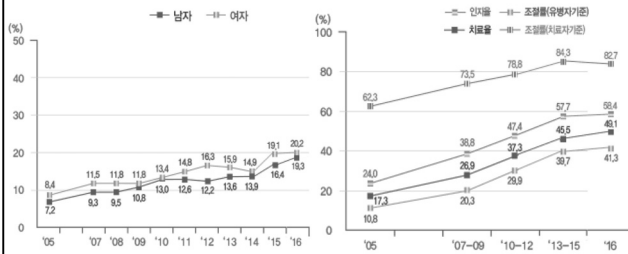


# 고지혈증 치료 Update

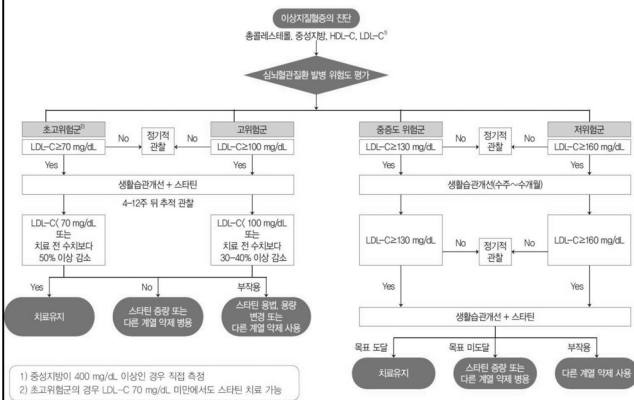
최재경  
건국대학교병원 가정의학과

연수강좌

## 이상지질혈증 - 유병률 및 관리 수준



## 이상지질혈증 - 진단 및 치료



대한의학회 이상지질혈증 임상진료지침 2019

## 이상지질혈증 - 진단

분류	단위 (mg/dL)
<b>총콜레스테롤</b>	
높음	≥ 240
경계치	200-239
적정	< 200
<b>중성지방</b>	
매우 높음	≥ 500
높음	200-499
경계치	150-199
적정	< 150
<b>HDL-C</b>	
높음	≥ 60
낮음	< 40
<b>LDL-C</b>	
매우 높음	≥ 190
높음	160-189
경계치	130-159
정상	100-129
적정	< 100

## 이상지질혈증 - 진단

- 총콜레스테롤, LDL-C, HDL-C는 식후에 현저히 변동하지 않으므로 혈액 채취 시 반드시 공복 상태일 필요는 없으나, 중성지방은 최소 12시간의 공복 필요
- 이상지질혈증의 진단 또는 치료과정에서 LDL-C 또는 Non-HDL-C 수치를 가장 중요하게 고려하는 경우 공복 상태가 아니라도 혈액 채취를 다음 방문으로 미루어 시행할 필요는 없음
- LDL-C를 직접 측정하지 않고 Friedewald equation 식( $LDL-C = TC - HDL-C - TG/5$ )을 이용하여 계산하는 경우는 공복 상태에서 검사한 수치 이용
  - TG 200 mg/dL 이상에서 TG 수치가 커질수록 계산으로 구한 LDL-C 수치와 직접 측정된 수치와의 차이가 증가하여, 계산으로 구한 수치가 직접 측정된 수치를 점점 더 반영하지 못하게 됨

## 이상지질혈증 - 치료 목표치

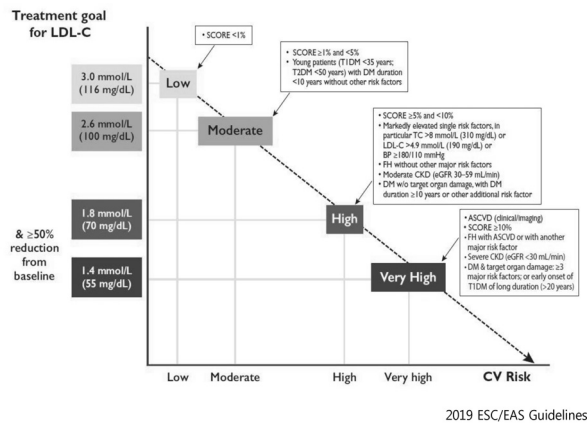
위험도 분류	LDL-C 목표 (mg/dL)	Non-HDL-C 목표 (mg/dL)
<ul style="list-style-type: none"> <li>초고위험군</li> <li>관상동맥질환</li> <li>허혈성 뇌졸중</li> <li>일과성 허혈 발작</li> <li>말초혈관질환</li> </ul>	<p>급성심근경색증 환자 - LDL-C 농도와 상관 없이 스타틴 사용</p> <p>&lt; 70</p>	< 100
<ul style="list-style-type: none"> <li>고위험군</li> <li>경동맥질환</li> <li>복부동맥류</li> <li>당뇨병</li> </ul>	< 100	< 130
<ul style="list-style-type: none"> <li>중등도위험군</li> <li>주요 위험인자 2개 이상</li> </ul>	< 130	< 160
<ul style="list-style-type: none"> <li>저위험군</li> <li>주요 위험인자 1개 이하</li> </ul>	< 160	< 190

## 이상지질혈증 - 주요 위험인자

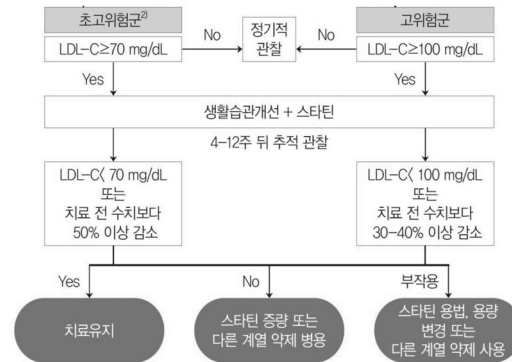
위험인자	내용
흡연	• 흡연하는 경우
고혈압	• 수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 • 확장기혈압 90 mmHg 이상 또는 • 항고혈압제 복용
낮은 HDL-C	• HDL-C 40 mg/dL 미만
연령	• 남성 45세 이상 • 여성 55세 이상
조기 관상동맥질환의 가족력	• 부모, 형제자매 중 남성 55세 미만, 여성의 경우 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병

※ 높은 HDL-C (60 mg/dL 이상)은 보호인자로 간주하여 총 위험인자 수에서 하나를 감한다(총 위험인자 수 - 1).

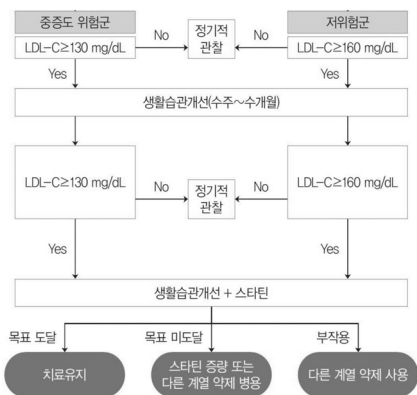
## 이상지질혈증 - 치료 목표치



## 이상지질혈증 - 치료



## 이상지질혈증 - 치료



## 이상지질혈증 - 치료

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels	1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)	2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <120 mg/dL)	3.0 to <3.6 mmol/L (120 to <140 mg/dL)	≥3.6 mmol/L (≥140 mg/dL)
Primary prevention	<1, low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice
	Class* Level <sup>a</sup>	IC	IC	IC	IC	IC
	≥1 to <3, or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice
	Class* Level <sup>a</sup>	IC	IC	IC	IC	IC
	≥3 to <6, or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice
Secondary prevention	>6, or at very high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice
	Class* Level <sup>a</sup>	IIa	IIa	IIa	IIa	IIa
	Very-high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice
	Class* Level <sup>a</sup>	IIa	IIa	IIa	IIa	IIa
	Very-high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice

2019 ESC/EAS Guidelines

## 이상지질혈증 - 생활습관개선

- 식사 요법
  - 포화지방산 및 트랜스 지방산 섭취를 제한
  - 포화지방산 섭취를 줄이고 생선, 견과류 등의 불포화지방산 섭취로 대체
  - 알코올 및 탄수화물 섭취량을 줄여서 총 에너지를 줄이기
  - 과도한 콜레스테롤 섭취는 혈액 내 콜레스테롤 수치에 미치는 영향이 작고 개인차도 많지만, 가급적 1일 300 mg 이내로 섭취
  - 중성지방이 상승된 환자에서 알코올 섭취 제한
  - 중성지방이 상승되어 있지 않은 경우 적정량의 알코올 섭취 (남성 1일 20-30g 미만, 여성 1일 10-20g 미만) 허용
  - 이상지질혈증 개선을 위해 식사 교육

## 이상지질혈증 - 생활습관개선

- 운동 요법
  - 주 3회 이상의 규칙적인 유산소 운동
  - 체중 감량
  - 운동의 종류, 횟수 및 강도는 성별 및 개인의 취향과 운동 능력을 고려하여 차별화
  - 유산소 운동과 더불어 근력운동도 병행
  - 유산소 운동은 중성지방을 감소시키며, HDL-C는 증가시키는 경향이 있고, LDL-C는 거의 변화가 미미
  - 고령, 다수의 위험인자 또는 심혈관질환이 있는 경우에는 운동 시작 전에 의학적 판단 고려

## 이상지질혈증 - 스타틴

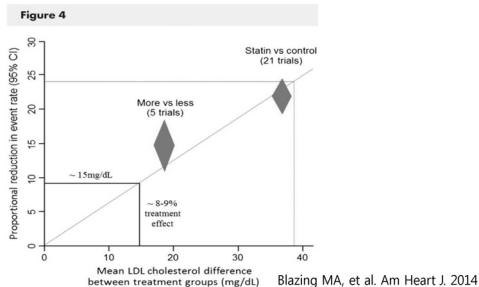
	Low-statin	Prave-statin	Simva-statin	Atorva-statin	Rosuv-statin	Flava-statin
하루용량, mg	20					
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C	-32~-34 -3~-23 ~2~15					
하루용량, mg		40	20	10	5	2
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C		-28~-33 -13~-15 0	-27~-39 -7~-14 6~12	-39~-44 -2~-19 3~6	-40~-49 -7~-23 4~7	-38~-44 -13~-14 5~16
하루용량, mg				20	10	
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C				-41~-50 -4~-33 -1~-19	-42~-50 -12~-32 -16~-20	
하루용량, mg				40	20	
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C				-52~-59 -21~-22 -3	-50~-60 -25 -1	
하루용량, mg				80		
용량별 유효성, % LDL-C 중성지방 HDL-C				-56 -17 지표없음		

## 이상지질혈증 - 치료 조절

- 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우
  - ✓ 스타틴 용량을 최대한 증량 - 부작용 고려
  - ✓ 다른 계열의 지질강화제를 병용
    - 피브레이트, 담즙산 제거제(Bile acid sequestrants/Bile acid binding resin), 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브, Ezetimibe), 오메가-3 지방산
    - 스타틴과 니코틴산(Nicotinic acid/Niacin)의 병용은 권고하지 않음

## 이상지질혈증 - 치료 조절

- 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우
- 다른 계열의 지질강화제를 병용
  - 스타틴에 병용하는 지질강화제로서 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 우선적으로 권고 - 특히 초고위험군에서



## 이상지질혈증 - 치료 조절

- 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우
- 다른 계열의 지질강화제를 병용
  - 스타틴 불내성이 있는 경우 에제티미브 단독 투여 고려

Study or sub-category	N	Ezetimibe Mean (SD)	N	Placebo Mean (SD)	WMD (fixed, 95% CI)	Weight %	WMD (fixed, 95% CI)
Bakkerink	65	-15.40 (14.30)	60	5.30 (14.87)	■	6.41	-24.30 (-39.53, -9.07)
Bays	148	-18.30 (14.40)	146	-2.20 (14.50)	■	10.88	-16.70 (-29.03, -4.37)
Davieson	61	-18.10 (14.84)	59	-1.30 (14.22)	■	4.85	-16.80 (-29.80, -3.80)
Dujovne	664	-16.04 (14.13)	226	0.34 (12.48)	■	31.40	-17.22 (-19.17, -15.27)
Gilberg	89	-19.80 (10.60)	92	2.70 (13.30)	■	9.31	-22.80 (-28.36, -17.24)
Kermer	72	-15.00 (16.97)	68	0.00 (16.00)	■	3.92	-15.00 (-24.84, -5.16)
Knapf	621	-17.49 (14.70)	204	0.79 (12.43)	■	28.35	-18.48 (-20.54, -16.42)
Mean	64	-15.70 (12.80)	65	1.30 (12.90)	■	6.12	-20.00 (-24.43, -15.57)
Total (95% CI)	1784		927		■	100.00	-18.58 (-19.67, -17.49)
Test for heterogeneity: Chi² = 13.47, df = 7 (P = 0.06), I² = 48.0%							
Test for overall effect: Z = 13.19 (P < 0.0001)							

Fig. 2 Mean percentage change in LDL cholesterol concentrations from baseline to end of study (revised). CI, confidence

HDL 3 mg/dL 상승, TG 8 mg/dL 감소

Pandor A, et al J Intern Med. 2009

## 이상지질혈증 - 치료 조절

- 스타틴을 투여한 후에도 LDL-C 농도가 치료목표에 도달하지 않을 경우
- 다른 계열의 지질강화제를 병용
  - 임상적 심뇌혈관질환이 있으면서 고위험의 추가적인 위험도가 동반된 환자 또는 가족성 고콜레스테롤혈증 등에서는 PCSK9 억제제가 추가적으로 고려

표 7. 이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Simon Broome 기준

### Definite 가족성 고콜레스테롤혈증

아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때

- 1) "콜레스테롤 기준에 있으면서 본인이나 \*\*일 - 이차 친척에게 건의 항색증이 있는 경우
- 2) LDL 수용체 돌연변이, familial defective apo B-100, PCSK9에 대한 DNA 기반 증거가 있는 경우

### Possible 가족성 고콜레스테롤혈증

\*콜레스테롤 기준을 만족하고 아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때

- 1) 심근경색의 가족력 : 이차적 친척 중 50세 미만에서, 일차적 친척 중 60세 미만인 경우
- 2) 고콜레스테롤혈증 가족력 : 일 - 이차 16세 이상 친척 중 총콜레스테롤 > 290 mg/dL 혹은 16세 미만의 자녀, 형제, 자매 중 총콜레스테롤 > 260 mg/dL.

\*콜레스테롤 기준 : (16세 미만) 총콜레스테롤 > 260 mg/dL, 혹은 LDL-C > 155 mg/dL  
(16세 이상) 총콜레스테롤 > 290 mg/dL, 혹은 LDL-C > 190 mg/dL.

\*\* 일차 친척 : 부모, 형제, 자매/ 이차 친척 : 조부모, 부모의 형제

## 이상지질혈증 - 치료 조절

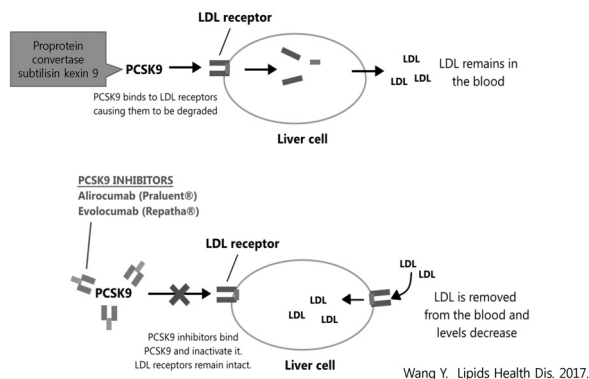
### Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%

2019 ESC/EAS Guidelines

## 이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

### PCSK9 INHIBITOR MECHANISM OF ACTION

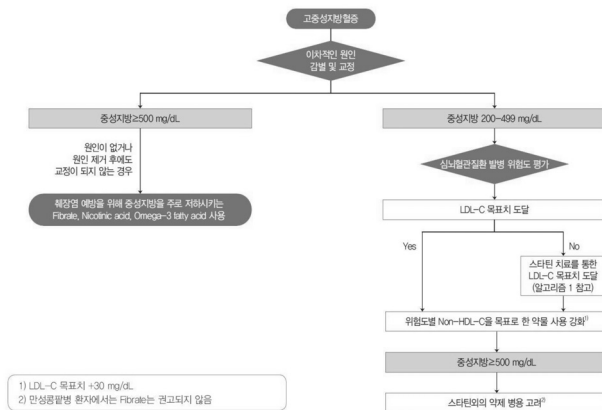


## 이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

- 에볼로쿠마브(레파타), 알리로쿠마브(프랄루엔트)
- 적응증
  - 원발성 고콜레스테롤혈증(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 포함) 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에서 식이요법에 대한 보조요법으로 투여
  - 확립된 죽상경화성 심혈관계 질환(심근경색, 뇌졸중, 말초동맥질환)을 가진 성인 환자에서 다른 위험 인자들의 교정에 대한 보조요법으로 LDL 수치를 저하시킴으로써 심혈관 위험을 감소시키기 위해 최대내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질저하제와 병용
  - 만 12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저하제와 병용



## 이상지질혈증 - 고중성지방혈증 치료



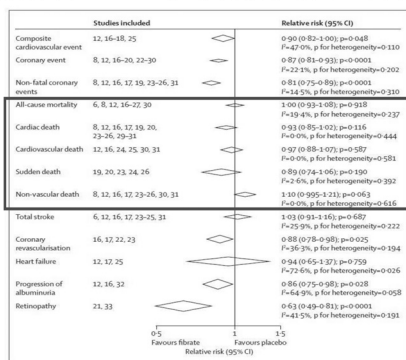
대한 의학회 이상지질혈증 임상진료지침 2019

## 이상지질혈증 - 고중성지방혈증 치료

- 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우 다음의 이차적인 원인 및 지질 대사 이상 등 유전적인 원인을 확인하고 교정
  - 체중증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성신부전, 당뇨병, 갑상선 기능저하, 임신, 에스트로겐 등의 투약력
- 공복 시 중성지방 수치가 500 mg/dL 이상인 경우에는 체중감량의 예방을 위해서 적절한 식이요법 및 금주와 함께 약제 사용
- 고중성지방혈증의 치료를 위해서는 중성지방을 주로 저하시키는 피브레이트, 니코틴산, 오메가-3 지방산 등을 1차 선택 약제로 선택

## 이상지질혈증 - 고중성지방혈증 치료

- 중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서 LDL-C가 함께 상승되어 있는 경우에는 일차적으로 LDL-C 농도를 위험군에 따른 목표치까지 낮춤



Jun M, et al. Lancet. 2010

Figure 4: Summary of the relative risks of all outcomes assessed

## 이상지질혈증 - 고중성지방혈증 치료

- 중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서 LDL-C는 이미 위험군에 따른 목표치 이하로 조절되고 있는 경우
  - 우선 생활습관 교정
  - 이후에도 중성지방 농도가 200-500 mg/dL로 상승되어 있는 경우에는 각 위험군에 따른 Non-HDL-C 치료목표를 이용하여 치료
  - 초고위험군 및 고위험군에서는 심혈관 질환의 예방을 위해 스타틴 외의 약제(피브레이트, 오메가-3 지방산) 병용
- 스타틴과 피브레이트 제제의 병용 시에는 근병증의 부작용 발생 고려

## 이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 혈중 지질 농도
  - 약물 치료 4-12주 후 측정
  - 안정적으로 유지될 경우 6-12개월 간격으로 측정
  - 약물을 병용하여도 1년 이상 LDL-C 치료목표에 도달하지 않은 경우 전문가 자문 또는 진료 의뢰
- 부작용 발생
  - 다른 종류의 스타틴 사용
  - 약물 감량
  - alternative dosing regimens: 이틀에 한번, 1주에 두 번 등

## 이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 간효소 수치(AST/ALT) 측정
  - 스타틴 복용 후 간효소(AST/ALT) 수치는 6주와 12주에 검사를 시행하고 이후 정기적으로 추적 관찰
  - 스타틴 복용 후 간효소(AST/ALT) 수치가 약간 증가한 경우에는 투약 지속
  - 스타틴 복용 후 간효소(AST/ALT) 수치가 정상 상한치의 3배 이상 증가하면 수 일 내지 수 주 이내에 간효소 수치를 다시 검사하고 계속 정상 상한치의 3배 이상 증가되어 있으면 투약 중단
- Cytochrome 450 metabolism - Main
  - 3A4: Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin
  - 2C9: Fluvastatin, Rosuvastatin, Pitavastatin
  - Other: Pravastatin

## 이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

Table 5. Main Pharmacokinetic Parameters of Statins

Statin	Lova	Simva	Atorva	Prava	Fluva	Rosuva	Pitava
Dose range, mg	10-80	5-40	10-80	20-80	20-80	5-40	1-4
Half-life, h	2	2	14	2	3	19	12
Bioavailability, %	5	5	15	15	25	20	50
Lactone prodrug	Yes	Yes	No	No	No	No	No
CYP3A4 substrate	Yes	Yes	Yes	No	No	No	No
CYP2C9 substrate	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes
OAT1B1 substrate	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes
OAT1B3 substrate	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes

Atorva indicates atorvastatin; CYP2C9, cytochrome P450 2C9; CYP3A4, cytochrome P450 3A4; Fluva, fluvastatin; Lova, lovastatin; OAT1B1, organic anion transporting polypeptide B1; OAT1B3, organic anion transporting polypeptide B3; Pitava, pitavastatin; Prava, pravastatin; Rosuva, rosuvastatin; and Simva, simvastatin.

Newman CB, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2019 .

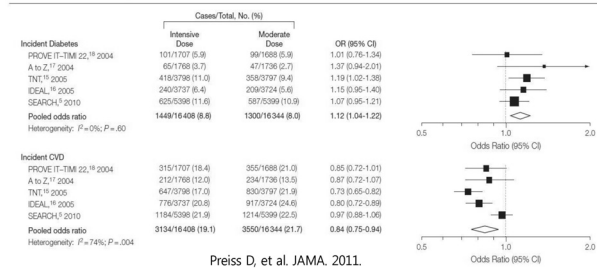
## 이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 근육효소 수치(CK) 측정
  - 스타틴과 피브레이트 제제의 병용 시에는 근병증의 부작용 발생 주의
  - 스타틴과 겐피프로질(Gemfibrozil)과의 병용요법은 근병증의 위험으로 권고되지 않음
  - 약물 치료 과정 중에 근육 관련 증상(근육통, 근쇠약감)을 호소할 경우 CK 측정
    - 운동, 갑상선기능저하증, 스테로이드제제를 포함한 일부 약물, 알콜 등 다른 원인으로 근육 효소 수치가 상승할 수 있는 가능성 고려
    - 근육 관련 증상을 호소하나 CK 수치가 정상 상한치의 4배 미만일 경우는 스타틴 중단하고 2-4주 후 다시 투여
    - 근육 관련 증상을 호소하고 CK 수치가 정상 상한치의 4-10배인 경우는 근육 관련 증상과 CK 수치가 정상화 될 때까지 투약 중단
    - CK 수치가 정상 상한치의 10배 이상 증가되면 투약 중단

## 이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 혈당 측정
- 스타틴은 특히 당뇨병 발생 위험인자가 있는 환자에서 용량 비례하여 당뇨병 발생률을 증가시키므로 이런 환자에서는 혈당 추적 관찰 필요

Figure 2. Meta-analysis of New-Onset Diabetes and First Major Cardiovascular Events in 5 Large Trials Comparing Intensive-Dose to Moderate-Dose Statin Therapy

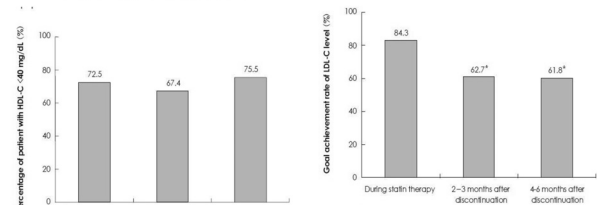


## 이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 사구체여과율(GFR) 측정
- 사구체 여과율 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만의 만성콩팥병 환자에서는 스타틴 단독 혹은 스타틴/콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용 요법 권고
- 피브레이트 투여 후 지속적으로 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만이면 투약 중단
- 투석 환자에서 심혈관질환의 위험성이 높음에도 불구하고 스타틴 단독 또는 스타틴과 에제티미브 병용투여는 권고되지 않음 다만, 이미 이상지질혈증에 대한 치료를 하고 있는 투석 환자의 경우에는 약제 유지
- 신장이식을 받은 환자는 스타틴 치료

## 이상지질혈증 - 치료 유지

- 이상지질혈증의 스타틴 치료는 평생 지속
- 금연이나 10% 이상의 체중 감량 등 위험인자의 유의한 변화가 있는 경우에는 약물의 감량을 고려

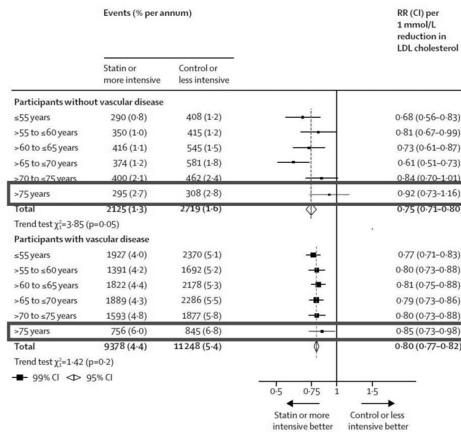


연구대상자 69명, 후향적 관찰 연구

Fig. 3. The achievement rate of target LDL-C level by NCEP-ATP III guideline. \* $p<0.001$  when compared with goal-achievement rate during statin therapy. LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol. NCEP-ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.

김민경 외. 대한심장학회지 2008.

## 이상지질혈증 - 치료 유지



## 이상지질혈증 -치료 유지

