

약제팀

Q&A

Q 스타틴 (Statin, HMG-CoA 환원효소 억제제) 약물간 차이를 알려주세요.

A

현재 이상지질혈증의 약물치료로 가장 널리 사용되고 있는 스타틴은 콜레스테롤 합성 속도조절 단계에서 작용하는 HMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간에서의 콜레스테롤 합성을 줄입니다. 그 결과 세포의 콜레스테롤 항상성을 유지하기 위해 LDL 수용체가 늘어나고 콜레스테릴 에스테르 형성은 줄어들어 혈중LDL 콜레스테롤이 더 제거되고 간에서 VLDL 생산이 줄며 이에 따라 LDL도 줄어듭니다. 또한 콜레스테롤 합성을 차단할 뿐 아니라, 중요한 생물학적 효과가 있는 지질 중간산물(lipid intermediate) 합성도 방해하며 혈관 내피세포의 기능을 개선시킵니다.

(1) 스타틴의 종류

lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin의 7개 스타틴이 현재 사용되고 있습니다. 스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양합니다.

(2) 지질지표에 대한 효과

스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중LDL 콜레스테롤 수치는 6~7% 추가로 내려갑니다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서VLDL 콜레스테롤 분비를 억제하기 때문에 중성지방이22~45% 낮아집니다. HDL 콜레스테롤은 약간 (5~10%) 상승하게 됩니다. 한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 일부 연구 결과를 보면 외국자료에 비해 한국인의 경우, 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었습니다.

<표1. 스타틴 제제들의 동일 용량에서의 지질 개선 효과 비교>

단위 mg

Pitava-	Rosuva-	Atorva-	Simva-	Lova-	Prava-	Fluva-	Total	LDL-	HI
---------	---------	---------	--------	-------	--------	--------	-------	------	----

statin	statin	statin	statin	statin	statin	statin		C	
1	-	-	10	20	20	40	-22%	-27%	4~
2	5	10	20	40	40	80	-27%	-34%	4~
4	10	20	40	80	80	-	-32%	-41%	4~
-	20	40	80	-	-	-	-37%	-48%	4~
-	40	80	-	-	-	-	-42%	-55%	4~

(3) 대사 특성

스타틴 중에서 pravastatin은 sulfation에 의해 대사되기에 약물 상호작용의 위험도가 가장 낮습니다. 또한 fluvastatin은 Cytochrome P450효소의 2C9아형에 의해 대사되고, lovastatin, simvastatin, atorvastatin은 Cytochrome P450효소의 3A4아형에 의해 대사되기에 약물상호작용에 관심을 가질 필요가 있습니다. rosuvastatin이나 pitavastatin의 경우 Cytochrome P450효소의 여러 아형에 의해 대사되어 경로가 다양하며, glucuronidation에 의해 대사되는 경로도 존재하여 pravastatin과 함께 약물 상호작용 위험성이 상대적으로 적은 스타틴에 속하게 됩니다.

(4) 용법

콜레스테롤이 주로 밤에 간에서 합성되므로 자기 전 투약하며, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin과 같이 반감기가 긴 일부 약제는 아침에 투여하기도 합니다. Lovastatin은 식사와 같이 복용하면 흡수가 향진되고 혈중농도가 증가합니다.

<표2. 원내 단일제제>

성분명	용법	반감기	CYP450 대사경로	상품명	구분
Pitavastatin	Anytime	12hrs	Glucuronidation, Limited 2C9, 2C8	LIVALO 1MG(중외)	원외
				LIVALO 2, 4MG(중외)	원내외
				PITAVAS 2, 4MG(초당)	원외
				CRESTOR 5, 10, 20MG(아스트라제네카)	원내외

Rosuvastatin	Anytime	19hrs	Limited 2C9	NEUSTATIN R 5, 10, 20MG(삼진)	원 내 외
				ROVETIN 5, 10MG(일동)	원 외
				VIVACOR 5, 10, 20MG(CJ)	원 외
Atorvastatin	Anytime	15~30hrs	3A4	ATORVA 10, 20MG(유한)	원 외
				LIPINON 10MG(동아)	원 내 외
				LIPINON 20MG(동아)	원 외
				LIPITOR 10, 20, 40, 80MG(화이자)	원 내 외
				LIPISTOP 10MG(일동)	원 외
				LIPISTOP 20, 40MG(일동)	원 내 외
Simvastatin	자기 전 복용	2~3hrs	3A4, 3A5	CHOLESNONE 20, 40MG(동아)	원 외
				SIMVAST CR 20MG(한미)	원 내 외
				SIMVASTAR 20, 40MG(CJ)	원 내 외
Lovastatin	저녁 <u>식사</u> 와 함께 복용	2.9hrs	3A4	-	-
Pravastatin	자기 전 복용	1.3~2.8hrs	-	MEVALOTIN 10, 20, 40MG(CJ)	원 내 외
				PRASTAN 10, 20MG(영진)	원 외
Fluvastatin	자기 전 복용	0.5~2.3hrs	2C9	LESCOL XL 80MG(노바티스)	원 외

(5) 안전성

스타틴은 일반적으로 내약성이 좋은 편이나, 간독성, 근육병증, 급성 신부전, 백내장 등의 이상반응이 나타날 수 있습니다. 이는 약제의 용량, 사용기간, 동반 질환, 동반 약제, 약의 종류와 관련 있다고 알려져 있으며 대개 일과성인 경우가 많아 약을 중단할 경우 원래 상태로 회복됩니다. 스타틴 종류에 따른 의미 있는 부작용들은 다음과 같습니다.

<표3. 스타틴 종류에 따른adjusted hazard ratio (95% CI)>

	구분	No statin	Simvastatin	Atorvastatin
moderate or serious myopathy	여자	1.00	3.03 (2.35-3.91)	2.90 (2.09-4.01)
	남자	1.00	6.14 (5.09-7.40)	6.68 (5.32-8.39)
acute renal failure	여자	1.00	1.50 (1.23-1.83)	1.57 (1.22-2.03)
	남자	1.00	1.61 (1.37-1.90)	1.63 (1.31-2.02)
cataract	여자	1.00	1.30 (1.25-1.36)	1.30 (1.22-1.37)
	남자	1.00	1.31 (1.25-1.38)	1.32 (1.24-1.41)
moderate or serious liver dysfunction	여자	1.00	1.52 (1.38-1.66)	1.53 (1.35-1.73)
	남자	1.00	1.54 (1.41-1.68)	1.56 (1.39-1.74)

또한 콜레스테롤 및 콜레스테롤 합성물질은 호르몬이나 세포막 생성 등 태아의 발달에 필수적인 성분이므로 가임여성이 스타틴을 투여할 경우 임신 여부를 정기적으로 확인해야 합니다. 만약 임신을 계획중이거나, 임신이 확인된 여성은 스타틴 복용을 신속히 중단해야 합니다. 임신으로 인해 스타틴 투여를 중지해도 고지혈증의 장기 치료 결과에 영향을 주지 않습니다.

Reference

- 스타틴 임상연구의 근거(Evidence in Statin clinical trials)
- Up to date
- 2015 이상지질혈증 치료지침
- 한국의약품안전관리원