

Statin+Ezetimibe (IMPROVE-IT)

김상현

서울대학교 의과대학 보라매병원 순환기내과

2015년에 출판된 IMPROVE-IT(IMProved Reduction of Outcomes: VYTORIN Efficacy International Trial) 결과는 급성관상동맥증후군 (acute coronary syndrome) 치료에 있어서, 스타틴 치료에 에제티미브라는 비스타틴 치료를 추가하는 병용요법의 가치를 명확하게 입증한 최초의 임상연구이다. 이를 통해 이차예방에 있어 저밀도지단백 콜레스테롤 (LDL-C) 치료의 기준을 더욱 강화하고 치료제 선택의 범위를 넓히는 계기가 되었다.

IMPROVE-IT 연구는 급성관상동맥증후군 환자 중에서 LDL-C 수치가 50~125mg/dL (약물 치료 중인 경우에는 50~100mg/dL)인 환자 18,144명을 등록하여 9년 동안 진행되었다. 심바스타틴 40 (~80) mg단일복용 환자군과 심바스타틴+에제티미브 40 mg/10 mg 병용 치료 환자군으로 전향적으로 무작위 배정하여 정기적으로 추적 관찰하면서 5,250건의 심혈관 질환이 재발생할 때까지 이중맹검으로 진행되었다. LDL 콜레스테롤 조절 목표수치를 보면, 심바스타틴 40 mg 단독요법으로 LDL-C 수치를 70 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 목표로 하고 이에 도달하지 않으면 80 mg으로 증량하였고, 심바스타틴/에제티미브 40/10 mg 복합제로 LDL-C 수치를 55 mg/dL 미만으로 조절하는 것을 목표로 계획되었다. 전체 피험자를 대상으로 하는 IMPROVE-IT ITT결과에서 심바스타틴 대비 심바스타틴/에제티미브 복용군의 상대적 위험도 감소율은 6.4%로 심바스타틴/에제티미브 병용치료의 유익성을 통계적으로 유의하게 입증하였다. 연구 7년 동안 심바스타틴/에제티미브를 복용한 환자 중 32.7%가 일차 종료점인 주요 심혈관 사건 (심혈관계 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색, 급성관상동맥증후군으로 인한 입원, 관상동맥 재개통술)을 경험했고, 심바스타틴 단독요법군에서는 34.7%에서 주요 심혈관 사건이 발생하여, 절대적 위험을 감소는 2.0%로 유의하게 크게 나타났다. ITT 분석 결과에 이어 On treatment analysis 내용이 발표되었고, 분석 결과, 연구 7년 동안 심바스타틴/에제티미브를 복용한 환자 중 29.8%가 심혈관계 원인에 의한 사망, 비치명적 심근경색 등 일차 종료점을 경험하고, 심바스타틴 단독요법군에서는 32.4%가 경험한 것으로 나타났다. 심바스타틴/에제티미브 복용군의 상대적 위험도 감소율은 7.6%여서, ITT분석에서의 상대적 위험도 감소율 6.4% 보다 높았기에, 복약순응도가 높을수록 치료제 복용에 따른 심혈관질환 위험 감소 효과도 높아지는 것으로 나타났다. 이차 종료점에 대해서도 사망율, 관상동맥 사건 발생율, 뇌졸중 발생률이 전체 환자군 분석에서는 38.7%였으나, 성실 복용 피험자군 분석에서는 31.4%로 더 낮게 나타났다. 또한, 당뇨병이 있는 환자군에서 심바스타틴/에제티미브 병용치료의 심혈관 질환 위험 감소 효과가 더 큰 것으로 나타났다.

IMPROVE-IT 연구 결과는 스타틴에 에제티미브 추가한 비스타틴 병용요법의 가치를 처음으로 증

명하였기에, 심혈관계 질환 예방 효과는 스타틴 복용으로 인한 것인가, LDL-C를 낮추었기 때문인가라는 질문에 답을 준 의미 있는 임상연구이다. 이는 이차예방에 있어서 스타틴 치료의 중요성을 덜 중요하게 하는 의미가 결코 아니며, 스타틴이 고지혈증 약물 치료의 근간임은 달라지지 않았다. 오히려 스타틴 고용량 치료에 따른 부작용 발생을 해결할 수 있는 대안으로 비스타틴 병용요법으로서의 가치가 증명되었기에 환자 진료에 있어서 더욱 효과를 발휘할 것이다. 더불어 저밀도지단백 콜레스테롤을 낮추는 효과를 지닌PCSK9 억제항체와 스타틴 병용치료의 중간 분석 결과, 유의한 예후 개선효과를 보였기에, 향후 장기간 효과 및 안전성 결과를 기대할 근거를 마련한, 고지혈증 치료의 범위를 넓힌 연구이다.