

Fenofibrate 투여와 신장 기능의 변화: 무엇을 어떻게 고려해야 할까

서울대학교 의과대학 내과학교실, 보라매병원 심혈관센터

김 상 현

Fenofibrate Therapy and Change of Renal Function: Management, what and How?

Sang-Hyun Kim

*Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine;
Cardiovascular Center, SMG-SNU Seoul Boramae Medical Center, Seoul, Korea*

Fenofibrate is one of PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor alpha) agonists. Fenofibrate decreases effectively triglyceride and increases high density lipoprotein cholesterol level through the effect on lipoprotein lipase, hepatic production and degradation of lipoproteins. Fenofibrate was recommended as the drug for hypertriglyceridemia treatment in European guideline released in 2011. But American heart association guideline in 2013 did not recommend non-statin therapy including fibrate for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. But fenofibrate is still considered as the important drug for the management of atherogenic dyslipidemia especially in patients with metabolic syndrome and diabetes to reduce the residual risk after statin therapy from the evidence of many studies. Fibrates including bezafibrate, gemfibrozil, and fenofibrate increased serum creatinine level in several studies. But the mechanism of change in renal function is not clear till now. And the reversibility of renal function with drug discontinuation is dependent on the kinds of fibrate. Fenofibrate increased serum creatinine level, decreased albuminuria and renal function was reversible with the drug discontinuation in large clinical trials. In these days renal function change with fenofibrate therapy in Korean patients with hypertriglyceridemia was investigated. Fenofibrate treatment for 2 months increased serum creatinine level significantly and old age was associated with the change of renal function in multivariate analysis. Short-term therapy significantly increased serum creatinine level even within normal range, and this change may be important in some groups especially old age. (Korean J Med 2014;86:698-701)

Keywords: Fenofibrate; Creatinine; Glomerular filtration rate

피브린산은 PPAR- α (peroxisome proliferator activated receptor alpha)에 효현제로 작용하여 간에서 중성지방 합성을 억제

하고, 중성지방의 산화를 촉진시킴으로써 중성지방의 대사를 촉진한다. 또한 지단백 분해효소를 억제하는 apolipoprotein

Correspondence to Sang-Hyun Kim, M.D., Ph.D.

Cardiovascular Center, SMG-SNU Seoul Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: +82-2-870-3864, Fax: +82-2-870-3866, E-mail: shkimmd@snu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

C-III의 합성을 감소시켜 초저밀도지단백의 전환 및 분해를 증가시키고 중성지방의 잔류를 감소시키며 고밀도지단백의 중요한 구성요소인 apolipoprotein A-I, II의 합성을 증가시켜 고밀도지단백 콜레스테롤 농도를 증가시킨다.

Fenofibrate는 피브린산 유도체로서 PPAR- α 를 자극하여 효현제로 작용함으로써 저밀도지단백 콜레스테롤 감소 효과는 크지 않으나, 중성지방 감소 및 고밀도지단백 콜레스테롤 증가를 촉진하며 염증인자 발현 억제의 효과를 보인다. Fenofibrate는 당뇨병을 지닌 환자들에서 대단위로 장기간 투여를 통한 예후 개선 여부를 확인하였던 연구인 Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구와 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 복합 심혈관 사건을 유의하게 감소시키지 못하였다[1,2]. 이에 근거하여 2013년 미국 심장학회의 이상지질혈증 치료 지침에서는 피브린산 치료를 주요 대상으로 고려하지 않았다[3]. 한편 FIELD와 ACCORD 연구에서 이상지질혈증을 지닌 환자들은 1/3 정도였고 FIELD 연구에서는 위약군에서 스타틴 치료 비율의 유의한 변화가 연구 결과에 영향을 주었을 가능성이 거론되었다. 중성지방이 높고 고밀도 지단백 콜레스테롤이 낮은 환자군(중성지방 204 mg/dL 이상, 고밀도지단백 콜레스테롤 34 mg/dL 이하)을 대상으로 한 하위분석에서 fenofibrate 투여에 따른 유의한 심혈관 예후 개선이 보고되었고 2011년의 유럽 치료 지침에서는 고중성지방 혈증의 관리에서 약물 치료 부분에서 피브린산 치료를 권유하고 있다[4].

Fenofibrate 투여가 혈중 크레아티닌 농도를 증가시키고 사구체 여과율을 감소시킨다는 것이 FIELD, ACCORD 연구에서도 증명되었으며 하위군 분석에서 약제 복용 중단 후 8 주째의 혈중 크레아티닌 농도는 가역적으로 감소하여 대조군과 유사하게 나타났다[5]. Bezafibrate 투여를 시행하여 신기능 장애를 가진 환자를 대상으로 한 소규모 연구에서는 투약 중단 후에 크레아티닌 농도가 감소하기는 하나 치료 전 농도로는 돌아가지 않는다고 보고였으나[6] fenofibrate를 투여한 FIELD, ACCORD와 같은 대규모 연구에서는 가역적인 변화를 보인 차이가 있다. 현재 fenofibrate 투여는 사구체 여과율에 따라 용량을 감량 조절하도록 권유되고 있다.

2012년에 발표된 FIELD 연구의 당뇨병성 신장 질환 하위군 분석에서 fenofibrate 투여가 대조군에 비해 심혈관 질환 발생을 11% 유의하게 감소시키면서 말기 신장 질환으

로의 진행은 양 군에서 유의한 차이가 없었음을 보고한 바 있으며 FIELD 전체 분석에서도 단백뇨의 감소 효과가 있음이 보고되었다[7].

Fenofibrate 투여가 혈중 크레아티닌 농도를 증가시키고 사구체 여과율을 감소시키는 기전에 대해서는 크레아티닌 생산을 증가시키는 측면과 신장 조직의 변화를 통한 사구체 여과기능의 변화 측면들이 제시되고 있으나 아직까지 명확하게 알려져 있지 않다. 약제 복용 중단 후 가역적으로 기저치로 회귀하는 것에 대해서도 임상적 중요성에 대해 논란이 있다. 하지만 치료 도중 신장 기능의 변화가 다른 약물 치료나 동반 질환의 여부에 따라서는 임상적으로 유의하게 고려할 필요가 있을 것이므로, 항상 관심을 갖고 관찰할 필요가 있다.

이번 호에 발표된 연구는 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상인 86명의 고중성지방혈증 환자를 fenofibrate 투여군과 대조군으로 나누어 2개월 동안 전향적으로 관찰하여 신기능의 변화를 분석하였다. 치료 전 사구체 여과율, 혈중 크레아티닌, 혈중 요소질소 농도는 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 하지만 2개월 경과 후 사구체 여과율은 fenofibrate군에서 95.4 ± 21.1 mL/min/1.73m²에서 77.5 ± 18.7 mL/min/1.73m²로 $-18.6 \pm 8.6\%$ 의 변화를 보인 반면에($p < 0.001$), 대조군에서는 $0.9 \pm 9.6\%$ 의 변화만을 보였다($p = 0.80$). 혈중 크레아티닌 농도는 fenofibrate군에서 치료 전에 0.83 ± 0.20 mg/dL에서 치료 후 0.99 ± 0.24 mg/dL로 증가한 반면에($p < 0.001$), 대조군은 추적 전 0.82 ± 0.20 mg/dL에서 추적 후에 0.81 ± 0.20 mg/dL로 유의한 변화가 없었다($p = 0.37$). 크레아티닌 농도의 백분율 변화는 fenofibrate군에서 $20.2 \pm 11.6\%$ 증가하여 대조군의 $-0.9 \pm 9.6\%$ 와 비교하여 유의하게 더 많이 증가하였다($p < 0.001$) [8].

이 연구에서는 혈중 크레아티닌을 증가시키는 위험인자에 대한 분석결과가 제시되었으며 전체 환자에서 크레아티닌 농도의 백분율 증가는 fenofibrate 투여, 고령과 연관이 있었다. 이에 저자들은 고중성지방혈증을 가진 한국인 환자에서 단기간의 fenofibrate 투여가 이전의 연구 결과와 비교하여 크레아티닌 농도를 훨씬 더 많이 의미 있게 증가시키며 이러한 증가는 고령에서 더 뚜렷하였기에 fenofibrate를 투여할 때에는 신기능의 추적관찰이 특히 고령에서 투약 초기에 필요함을 제시하였다.

이 연구는 한국인을 대상으로 fenofibrate 투여에 따른 신

장기능의 변화를 분석하였고 신장기능의 변화에 영향을 미치는 인자들을 분석하여 제시하였다는 점에서 중요한 의미를 지니고 있다. 또한 이 연구에서 외국이나 국내의 다른 연구들과 달리 8주 동안의 단기간 투여에 따른 결과를 분석하였는데, 이는 연구의 제한점이자 장점으로 작용한다. 장기간 투여 연구의 경우 신기능이나 다른 부작용 발현에 따라 약제 복용을 중단하고 연구에서의 탈락하는 환자들이 약제의 부작용 발현을 과소평가되게 하는 측면이 있다. 이에 비해 단기간 투여에 따른 결과의 분석은 상대적으로 약제 투여에 따른 직접적인 변화를 반영할 수 있다. 그렇지만 추적 기간이 짧은 것은 신 기능 저하의 장기적 결과와 임상적인 의미를 파악할 수 없다는 제한점이 있으며 기존 대규모 연구들에서 나타난 약제 투여 후 4개월 및 1년째까지의 혈중 크레아티닌 상승 여부를 확인할 수 없다. 특히 약제 복용 중단 후 신기능의 변화가 분석되지 않았기에 가역성 여부에 대해 추가적인 연구의 필요성을 제시한다. 그리고 지질 개선 효과를 파악하고 신기능 변화의 의의를 분석하는 측면에서도 지질 수치 변화, cystatin C, homocysteine 농도의 상승 여부 제시도 향후 연구에서는 고려될 필요가 있다.

이전의 국내의 연구에 비해 크레아티닌 농도 상승의 정도가 큰 결과를 보인 것은, 이번 연구가 후향적 분석이 아닌 전향적 연구였기에 선택 비뮴림의 가능성을 배제한 결과일 가능성이 높다. 외국의 연구 결과들에 비해서도 크레아티닌 농도 상승의 정도가 큰 결과를 보인 것에 대해 저자들은 한국인의 체격의 차이에 근거하여 약물 용량의 효과가 나타났을 가능성에 대해 기술하였고 대상 환자 수가 적어 연구 결과의 위음성이나 환자에 따른 절대적인 변화 정도의 변이가 작용했을 가능성도 있다[9]. 추가적으로 이번 연구가 무작위 배정에 근거하지 않았기에 절대적인 차이 비교의 한계를 생각할 수 있고 혈중 크레아티닌이나 사구체 여과율의 정상 범위 내에서의 변화이기에 절대적 변화의 차이 비교의 한계도 고려할 필요가 있다. 하지만 이전 국내 연구에 비해 환자 수가 많으며 전향적인 분석의 결과의 장점이 있기에 한국인에서 혈중 크레아티닌의 변화에 대해 더 관심을 가질 필요가 있음을 제시한 것은 큰 의의가 있다.

이 연구에서 대상 환자군의 체질량지수 26 이상이고 음주율이 51%, 53%로 높으며 베타차단제와 이노제 투여가 상대적으로 높게 나타난 것은, 고중성지방혈증의 전통적인 위험인자를 보여주고 있기에 매우 교훈적이다. 고중성지방혈증

을 치료할 때 유발 인자의 제거가 우선적으로 고려될 필요가 있으며 생활습관의 개선이 필요하다는 것은 기본적인 사항이지만 항상 매우 중요하게 고려될 필요가 있다.

이번 연구나 FIELD 연구에서 나타난 바와 같이 혈중 크레아티닌 증가의 위험군으로 나타난 고령의 환자군에 대해서는 특별한 관심을 가질 필요가 있다[10]. 고령의 경우 사구체 여과율이 감소되어 있으며 동반 질환이 많은 편이어서 복용 약물이 많기에 사구체 여과율의 변화가 크지 않더라도 임상적인 사건 발생의 가능성을 배제할 수 없기 때문이다.

피브린산의 투여가 크레아티닌 농도를 증가시키는 반면 단백뇨를 감소시키며 사구체 여과율의 감소가 가역적으로 회귀하여 말기 신장 질환으로의 진행을 증가시키지 않으므로, 과연 신기능의 악화인가에 대해서는 논란이 있다. 단기간 동안 fenofibrate 투여에 따라 소폭의 사구체 여과율 감소와 혈중 크레아티닌의 정상범위 내 변화가 가진 의미에 대해서는 해석의 차이가 있을 수 있으나 고령의 환자 혹은 치료 도중 신장 기능의 변화가 다른 약물 치료나 동반 질환의 여부에 따라서는 임상적으로 유의하게 고려할 사항이 있을 것이므로, 항상 관심을 갖고 관찰하고 주시할 필요가 있을 것이다.

중심 단어: 페노피브레이트; 크레아티닌; 사구체 여과율

REFERENCES

1. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1849-1861.
2. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362: 1563-1574.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013 Nov 12 [Epub].
4. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:

- 1769-1818.
5. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-290.
 6. Williams AJ, Baker F, Walls J. The short term effects of bezafibrate on the hypertriglyceridaemia of moderate to severe uraemia. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:361-367.
 7. Ting RD, Keech AC, Drury PL et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care* 2012;35:218-225.
 8. Hyeon CW, Choi YH, Hyun S, et al. Effect of short-term fenofibrate therapy on blood creatinine levels in patients with hypertriglyceridemia. *Korean J Med* 2014;86:702-709.
 9. Cho JH, Choi YH, Hyeon CW, et al. Effect of Fenofibrate Therapy on Blood Creatinine Levels in Patients with Hypertension and Hypertriglyceridemia. *J Lipid Atheroscler* 2013;2:19-26.
 10. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011; 54:280-290.