, 심근경색 병력자 9,579명을 대상으로 평균 3.2년간 추적 관찰한 결과 아트로바스타틴(atrovastatin)이나 로수바스타틴(rosuvastatin)등의 고강도 스타틴 사용이 심바스타틴(simvastatin) 단일 요법보다 사망률을 28% 가량 낮춰준 것으로 나타났다.

Table 1. 스타틴의 종류(출처 : 드럭인포)

분류	성분명	제품명의 예
Standard statin	Pravastatin sodium	씨제이메바로친, 스타프라정, 프라스탄정
	Simvastatin	심바틴정, 콜레스논정, 유한심바스타틴, 심바스트정
	Fluvastatin sodium	레스콜캡셀, 자이렙캡셀
Strong statin	Atrovastatin calcium	리피논정, 리피토정, 리피스톱정, 리피로우정
	Pitavastatin calcium	리바로정
	Rosuvastatin calcium	크레스토정, 크로우정, 수바스트정
Combination	Amlodipine besylate + Atrovastatin calcium hydrate	카듀엣

2. 스타틴계 약물의 부작용

그러나 스타틴은 2013년 12월 한 달간의 조제 액만도 644억 원에 달했으며 전년 동월 대비 9.5%의 증가 추세를 보인 강력한 치료제로 사용되고 있지만, 부작용도 그만큼 알려져 있어 사용에 신중을 기해야 된다는 보고가 많다.

(1) 간독성의 발현

가장 흔한 부작용으로는 소화기계 증상으로 간독성을 들 수 있다. 가장 심한 부작용으로 스타틴 자체의 복용을 중단하게 만들기도 하는데, 투약을 중단하면 서서히 호전되는 편이다. 특히 약용량과 비례하는 면이 있어 로바스타틴(lovastatin)의 경우, 용량이 20mg에서 80mg까지 증가하면 간독성의 확률이 무려 15배나 증가하기도 한다.(약물치료학, 2009)

(2) 근육통증의 발생

또 다른 흔한 부작용으로 근육통을 들 수 있다. 큰 불편함을 못 느끼는 경우도 많지만, 장기간 복용 시 계단 오르기도 힘들 정도의 통증을 일으킬 수도 있다. 근섬유의 감소로 종아리나 손, 발에 쥐가 나고 굳는 현상이 발생하기도 한다. 실제로 스타틴 사용이 군대 내 건강관리시스템에서 근골격계 상태에 미치는 영향에 대해서 평가한 연구는 90일 이상 처방을 받은 군과 받지 않은 군을 비교하였고, 모든 근골격계 질환, 관절통 및 관련 질환, 부상 관련 질환(탈구, 염좌 등), 약물 관련 근골격계 통증 등 다양한 부

문에 있어서 후향적 코호트 연구를 실시하였다. 총 46,249명의 환자가 대상이 되었고 스타틴 사용군에서 근골격계 상태의 악화, 관절통, 부상 및 통증이 더 흔한 것으로 나타남으로써 이러한 부작용에 대한 검증적 연구결과가 되었다.(Mansi *et al.*, 2013) 이 원인에 대해서는 근육의 에너지 생산을 돕는 코엔자임 Q10의 합성을 줄이고 근육 독성을 유발하는 물질을 증가시키기 때문이라고 의학계에서는 추정하고 있으며, 아직 확실한 원인은 밝혀지지 않았다.(약물치료학, 2009)

최근 웨스턴 온타리오의대 Tisha R. Joy 교수팀은 *Annals of Internal Medicine*에 발표한 연구결과에서 스타틴 복용으로 인해 근육통을 호소하여 약물치료를 중단했던 환자들에게 3주 후, 스타틴 투여를 다시 시도했을 때, 근육통이 재발하지 않았다는 연구결과를 발표하기도 했다. 약물치료 중단시점으로부터 3주간의 워시아웃(washout) 기간을 거쳐 치료가 재개되었고, 원래의 스타틴 종류와 용량은 유지하였는데, LDL 저하효과는 충분히 나타내면서도 통증 발생을 유의하게 증가시키지 않은 것이다. 물론 환자수가 8명으로 적은 편이고, 장기간 복용을 중단한 환자에게 그대로 적용시키기는 무리한 결과라고 해도 근육통으로 인해 스타틴 치료를 중단한 환자들에게 재시도의 계기를 마련했다는 의의가 있다는 것이었다.(쿠키뉴스, 2014)

(3) 고혈당유발의 위험

뿐만 아니라 스타틴의 빈번한 부작용의 하나로 혈당 상승으로 인해 당뇨병을 유발 시킬 수 있는 위험이 있다. 미국 *LANCET*지에 발표된 JUPITER 연구는 당뇨병력이 없던 환자들 91,140명을 두 그룹으로 나누어 각각 스타틴과 위약을 투여한 결과, 스타틴 복용군에서 9% 가량 당뇨병 환자들이 유의하게 발생하는 것이 보고되었고, 이에 따라 미국 FDA는 2012년 모든 스타틴 계열 약물에 당뇨 발생의 위험을 고지하는 라벨을 추가하면서 국내에서도 안전성 서한을 통해 고지된 바 있다.(메디컬투데이, 2014)

(4) 고효능 스타틴 사용에서 중대한 신부전의 발생 위험

그 외에도 대만국가보험 청구 자료를 이용하여 2001년 1월부터 만 8년 동안의 데이터를 분석한 결과 아토르바스타틴, 로수바스타틴 등의 고효능 스타틴 사용자에게서 로바스타틴, 심바스타틴 등의 저효능 스타틴 사용자보다 중대한 신부전의 발생 위험이 13%나 유의미하게 증가하는 것으로 나타났다. 콕스비례위험모델(Cox's proportional hazard model)¹⁾을 이용하여 고효능 스타틴 사용자 26,007명, 저효능 스타틴 사용자 42,249명을 대상으로 중대한 신부전 발생률 비를 산출한 결과 나타난 결과였다. 따라서 고효능 스타틴을 사용할 경우에는 신부전 발생의 위험에 대해서도 각별한 주의를 기울여야 하는 것이다.(Chung *et al.*, 2013)

다음 호에서는 스타틴계 약물의 부작용에 대해서 좀 더 심화된 연구결과와 새롭게 밝혀진 효능 등에 대해서 알아보기로 한다.

1) 환자의 발병연령, 성별, 질병의 중증도, 치료방법 등은 환자에 생존율에 영향을 미치게 되므로 보정이 필요하게 된다. 소위 이러한 '예후인자'들에 대하여 다변량분석방법을 적용하여 각각의 인자들이 위험률에 미치는 영향을 보정한다.

약사 Point

1. 혈중 콜레스테롤의 수치는 LDL과 HDL의 비율이 적절히 조절되어야 하며, 가급적 비약물요법을 사용하는 것이 바람직하고, 식이조절 등의 방법으로 혈중 LDL의 수치를 조절할 수 없을 때에만 사용하는 것이 스타틴계 약물의 역할이다.
2. 스타틴의 대표적 부작용인 간독성, 근육통증, 당뇨위험도 발생 등에 대해서는 개인별로 면밀한 관찰이 필요하며 중대한 신부전의 발생에 대해서도 주의가 필요하다.

■ 참고문헌 ■

- 1) 생활속의 생명과학 제3판(김재근 외 4인, 바이오사이언스, 2011)
- 2) 약물치료학 제2개정(한국임상약학회, 신일북스, 2009)
- 3) 당신이 몰랐던 식품의 비밀 33가지(최낙언, 경향미디어, 2012)
- 4) 쿠키뉴스,
<http://news.kukinews.com/article/view.asp?page=1&gCode=cul&arcid=0008098110&cp=nv>
- 5) 매일신문, http://www.imaeil.com/sub_news/sub_news_view.php?news_id=12253&yy=2014
- 6) Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM., Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies and injuries, JAMA Intern Med., 2013, 173(14):1-10
- 7) 메디컬투데이, <http://www.mdtoday.co.kr/mdtoday/index.html?no=235278>
- 8) 쿠키뉴스,
<http://news.kukinews.com/article/view.asp?page=1&gCode=cul&arcid=0008102237&cp=nv>
- 9) Chung YH, Lee YC, Chang CH, Lin MS, Lin JW, Lai MS., Statins of high versus low cholesterol-lowering efficacy and the development of severe renal failure, Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2013, Epub ahead of print
- 10) 약물역학(대한약물역학위해관리학회, 서울대학교 출판문화원, 2011)