

## 새로운 기전의 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제, Ezetimibe (Ezetrol®)

전은석

성균관대학교 삼성서울병원 순환기내과

### Introduction

미국, 유럽, 일본, 세계동맥경화학회에서 제시하는 진료지침은 고지혈증을 동맥경화증의 중요한 위험인자로 규정하고 철저한 치료적 생활양식의 변화와 함께 적극적인 약물 요법을 권장하고 있다. 미국은 NIH 산하에 국립 콜레스테롤 교육 프로그램(NCEP)이 있으며, 2004년 개정된 ATP (Adult Treatment Panel) 3차 치료지침을 보면, HPS (Heart Protection Study)와 같은 대규모 임상 결과에 근거, 관동맥 질환 및 이에 준하는 위험요인을 가진 환자에게 있어서 LDL 콜레스테롤 수치를 70 mg/dl까지 낮추는 등의 적극적인 치료를 권장하고 있다.<sup>1)</sup>

상대적으로 저 콜레스테롤 식이를 하는 한국에서도, 지난 10여 년 사이에 허혈성 심질환에 의한 사망률은 약 6배 정도 증가하고 있는 추세이며, 적극적인 혈중 콜레스테롤 저하가 요구되고 있는 상황이다.<sup>2)</sup>

### Rationale for Dual Inhibition

현재 고지혈증의 약물치료로 가장 널리 사용되고 있는 스타틴은 용량을 두 배로 증량하였을 때 평균 6% 추가적인 LDL 콜레스테롤 강하 효과가 있다 하여 'Rule of six'라는 법칙을 적용해 볼 수 있는데 이 결과 스타틴 복용 환자의 절반 이상이 치료 목표치에 도달하지 못한다.<sup>3,4)</sup>

콜레스테롤 혈중치는 간에서의 콜레스테롤 합성과 소장에서의 콜레스테롤 흡수에 의해 결정된다. 그 중간에서 일일 평균 약 800 mg의 콜레스테롤이 합성되며, 간에서 분비된 담즙성 콜레스테롤 1000 mg과 음식물 섭취에 의한 300-700 mg의 콜레스테롤 중 50%에 해당하는 700 mg이 소장에서 흡수되어 다시 간으로 이동하게 된다(Figure 1). 따라서, 콜레스테롤의 혈중치는 이 중 한가지 공급원만을 억제하게 될 때 나머지 공급원에서의 콜레스테롤 합성 혹은 흡수량이 증가하게

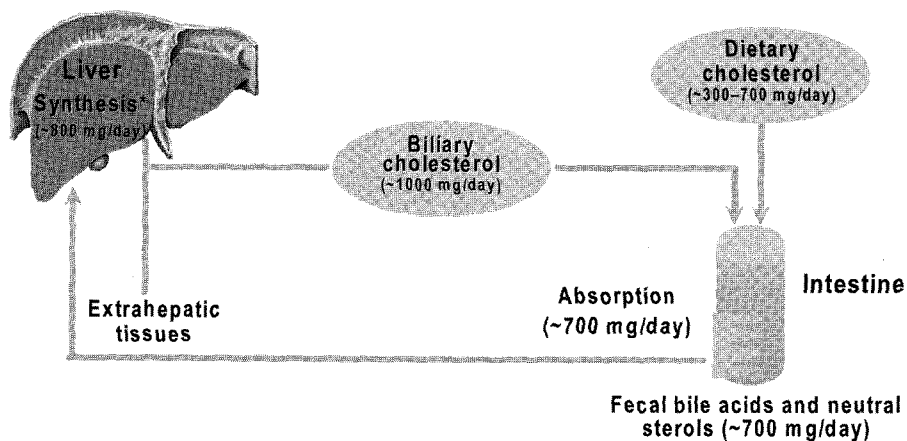


Fig. 1. Two sources of cholesterol: Synthesis and Absorption (Adapted from Champe PC, Harvey RA. In Biochemistry, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994; Glew RH. In Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:728-777; Ginsberg HN, Goldberg IJ. In Harrison's Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Shepherd J Eur Heart J Suppl 2001;3(suppl E):E2-E5; Hopfer U. In Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations, 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1150; Bays H Expert Opin Investig Drugs 2002;11:1587-1604)

되므로, 이 두 가지 주요 공급원을 동시에 억제하면 더 효율적으로 콜레스테롤 조절이 가능하다.

### Ezetimibe의 작용 기전

에제티미브는 아제티딘은 계열 약물로 약물의 작용 기전은 아직 정확하게 밝혀지지는 않았으나, autoradiographic 연구에 의하면, 에제티미브는 용모의 끝에 집약되어 소장 상부의 용모 전체에 전달되는 것으로 밝혀졌고, 소장의 brush border에서 콜레스테롤의 흡수를 선택적으로 억제하는 것으로 알려져 있다. Altmann 등은<sup>5)</sup> Science지에 NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1) 단백질의 소장에서의 콜레스테롤 흡수에 대한 역할을 규명하였다. NPC1L1을 제거한 null (-/-) mice 군에서는 wild type (+/+)군에 비해 69% 이상 콜레스테롤 흡수량이 감소된다. 이 중 wild type (+/+)군에게 에제티미브 10mg을 1일 1회 투여한 결과, 약 70%의 콜레스테롤의 흡수가 억제되었고, 반대로 NPC1L1을 제거한 null (-/-) mice 군에서는 에제티미브는 효과가 없었다.

이 결과는 에제티미브가 enterocyte의 brush border에서 소장 상부로 들어온 식이성 콜레스테롤의 흡수를 저해한다는 이미 알려진 기전에<sup>6)</sup> 담즙산 마이셀로부터 콜레스테롤의 이동을 촉진하는 transporter 역할을 하는 NPC1L1에 작용하여 간에서 분비된 담즙성 콜레스테롤 흡수까지 억제하여 저 콜레스테롤 식이를 하는 군에서도 유사한 혈장 콜레스테롤 저하효과를 기대할 수 있음을 의미한다.

따라서, 에제티미브는 소장에서 담즙산과 결합하여 콜레스테롤의 재흡수를 방해하는 담즙산 수지나 마이셀 형성시 경쟁적으로 작용하는 식물성 스테롤, 간에서의 콜레스테롤 생합성을 억제하는 스타틴과 같은

HMG-CoA 환원효소제와 그 작용기전에 있어서 뚜렷한 차이를 보인다(Figure 2).

에제티미브는 복용 이후 급속히 glucuronide 형태의 대사물질로 소장에서 전환되고<sup>7)</sup>, parent drug과 함께 콜레스테롤 흡수를 저해한다(Figure 3). 에제티미브의 최종 배설 반감기는 약 22시간이며 이러한 긴 반감기와 활동적인 대사물질로 인해 오전/오후에 상관없이 1일 1회 복용이 가능하다. 에제티미브는 사이토크롬 P-450에 의해 대사되지 않으며, CYP-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9, 3A4, or N-acetyltransferase 등에 의해 대사되는 것으로 알려져 있는 약물과의 상호작용이 드물다.<sup>7,8)</sup>

### Ezetimibe의 효과

에제티미브를 단독 투여한 3상 임상 결과에 따르면, 위약군(n=87) 대비 에제티미브 10mg(n=118) 단독 처방은 LDL-C를 18.5%, 중성지방은 5% 감소시켰고, HDL-C는 3.5% 증가시켰다. 1719명의 고콜레스테롤혈증 환자를 대상으로 한 12주간의 무작위, 이중맹검, 위약군 대조 3상 연구에서도 에제티미브는 LCL-C를 18%

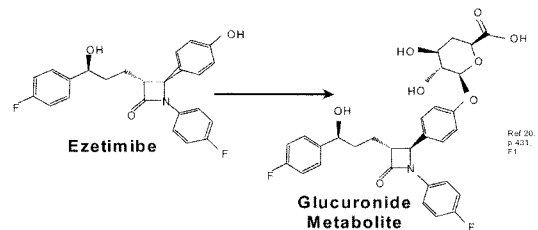


Fig. 3. Structure and metabolism for ezetimibe. Glucuronidation is the main route of metabolism. (Adapted from Patrick JE et al Drug Metab Dispos 2002;30:430-437)

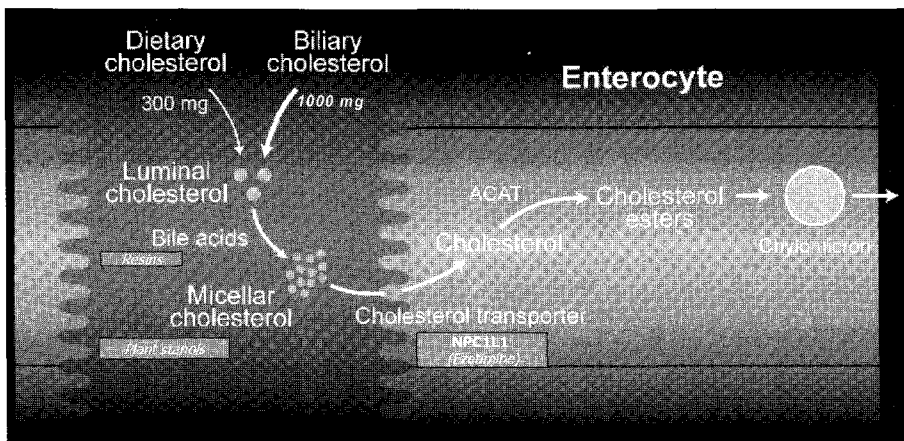


Fig. 2. Cholesterol absorption in the intestine (Adapted from Altmann et al. Science 2004;303:1201-1204)

까지, TG를 8%까지 감소시켰고, HDL-C은 1% 증가(위약군 2% 감소)시켰다.<sup>8,9)</sup>

에제티미브와 HMG-CoA 환원 효소 억제제와의 병용 처방 시 추가(additional) 효과가 기대된다. 에제티미브와 심바스타틴의 병용 처방 시, 에제티미브 10 mg과 심바스타틴 10 mg의 병용 처방군은 심바스타틴의 최고 용량 80 mg과 유사한 LDL-C 감소효과를 보였다(에제티미브+심바스타틴 10 mg 병용군 46% vs. 심바스타틴 80 mg 투여군 45% 감소). 아토바스타틴과의 병용 처방에 있어서도 에제티미브 10 mg과 아토바스타틴 10 mg의 병용 처방은 아토바스타틴 최고 용량 80 mg과 유사한 LDL-C 감소효과를 보였다.(에제티미브+아토바스타틴 10 mg 병용군 53% vs. 아토바스타틴 80 mg 단독 투여군 54% 감소)(Figure 4).<sup>10,11)</sup>

임상 종합 결과에서도 에제티미브 병용 처방군은 심바스타틴 단독 처방군에 비해 LDL-C에 있어서 28.2%, 아토바스타틴 단독 처방군에 비해 22.2%의 추가적 감소 효과를 보였으며,<sup>11,12)</sup> LDL-C 100 mg/dL 이하의 치료 목표치에 도달하는 환자의 경우, 심바스타틴 단독군에서 43%로 나타난 반면, 에제티미브 병용군은 82%이었다.<sup>13)</sup>

C-reactive Protein (CRP) 역시 심바스타틴 단독 처방군(18% 감소) 비해 에제티미브 병용 처방군에서 35%까지 더 감소하여 스타틴 계열 약물의 콜레스테롤 감소 효과 외 혈관 염증 반응 억제 효과까지 보고되어 있다.<sup>14)</sup>

무작위 배정 후 변형된 치료 의도군 분석법에 의하여 병용투여군에서 75명, 단독투여군에서 74명의 유효성 결과를 얻은 한국인 고콜레스테롤혈증 환자에서

simvastatin 단독투여 대비 simvastatin 10 mg과 ezetimibe 10 mg의 병용투여의 지질 강화효과와 부작용의 발현에 대한 검증을 위하여 실시된 등록 임상 시험 결과, 혈청 내 저밀도 콜레스테롤은 단독투여군에서 172.6 mg/dl 에서 109.9 mg/dl 로 36.3%의 감소를 보였고 병용투여군에서 173.7 mg/dl 에서 84.0 mg/dl 로 50.9%로 감소되어 단독투여군에 비하여 14.7%의 추가적인 감소가 있었다(p=0.001).

### Ezetimibe의 안전성 및 내약성

에제티미브의 안전성 및 내약성은 대체로 우수한 것으로 평가되었으며 보고된 이상 반응의 총 발현율은 위약에서 보고된 이상 반응의 발현율과 유사하였다. 에제티미브와 스타틴의 병용 처방시의 이상 반응은 스타틴 단독 투여시의 이상 반응과 일반적으로 유사하였으나, 트랜스아미나제 수치에 있어서 병용 투여 환자군에서 1.3%, 스타틴 단독 투여군에서 0.4%로 병용 투여한 환자군에서 상승 빈도가 약간 더 높게 나타났다.<sup>9)</sup> 그러나 이러한 상승은 일반적으로 아무런 징후를 동반하지 않았으며 담즙 체류와 관련이 없었고 치료를 중단한 후 혹은 치료 기간중에 기저치로 회복되는 것으로 나타났다.

병용투여군에서 76명, 단독투여군에서 74명의 안전성 결과를 얻어낸 국내 등록 임상 시험 결과에 있어서도, 단독투여군은 18.9%, 병용투여군은 27.6%의 피험자에서 하나 이상의 임상적인 이상반응이 있었으나 양 군에서 빈도의 차이는 없었으며 의미있는 횡문근 용해증의 발생은 없었고 간기능 검사의 이상도 양 군

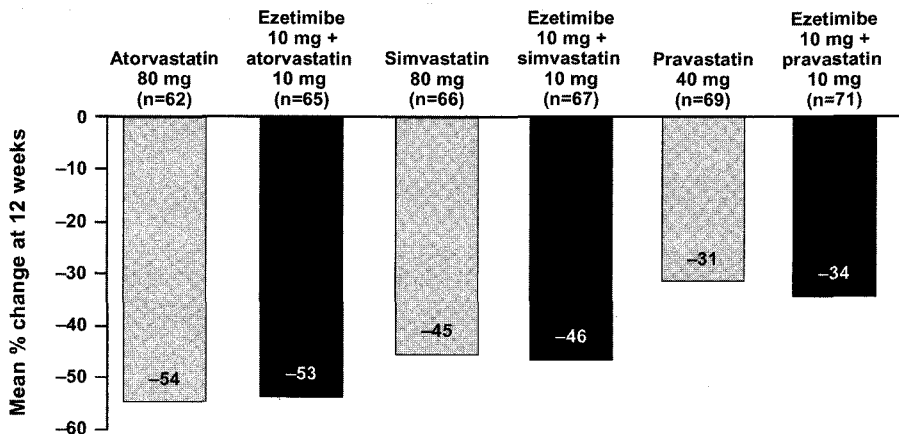


Fig. 4. High-Dose Statin Compared with Ezetimibe Coadministered with Low-Dose Statin (LDL-C) (Adapted from Worldwide Product Circular (ezetimibe), MSP; data from Registration File, MSP; Ballantyne CM et al Circulation 2003;107:2409-2415; Davidson MH et al J Am Coll Cardiol 2002;40:2125-2134.)

에서 차이가 없었다<sup>15)</sup>.

### Conclusion

에제티미브는 소장으로 들어온식이성 및 담즙성 콜레스테롤의 흡수를 억제하는 새로운 작용 기전의 지질 저하제로서, 스타틴과의 병용 처방하면 간에서 콜레스테롤 합성뿐 아니라 소장에서 콜레스테롤 흡수를 이중 억제하여 상가 효과가 우수한 것으로 입증되었다. 특히 에제티미브와 스타틴 저용량의 병용 처방은 스타틴의 고용량 처방과 유사한 효과를 보여, 스타틴 고용량 처방이 불가한 환자의 경우나 스타틴 단독 처방만으로 지질 저하 치료 목표치에 도달하지 못하는 환자군에 있어 그 효과가 클 것으로 기대된다.

### 참고문헌

1. Grundy S.M., et al., Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.
2. 고지혈증 치료지침 제정위원회. 고지혈증 치료지침(제1판), 도서출판 의학출판사, 1996.
3. Knopp R.H. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-509.
4. Brown A.S., et al., Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program--recommended low-density-lipoprotein cholesterol goals with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin and simvastatin. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 665-72.
5. Altmann S.W., et al., Niemann-Pick C1 Like 1 Protein

is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.

6. Davis H.R. Jr., Compton D.S., et al., Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 2032-8.
7. Patrick J.E. et al., Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 430-7.
8. Worldwide Product Circular (ezetimibe), MSD
9. Bays H.E., et al., Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209-30.
10. Ballantyne C.M., et al., Effect of Ezetimibe Coadministered with Atorvastatin in 628 patients with Primary Hypercholesterolemia, a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409-15.
11. Davidson M.H., et al., Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125-34.
12. Melani L, Mills R, et al., for the Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 717-28.
13. Goldberg A.C., et al., Efficacy and Safety of Ezetimibe Coadministered With Simvastatin in Patients With Primary Hypercholesterolemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79: 620-9.
14. Sager P, et al., Effect of coadministration of ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1414-8.
15. MSD Data on File. 2004. In process of publication