

한국인 환자의 아토르바스타틴에 의한 근육통 발병률에 대한 단일 병원 전향연구: 스타틴근육통 임상지수의 적용

강규식 김병건

을지대학교 의과대학 노원을지대학교병원 신경과

A Prospective Single-Center Study of Incidence of Atorvastatin-Induced Myalgia in Korean Patients: Application of the Statin Myalgia Clinical Index

Kyusik Kang, MD, PhD, Byung-Kun Kim, MD, PhD

Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: Statin-induced myalgia is a common cause of discontinuation and a barrier that interferes with long-term treatment. The incidence of myalgia reported by previous atorvastatin trials in Korea ranged from 0.8% to 3.4%. This study assessed the incidence of myalgia after atorvastatin was administered to Korean patients with dyslipidemia. In addition, the Statin Myalgia Clinical Index (SMCI) was used to assess the likelihood that a patient's myalgia was caused by atorvastatin.

Methods: Dyslipidemic patients were eligible to participate if they were statin-naïve or treated with statins other than atorvastatin. Muscle complaints were assessed at the baseline, the 10-weeks visit and the final follow-up visit (16 weeks or later). The SMCI score was calculated if a patient developed myalgia, which was rated as probable, possible or unlikely related to the statin.

Results: A total of 89 patients were analyzed. The atorvastatin doses ranged from 10 to 80 mg. Six (7%) patients reported new and unexplained muscle pain. Information on the timing of myalgia relative to stopping was unavailable in two patients. After excluding these two patients, three (3.4%) out of 87 patients were classified by the SMCI as having possible or probable atorvastatin-associated myalgia.

Conclusions: In this study, the incidence of myalgia was higher than the incidences reported by the previous trials in Korea. However, the incidence of statin-associated myalgia assessed using SMCI was comparable to those of the trials. The SMCI may help diagnosis of statin-associated myalgia in clinical practice and optimize treatment for patients with myalgia.

J Korean Neurol Assoc 40(1):22-28, 2022

Key Words: Atorvastatin, Dyslipidemias, Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, Myalgia, Myotoxicity

서 론

이상지혈증은 뇌경색, 심근경색 등 죽상경화에 의한 혈관질환의 중요한 원인질환이다.¹ 우리나라 성인 인구 중에서 38.4%가 이상지혈증을 가지고 있으며, 5명 중에서 2명이 약물 치료를 받는다.² 약물 중에서 가장 많이 사용하고 있는 것이 스타틴이며, 약물 치료를 하고 있는 5명 중에서 4명이 스타틴을 사용하고 있다.² 스타틴은 콜레스테롤 전구체인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 억제한다.¹ 스타틴은 혈중 저밀도지질 단백질 콜레스테롤

Received August 10 2021 Revised October 1, 2021

Accepted October 1, 2021

Address for correspondence: Byung-Kun Kim, MD, PhD
Department of Neurology, Nowon Eulji Medical Center, Eulji
University School of Medicine, 68 Hangeulbiseok-ro, Nowon-gu,
Seoul 01830, Korea
Tel: +82-2-970-8311 Fax: +82-2-974-7785
E-mail: kimbkun1403@gmail.com

*This investigator initiated study was supported by a research grant from the Samjin Pharmaceuticals Co., Ltd.

및 중성지방의 농도를 감소시키며, 혈중 고밀도지질 단백질 콜레스테롤의 농도를 상승시킨다.¹ 이상지질혈증의 치료에는 스타틴이 탁월한 효능을 가지고 있으나, 동시에 여러 가지 부작용을 가지고 있다.^{1,3-9} 그 중에 한 가지가 근육손상이다.^{3-5,7-12} 스타틴을 이용한 여러 임상연구에서 근육손상이 발생한다고 알려져 있다.^{3-5,7-9,11}

2014년 미국의 National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel은 스타틴과 연관이 있는 근육 부작용의 정의를 확립하였다.⁹ 근육통(myalgia)은 크레아틴인산화효소(creatine phosphokinase) 농도의 증가가 동반되지 않는 근육의 통증(muscle pain)을 말한다. 근육병증(myopathy)은 근육의 위약, 근육염(myositis)은 골격근 생검이나 골격근 자기공명영상을 이용하여 증명된 근육의 염증을 나타낸다.⁹ 근육괴사(myonecrosis)는 크레아틴인산화 효소농도가 증가된 경우를 의미한다.⁹ 또한 National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel은 스타틴근육통 임상지수(statin myalgia clinical index, Table 1)를 제안하였다.⁹ 이 점수 체계는 근육통의 분포, 근육통 발생과 스타틴 복용과의 시간적 상관 관계, 스타틴 중단 후의 호전 여부, 스타틴을 다시 복용한 후 근육통 재발 여부 등을 감안하여 점수를 계산한다.⁹ 이 점수를 근거로 근육통이 스타틴

과 관련이 있을 가능성이 적음(unlikely), 가능성이 있음(possible), 또는 상당히 확실함(probable)으로 분류한다.⁹

의사는 근육통이나 근육병증이 발생하면 스타틴을 중단하게 된다. 스타틴을 중단할 경우 혈관질환의 발병 가능성이 증가하므로 근육통 등이 발생할 경우 스타틴의 부작용 때문인지 다른 원인에 의한 근육통인지를 감별하는 것은 중요하다. 캐나다, 대만, 미국의 임상 진료지침은 스타틴에 의한 근육통의 진단에 스타틴근육통 임상지수를 근거로 한 점수 시스템을 사용할 것을 권고하고 있다.^{5,7,9}

이에 저자들은 아토르바스타틴의 적응증이 있는 이상지혈증 환자에게 아토르바스타틴을 투약하면서 근육통 발생을 추적 관찰하고 근육통이 발생하는 경우 스타틴근육통 임상지수를 계산하여 근육통이 아토르바스타틴에 의해 발생하였을 가능성을 평가하고자 한다.

대상과 방법

1. 대상

2019년 1월부터 2021년 4월까지 노원을지대학교병원 신경과 외래에 내원하거나 신경과 병동에 입원하여 이상지혈증으로 진단 받은 환자를 대상으로 전향 연구를 하였다. 환자 등록기준은 아래와 같다: 1) 스타틴을 사용해 본 적이 없으나, 2018년 한국지질-동맥경화학회 이상지혈증 치료지침에 의거하여 스타틴 치료가 필요한 환자¹³ 또는 아토르바스타틴을 제외한 스타틴을 복용 중인 환자; 2) 연구 등록 직전에 근육통이 없는 환자; 3) 만 19세 이상.

제외기준은 아래와 같다: 1) 활동성 간질환 환자; 2) 혈청 아미노전달효소치가 정상 상한치의 3배 이상 상승된 환자; 3) 근질환 환자; 4) 임부, 가임부, 또는 수유부.

본 연구는 노원을지대학교병원 임상시험심사위원회의 승인(EMCIRB 18-87)을 받았으며, 모든 환자가 연구 등록 전에 서면동의를 하였다. 동의를 받기 전에 환자에게 근육통의 발병률을 보는 연구임을 설명하였고, 동의 후 배부한 안내문에 근육통을 비롯한 아토르바스타틴의 부작용에 대해 기재하였다.

2. 혈청검사

중간 방문 시에 총 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지질 단백질 콜레스테롤, 고밀도지질 단백질 콜레스테롤, 아스파르트산아미노기 전달효소(aspartate aminotransferase), 알라닌아미노 전달효소(alanine

Table 1. Statin myalgia clinical index score

Clinical symptoms (new or increased unexplained muscle symptoms)	Score
Regional distribution/pattern	
Symmetric hip flexors/thigh aches	3
Symmetric calf aches	2
Symmetric upper proximal aches	2
Non-specific asymmetric, intermittent	1
Temporal pattern	
Symptoms onset <4 weeks	3
Symptoms onset 4-12 weeks	2
Symptoms onset >12 weeks	1
Dechallenge	
Improves upon withdrawal (<2 weeks)	2
Improves upon withdrawal (2-4 weeks)	1
Does not improve upon withdrawal (>4 weeks)	0
Challenge	
Same symptoms reoccur upon rechallenge <4 weeks	3
Same symptoms reoccur upon rechallenge 4-12 weeks	1
Statin myalgia clinical index score	
Probable	9-11
Possible	7-8
Unlikely	<7

Adapted from the paper by Rosenson et al.⁹

aminotransferase), 크레아틴인산화 효소검사를 하였다.

3. 근육통의 평가 및 치료

아토르바스타틴의 투여 용량은 80 mg 이하의 범위에서 연구대상자의 상태에 따라 연구자의 판단으로 정하였다. 아토르바스타틴을 투여하기 시작한 지 10 (±2)주가 지난 후 환자가 외래에 중간 방문하였고, 투여를 시작한 지 최소 16주 이후에 종료 방문을 하였다. 근육통이 발생하는 경우 추가적으로 외래를 방문하도록 하였다.

외래 방문일에 근육통 여부를 확인하였다. 근육통을 호소할 경우 근육통의 발현일, 종료일, 근육통의 위치를 기록하고 혈청 크레아틴인산화 효소농도검사를 시행하였다. 근육통이 발생한 환자의 치료는 2017년에 유럽심장학회/유럽죽상경화학회에서 제안한 치료 알고리즘을 기본으로 하였다.¹² 크레아틴인산화 효소농도가 정상 상한치의 4배보다 낮으면 2주 이상 아토르바스타틴을 중단하고, 4배 이상이면 6주 이상 중단하였다. 6주 이상 중단하여도 증상 호전이 없으면, 스타틴에 의한 증상이 아닐 것으로 판단하여 다시 스타틴을 투여하였다. 아토르바스타틴을 중단한 후 근육통이 사라진 경우 아토르바스타틴을 중단하기 직전 크레아틴인산화 효소농도에 따라 다르게 치료하였다. 크레아틴인산화 효소농도가 정상 상한치의 4배 이하이면, 곧 다른 종류의 스타틴, 다른 기전의 지질저하약물 또는 더 낮은 용량의 아토르바스타틴을 시작하였다. 크레아틴인산화 효소농도가 정상 상한치의 4배 이상이면 크레아틴인산화 효소농도, 크레아티닌이 모두 정상화한 것을 확인한 후 다른 종류의 스타틴, 다른 기전의 지질저하약물 또는 더 낮은 용량의 아토르바스타틴을 시작하였다. 스타틴 재시작 후 8주 이상 관찰한 후 연구를 종료하였다.

스타틴근육통 임상지수(Table 1)는 근육통의 분포, 근육통 발생과 스타틴 복용과의 시간적 상관 관계, 스타틴 중단 후의 호전 여부, 스타틴을 다시 복용한 후 근육통 재발 여부 등을 감안하여 계산하였다.⁹ 스타틴과 관련이 있는 근육 증상의 가능성은 가능성이 적음(7점 미만), 가능성이 있음(7 또는 8점), 상당히 확실함(9-11점)으로 다시 분류하였다.⁹

4. 통계분석

본 연구에 등록된 이후 한 번 이상 외래를 방문한 환자를 분석에 포함하였다. 중간 방문을 하지 않은 환자는 연구에서 제외하였다. 종료 방문을 하지 않은 연구대상자에 대해서는 마지막 자료 수집 시점까지의 모든 자료를 분석에 포함시켰다.

모든 데이터는 숫자(%), 평균±표준편차 또는 중간값(사분범위, interquartile range)으로 표시하였다. 분석에 포함되는 전체 환자들 중에서 근육통이 발생한 환자의 비율을 계산하였다. 그리고 근육통 환자들의 스타틴근육통 임상지수를 계산하여 근육통이 스타틴에 의한 것일 ‘가능성이 있음’이거나 ‘상당히 확실함’에 해당하는 환자의 비율을 계산하였다.

근육통 존재 여부에 따른 환자군 간의 임상 특징을 비교하기 위해 연속변수는 Mann-Whitney U-test를, 범주형 변수는 Fisher의 직접확률법을 이용하였다. 통계분석은 PASW Statistics 18 (IBM, Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, 모든 분석에서 유의확률이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

연구 기간 동안 99명의 환자를 등록하였다. 이 중 10명의 환자는 외래를 재방문하지 않았으므로 89명의 환자를 분석에 이용하였다. 42명(47%)이 남자였으며 평균 연령은 61±13세였다(Table 2).

Table 2. Demographic details of the study population

Variable	Value
Age, years	61±13
Men	42 (47.0)
Current smoker	15 (17.0)
Hypertension	42 (47.0)
Diabetes	17 (19.0)
Atherosclerotic cardiovascular disease	34 (38.0)
Carotid artery stenosis	6 (7.0)
Family history of premature coronary heart disease	6 (7.0)
Total cholesterol (mg/dL)	219±38
LDL cholesterol (mg/dL)	151±34
HDL cholesterol (mg/dL)	51±12
TG (mg/dL)	140 (98.5, 195.5)
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	168±34
Atorvastatin dose (mg/day)	
10	47 (53.0)
20	17 (19.0)
40	14 (16.0)
80	11 (12.0)
Duration of follow-up, days	148 (126.0, 176.5)

Values are presented as mean±standard deviation, median (interquartile range) or number (%).

LDL; low-density lipoprotein, HDL; high-density lipoprotein, TG; triglycerides.

Table 3. Percent change in LDL cholesterol and post-treatment laboratory enzyme parameters

	No myalgia (n=83)	Present myalgia (n=6)	<i>p</i>
Percentage change in LDL cholesterol (%)	-43.8 (-59.5, -30.1) ^a	-43.6 (-55.0, -27.9) ^b	0.79
Post-treatment CPK	85.5 (63.0, 129.8) ^c	137 (91.5, 224.5) ^b	0.15
Post-treatment AST	25 (20.0, 31.0) ^d	22 (18.5, 28.3)	0.33
Post-treatment ALT	26 (20.0, 34.5) ^d	19.5 (12.3, 32.8)	0.19

Values are presented as medians (interquartile range).

LDL; low-density lipoprotein, CPK; creatine phosphokinase, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase.

^aThe sample size is 78 because of missing data; ^bThe sample size is 5 because of missing data; ^cThe sample size is 72 because of missing data; ^dThe sample size is 77 because of missing data.

Table 4. Medications used by the patients with myalgia and their Statin Myalgia Clinical Index scores

Patient No.	Medications		Statin myalgia clinical index				
	Atorvastatin dose (mg/day)	CYP3A4 inhibitor	Regional distribution/pattern	Temporal pattern	Dechallenge	Challenge	Statin myalgia clinical index score
1	10		2	2	-	-	
2	80		3	2	2	3	9 (probable)
3	10		2	2	-	1 or 2	
4	10	amiodarone	1	2	0	-	3 (unlikely)
5	20		1	3	2	3	9 (probable)
6	40		2	3	2	0	7 (possible)

CYP3A4; cytochrome P450 3A4.

34명(38%)에서 죽상경화성 심혈관질환의 병력이 있었다. 아토르바스타틴을 투여하기 전에 측정된 저밀도지질 단백질 콜레스테롤의 평균값은 151±34 mg/dL였다. 가장 많이 사용한 아토르바스타틴의 용량은 10 mg (53%)이었고 그 다음으로 많이 사용한 용량은 20 mg (19%)이었다. 추적 관찰 기간의 중간값은 148 (126, 176.5) 일이었다. 아토르바스타틴 치료 후 저밀도지질 단백질 콜레스테롤은 충분히 감소하였다(Table 3). 6명(7%)의 환자가 근육통을 호소하였다. 10 mg의 아토르바스타틴 용량에서 3명의 환자에게 근육통이 발생하였고 20, 40, 80 mg의 용량에서 각 1명씩 발병하였다 (Table 4). 근육통이 발생한 환자 중에서 근육손상의 위험도를 증가시키는 피브레이트(fibrate)를 병용투여하고 있는 환자는 없었으나 한 환자가 시토크롬P-450 3A4억제제인 아미오다론(amiodarone)을 복용하고 있었다(Table 4). 근육통 환자의 추정사구체여과율은 모두 60 mL/min/1.73 m²을 초과하였다. 근육통이 발생한 6명 중에서 5명은 아토르바스타틴 사용 후 크레아틴인산화 효소농도를 측정하였으며, 정상 상한치의 4배를 넘는 환자는 없었다. 6명 중에서 3명은 갑상샘 자극 호르몬 농도를 검사하였고, 한 명에서 농도가 증가되어 있었다.

6명 중에서 2명은 아토르바스타틴을 중단한 후 근육통이 호전

하기까지 걸린 시간에 대한 정보를 얻을 수 없었다. 한 명(환자번호 1)은 담당의사가 환자의 근육통이 아토르바스타틴의 부작용이 아닐 것으로 판단하여 중지하지 않았다(Table 4). 다른 한 명(환자번호 3)은 아토르바스타틴을 중지한 후 근육통이 사라졌으나 사라진 시점을 환자가 기억하지 못 하였고, 스타틴을 다시 투여한 후 근육통이 재발하였으나 역시 재발한 시점을 기억하지 못 하였다 (Table 4). 이 환자가 내원한 날짜들을 이용하여 재발한 시점만 추정이 가능하였다(Table 4). 아토르바스타틴을 중단한 후 근육통이 호전되기까지 걸린 시간에 대한 정보를 완벽하게 얻을 수 있었던 환자 4명 중에서 2명은 스타틴과 관련성이 상당히 확실하였고 1명은 가능성이 있었다. 나머지 1명은 가능성이 적었다. 지수 계산에 필요한 정보가 부족한 2명을 제외하고 계산하였을 때 스타틴근육통 임상지수가 7점 이상인 환자의 비율은 3.4% (3/87)였다. 한 환자(환자번호 4)에서 스타틴을 재투여하지 않았는데 아토르바스타틴 중단 후에도 근육통이 사라지지 않았기 때문이므로 스타틴근육통 임상지수 계산에는 문제가 없었다. 근육통이 있는 환자와 없는 환자를 비교하였을 때 근육통의 발병을 예측할 수 있는 인자는 발견할 수 없었다(Table 5).

Table 5. Bivariate statistics for atorvastatin-associated myalgia

	No myalgia (n=83)	Present myalgia (n=6)	<i>p</i>
Age, years	60 (53.0, 73.0)	67 (50.3, 71.5)	0.68
Men	39 (47.0)	3 (50.0)	1
Current smoker	14 (17.0)	1 (17.0)	1
Hypertension	39 (47.0)	3 (50.0)	1
Diabetes	15 (18.0)	2 (33.0)	0.32
Atherosclerotic cardiovascular disease	32 (39.0)	2 (33.0)	1
Carotid artery stenosis	6 (7.0)	0 (0.0)	1
Family history of premature coronary heart disease	6 (7.0)	0 (0.0)	1
Total cholesterol (mg/dL)	227 (191.0, 246.0)	203.5 (177.8, 252.5)	0.69
LDL cholesterol (mg/dL)	154 (131.0, 169.0)	130.5 (95.3, 204.8)	0.48
HDL cholesterol (mg/dL)	53 (42.0, 58.0)	47.5 (35.5, 60.5)	0.57
TG (mg/dL)	140 (98.0, 196.0)	141 (107.5, 225.3)	0.84
Non-HDL cholesterol (mg/dL)	170 (146.0, 188.0)	154.5 (138.5, 201)	0.78
Atorvastatin dose (mg/day)	10 (10.0, 40.0)	15 (10.0, 50.0)	0.81
Duration of follow-up, days	146 (126.0, 176.0)	166 (142.5, 181.8)	0.31

Values are presented as mean±standard deviation, median (interquartile range) or number (%). LDL; low-density lipoprotein, HDL; high-density lipoprotein, TG; triglycerides.

고 찰

89명의 이상지혈증을 가진 한국인 성인에게 아토르바스타틴을 사용하였을 때 6명(7%)의 환자가 근육통을 호소하였다. 스타틴에 의한 근육통일 가능성이 있거나 상당히 확실한 환자의 비율은 3.4%였다. 이 중에서 혈중 크레아틴인산화 효소농도가 정상상한치의 4배 이상을 넘는 환자는 없었다.

스타틴이 근육에 영향을 주는 기전을 아직 명확하게 알지 못 하지만 다음과 같은 기전들을 추정하고 있다. 첫 번째로 스타틴은 근육세포의 에너지 생성에 중요한 역할을 하는 유비퀴논(ubiquinone)의 합성을 저하시킬 가능성이 있다.¹⁴ 두 번째로 스타틴은 atrogen-1의 발현을 유도하여 근위축을 일으킬 가능성이 있다.¹⁴ 세 번째로 HMG-CoA 환원효소에 대한 자가항체가 생성되어 자가면역 근육병증을 일으킬 수 있다.¹⁴ 마지막으로 스타틴이 횡문근융해증 등의 근육병증을 일으킬 수 있는 것은 사실이나, 근육통은 스타틴에 의한 부작용이 아니며 노시보효과(nocebo effect)에 의해서 발생한다고 주장하는 학자들도 있다.^{10,11} 노시보효과란 위약효과(placebo effect)의 반대개념이라고 할 수 있다.¹¹ 약효에 대해 믿지 않거나 부작용에 대한 지나친 걱정을 하여 실제로 부작용이 나타나는 현상을 일컫는다.¹¹ 스타틴을 사용한 무작위 배정 임상시험 12개를 메타분석을 하였을 때 스타틴을 사용한 환자군과 위약을 사용한 환자군에서 근육통의 발생에는 의미 있는 차이가 없었다.⁶ 스타틴을 사용 후 발생한 근육통 환자를 대상으로 한 무작위 배정 임상시험도 비슷한

결과를 보여준다.¹⁰ 스타틴을 사용한 후 근육통이 발생한 8명의 환자를 대상으로 스타틴 또는 위약을 3주간 사용하고, 3주간 약물 치료를 중단한 후 다시 반대의 치료를 3주간 시행하였다.¹⁰ 8명의 환자 모두에서 스타틴과 위약은 통증 점수 면에서 차이가 없었다.¹⁰ 맹검법을 사용한 연구들에서 스타틴은 위약과 비슷하게 근육통을 일으켰으며, 맹검법을 사용하지 않는 경우에만 근육통이 증가하는 양상을 보인다.^{6,10}

스타틴근육통 임상지수는 노시보효과를 감별하고 스타틴과 관계가 있는 근육통 환자를 선별하는데 도움을 줄 수 있는 도구이다. 실제로 임상 현장에서 스타틴에 의한 근육통 때문에 환자가 약물 치료 자체를 포기할 수 있다. 또 근육통이 스타틴에 의해서 발생한 것이 아닐 경우에도 의사가 약 부작용 가능성을 염려하여 이상지혈증에 대한 치료를 충분히 하지 않을 수 있다. 스타틴근육통 임상지수는 스타틴을 중지한 후 근육통이 발생하는지, 스타틴을 재투여하였을 때 근육통이 재발하는지, 그리고 증상의 호전과 악화가 스타틴 투여 또는 중지 시점과 얼마나 시간 상 밀접한 관계가 있는지에 대한 정보를 수집하여 비록 맹검법을 사용하지 않더라도 스타틴과의 관련성을 합리적으로 추론할 수 있도록 도와준다.³ 그러나 스타틴근육통 임상지수를 계산하기 위해서는 스타틴 중단 후의 반응과 스타틴 재투여 후의 반응을 보기 위하여 시간(최대 28주)이 많이 필요하다.⁹ 이 기간 동안 계속 환자를 추적 관찰하는 것이 쉬운 일은 아니다. 환자가 더 이상 외래를 방문하지 않을 수 있다. 또 환자가 근육통이 사라지거나 재발한 날짜를 기억하지 못하여

스타틴근육통 임상지수를 계산하는데 필요한 정보를 정확하게 얻을 수 없는 경우도 발생할 수 있다. 본 연구에서도 6명의 근육통 환자 중 2명의 환자에서 스타틴을 중지한 후 근육통이 사라질 때까지 걸린 시간을 정확하게 얻을 수 없었다.

스타틴에 의한 근육손상의 위험인자에는 고령, 여성, 저체중, 갑상샘저하증, 신기능저하, 비타민 D 결핍, 당뇨, 근질환, 피브레이트 또는 시토크롬P-450 3A4억제제의 병용투여 등이 있다.^{3,5,8} 일반적으로 스타틴에 의한 근육손상은 동양인에서 더 흔한 것으로 알려져 있다.^{5,8} 57개의 아토르바스타틴 임상시험에 등록된 아시아인을 대상으로 한 분석에서 횡문근융해증은 발생하지 않았다.⁴ 2년 이하의 단기 연구에서는 1.8%, 2년 이상의 장기 연구에서는 6.7%에서 근육통이 발생하였다.⁴ 크레아틴인산화효소가 정상 상한치의 10배를 초과한 환자는 단기 연구에서 0.38%, 장기 연구에서 0.37%였다.⁴ 두 개의 제약회사가 각각 생산한 아토르바스타틴 20 mg 제형을 비교한 국내 임상시험의 결과를 보면 20 mg의 아토르바스타틴을 복용한 235명 중에서 8명(3.4%)이 근육통을 호소하였다.¹⁴ 또 다른 두 개의 제약회사가 생산한 아토르바스타틴 20 mg 제형을 비교한 국내 임상시험의 결과를 보면 299명 중에서 3명(1%)이 근육통을 호소하였다.¹⁵ 고위험의 고콜레스테롤혈증을 가지고 있는 국내 환자를 대상으로 한 임상시험에서 아토르바스타틴 10 mg을 사용한 126명의 환자는 근육통을 호소하지 않았다.¹⁶ 20 mg을 사용한 123명 중 2명(1.6%)이 근육통을 호소하였다.¹⁶

본 연구에서는 7%에서 근육통이 발생하였고, 기존 아시아인 및 한국인을 대상으로 한 연구^{4,14-16}보다는 근육통의 발병률이 높아 보인다. 그러나 연구마다 사용한 아토르바스타틴의 용량이 다르고 근육통을 증가시킬 수 있는 병용약물의 사용 비율이 다르기에 단순 비교를 할 경우에는 주의가 필요하다. 또한 환자에게 스타틴의 부작용으로 근육통이 발생할 수 있다는 사실을 설명하고 연구에 참여시켰기에 노시보효과가 작용하여 기존 연구보다 높게 나왔을 가능성도 있다.¹¹ 스타틴근육통 임상지수를 이용하여 점수가 7점 이상인 환자만 계산하였을 경우에는 기존 연구와 비슷한 발병률을 보인다.¹⁴ 또한, 혈중 크레아틴인산화 효소농도가 정상 상한치의 4배를 초과하는 환자는 없었기에 한국인에게 아토르바스타틴은 비교적 안전한 약물이라고 할 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 아토르바스타틴이 아닌 다른 스타틴을 사용하다가 이 연구에 등록된 환자의 경우 연구 등록 후 발생한 근육통이 아토르바스타틴이 아니라 기존에 복용하던 스타틴에 의한 것일 수 있다는 점이다. 따라서 본 연구의 등록기준을 등록 당시 근육통이 없는 환자로 제한하여 이런 일이 발생할 가능성을 최소화하려고 노력하였다. 또한 환자수가 많지 않다는 것이 제한점

이다. 향후 좀 더 대규모의 환자에게 스타틴근육통 임상지수를 사용해서 스타틴과 연관이 있는 근육통의 발생률을 보는 연구가 필요하다 하겠다.

REFERENCES

1. Kim SH. Drug treatment of dyslipidemia. *J Korean Med Assoc* 2016;59:366-373.
2. The Korean Society of Lipid & Atherosclerosis. Dyslipidemia fact sheets in Korea, 2020. [online] [cited 2021 Aug 26]. Available from: https://www.lipid.or.kr/file/Dyslipidemia%20Fact%20Sheets%202020_201125.pdf.
3. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms-Managing the highly intolerant. *J Clin Lipidol* 2017;11:24-33.
4. Chan JC, Kong AP, Bao W, Fayyad R, Laskey R. Safety of atorvastatin in Asian patients within clinical trials. *Cardiovasc Ther* 2016;34:431-440.
5. Chien SC, Chen PS, Huang YH, Tang SC, Li YH, Yeh HI. 2019 Taiwan Society of Lipids and Atherosclerosis expert consensus statement on statin intolerance. *J Formos Med Assoc* 2019;118:1385-1392.
6. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-2561.
7. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian consensus working group update (2016). *Can J Cardiol* 2016;32:S35-65.
8. Tomlinson B, Chan P, Liu ZM. Statin intolerance-an Asian perspective. *J Atheroscler Thromb* 2020;27:485-488.
9. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. *J Clin Lipidol* 2014;8:S58-71.
10. Joy TR, Monjed A, Zou GY, Hegele RA, McDonald CG, Mahon JL. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. *Ann Intern Med* 2014;160:301-310.
11. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL 2nd, Goldstein LB, et al. statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American heart association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019;39:e38-e81.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
13. Rhee EJ, Kim HC, Kim JH, Lee EY, Kim BJ, Kim EM, et al. 2018 guidelines for the management of dyslipidemia in Korea. *J Lipid Atheroscler* 2019;8:78-131.
14. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther* 2010;32:1896-1905.
15. Kim SH, Seo MK, Yoon MH, Choi DH, Hong TJ, Kim HS. Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective,

open-label, randomized trial. *Clin Ther* 2013;35:77-86.

16. Kim JB, Song WH, Park JS, Youn TJ, Park YH, Kim SJ, et al. A randomized, open-label, parallel, multi-center Phase IV study to compare the

efficacy and safety of atorvastatin 10 and 20 mg in high-risk Asian patients with hypercholesterolemia. *PLoS One* 2021;16:e0245481.