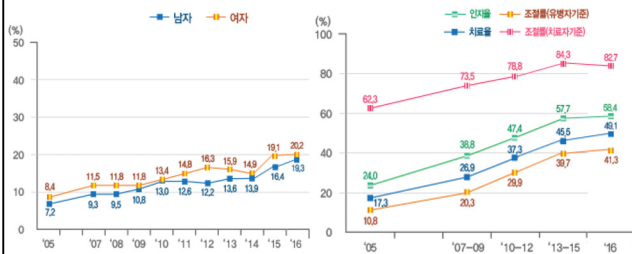


이상지질혈증 치료 Update

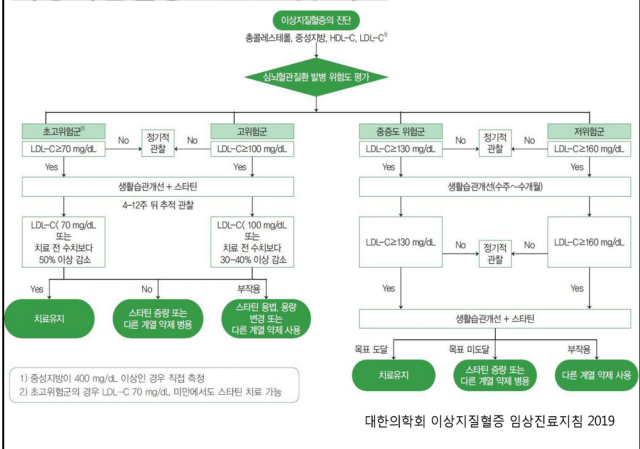
최재경
건국대병원

연수강좌

이상지질혈증 - 유병률 및 관리 수준



이상지질혈증 - 진단 및 치료



이상지질혈증 - 진단

분류	단위 (mg/dL)
총콜레스테롤	
높음	≥ 240
경계치	200-239
적정	< 200
중성지방	
매우 높음	≥ 500
높음	200-499
경계치	150-199
적정	< 150
HDL-C	
높음	≥ 60
낮음	< 40
LDL-C	
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"> 초고위험군 관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 허혈 발작 말초혈관질환 	< 70	< 100
<ul style="list-style-type: none"> 고위험군 경동맥질환 복부동맥류 당뇨병 	< 100	< 130
<ul style="list-style-type: none"> 중등도위험군 주요 위험인자 2개 이상 	< 130	< 160
<ul style="list-style-type: none"> 저위험군 주요 위험인자 1개 이하 	< 160	< 190

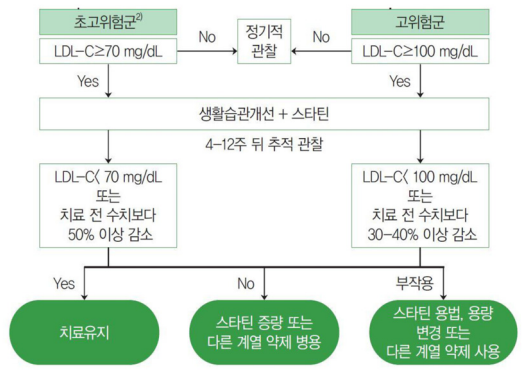
급성심근경색증 환자
- LDL-C 농도와 상관
없이 스타틴 사용

이상지질혈증 - 주요 위험인자

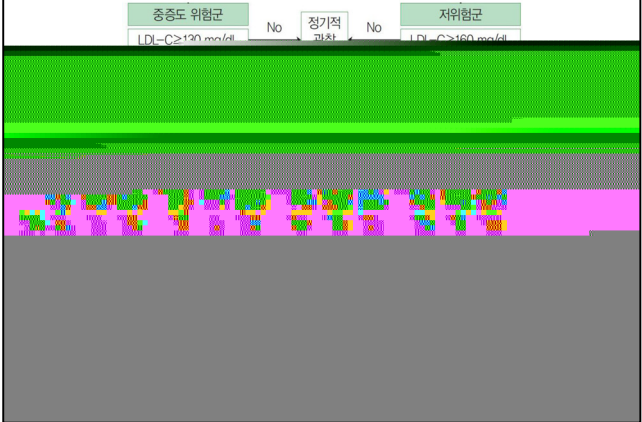
위험인자	내용
흡연	• 흡연하는 경우
고혈압	• 수축기혈압 140 mmHg 이상 또는 • 확장기혈압 90 mmHg 이상 또는 • 항고혈압제 복용
낮은 HDL-C	• HDL-C 40 mg/dL 미만
연령	• 남성 45세 이상 • 여성 55세 이상
조기 관상동맥질환의 가족력	• 부모, 형제자매 중 남성 55세 미만, 여성의 경우 65세 미만에서 관상동맥질환이 발병

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

이상지질혈증 - 치료



이상지질혈증 - 치료



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 - 생활습관개선

Table 2 Several studies about effects of aerobic exercise on HDL-C, LDL-C and TG in rats

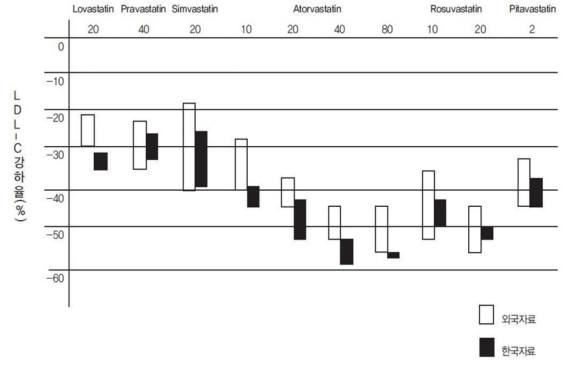
References	n	Design	Training time	Training frequency	Training strength	Changes of HDL-C	Changes of LDL-C	Changes of TG
Kazemini et al. [25]	12	RCT	8 weeks	5 times/week	20-28 m/min	8.30 mg/dL, higher than control group	2.45mg/dL, lower than control group	5.26 mg/dL, lower than control group
Ghanbari-Niaki et al. [26]	10	RCT	6 weeks	90 min/day 5 days/week	25 m/min	11.86 mg/dL, higher than control group	1.02 mg/dL, lower than control group	25.5 mg/dL, lower than control group
Kazeminasab et al. [27]	12	RCT	4 weeks	1 h/day 5 days/week	20-28 m/min	4.67 mg/dL, higher than control group	3.5 mg/dL, lower than control group	1.33 mg/dL, higher than control group

Wang Y. Lipids Health Dis. 2017.

이상지질혈증 - 스타틴

	Low-dose	Pravastatin	Simvastatin	Atorvastatin	Rosuvastatin	Pitavastatin
하루용량, mg	20					
용량별 유효성, %						
LDL-C	-32~-34					
중성지방	-3~-29					
HDL-C	-2~15					
하루용량, mg		40	20	10	5	2
용량별 유효성, %						
LDL-C		-28~-33	-27~-39	-39~-44	-40~-49	-38~-44
중성지방		-13~-15	-7~-14	-20~-19	-7~-23	-13~-14
HDL-C		0	6~12	3~6	4~7	5~18
하루용량, mg				20	10	
용량별 유효성, %						
LDL-C				-41~-50	-42~-50	
중성지방				-4~-33	-12~-32	
HDL-C				-1~-19	-16~-20	
하루용량, mg				40	20	
용량별 유효성, %						
LDL-C				-52~-59	-50~-60	
중성지방				-21~-22	-25	
HDL-C				-3	-1	
하루용량, mg				80		
용량별 유효성, %						
LDL-C				-56		
중성지방				-17		
HDL-C				지표없음		

이상지질혈증 - 스타틴

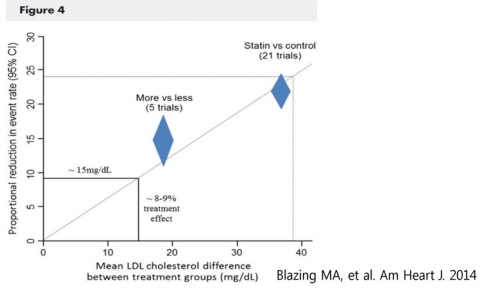


이상지질혈증 - 치료 조절

- 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 단독 투여 고려

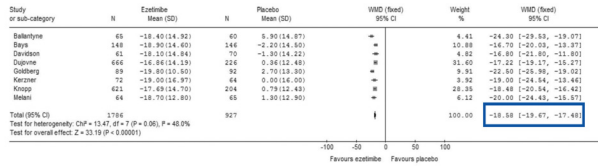


Fig. 2 Mean percentage change in LDL cholesterol concentrations from baseline to end of study (revised). CI, confidence interval.

HDL 3 mg/dL 상승, TG 8 mg/dL 감소

Pandora 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. 이형합합 가족성 고콜레스테롤혈증 진단을 위한 Simon Broome 기준

■ Definite 가족성 고콜레스테롤혈증

- 아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때
- 1) "콜레스테롤 기준에 맞으면서 본인이나 **일-이차 친척에게 간의 황색종이 있는 경우
- 2) LDL 수용체 결핍변이, familial defective apo B-100, PCSK9에 대한 DNA 기반 증거가 있는 경우

■ Possible 가족성 고콜레스테롤혈증

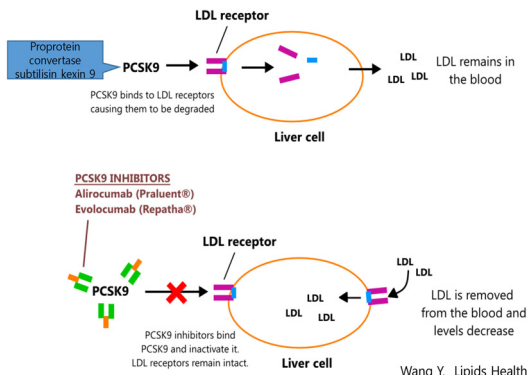
- *콜레스테롤 기준을 만족하고 아래 기준 중 최소 한 가지를 만족할 때
- 1) 삼촌/형제/가족력 : 이차의 친척 중 50세 미만에서, 일차의 친척 중 60세 미만인 경우
- 2) 고콜레스테롤혈증 가족력 : 일-이차 16세 이상 친척 중 총콜레스테롤) 290 mg/dL 혹은 16세 미만의 자녀, 형제, 자매 중 총콜레스테롤) 260 mg/dL

*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, 자녀/ 이차 친척 : 조부모, 부모의 형제

이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

PCSK9 INHIBITOR MECHANISM OF ACTION



Wang Y. Lipids Health Dis. 2017.

이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

FOURIER 연구

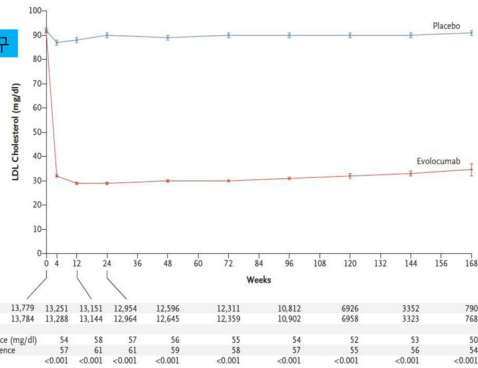


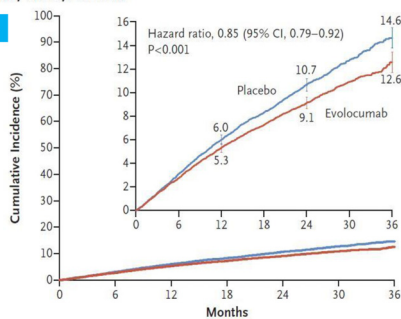
Figure 1. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels over Time.

Sabatine MS, et al. NEJM. 2017.

이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

A Primary Efficacy End Point

FOURIER 연구



No. at Risk	Placebo	Evolocumab
0	13,780	13,784
6	13,278	13,351
12	12,825	12,939
18	11,871	12,070
24	7,610	7,771
30	3,690	3,746
36	686	689

Sabatine MS, et al. NEJM. 2017.

이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

LDL Cholesterol Levels during the Trial

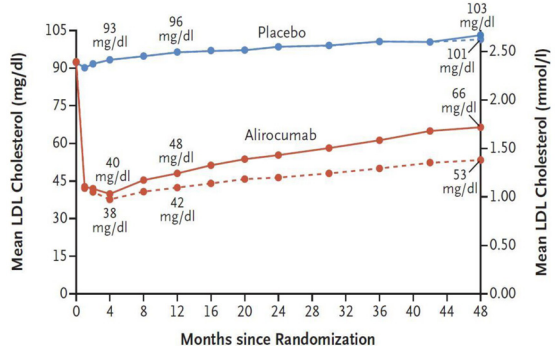
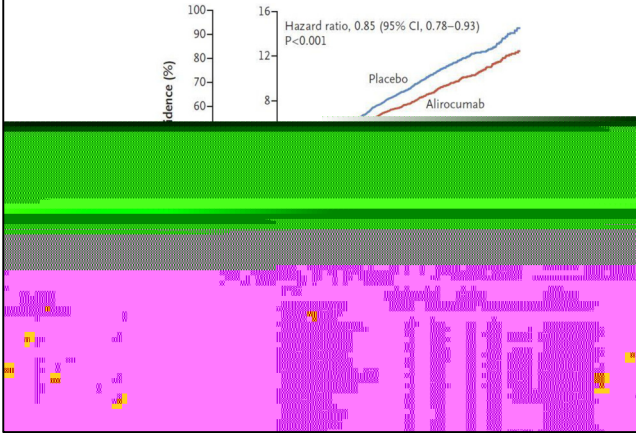


Figure 1. LDL Cholesterol Levels during the Trial.

Schwartz GG, et al. NEJM. 2018.

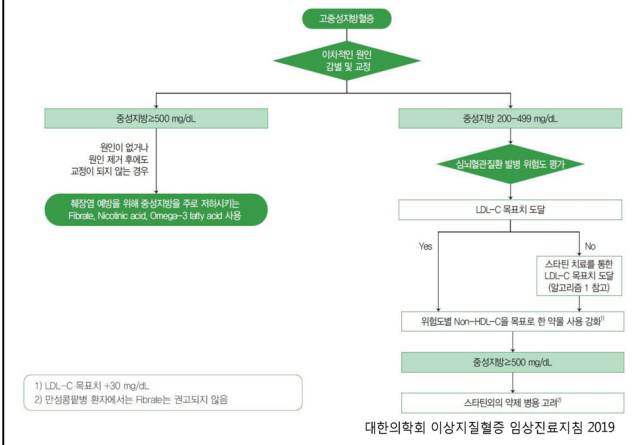
이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor



이상지질혈증 - PCSK9 inhibitor

- 에블로쿠맙(레파타), 프랄렌트(알리로쿠맙)
- 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 수준을 저하시킴으로써 심혈관 위험을 감소시키기 위해 최대내약용량의 스타틴 또는 스타틴과 다른 지질저해제와 병용
 - 만 12세 이상의 소아 및 성인의 동형접합 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 다른 지질저해제와 병용

이상지질혈증 - 고중성지방혈증 치료

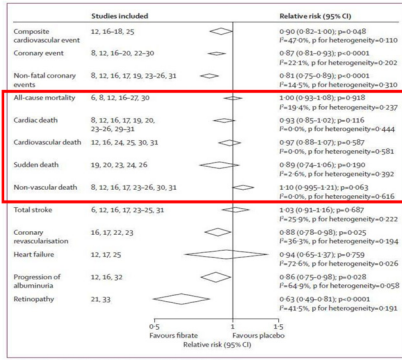


이상지질혈증 - 고중성지방혈증 치료

- 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 체장염의 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

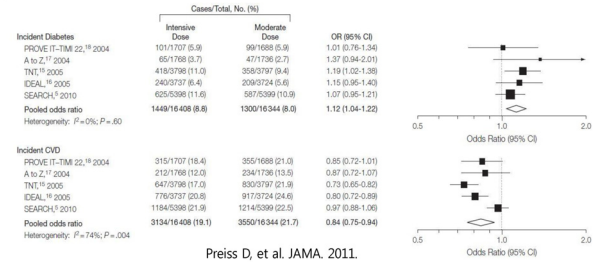
이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 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
- 간효소 수치(AST/ALT) 측정
 - 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
- 근육효소 수치(CK) 측정
 - 스타틴과 피브레이트 제제의 병용 시에는 근병증의 부작용 발생 주의
 - 스타틴과 겐피프로질(Gemfibrozil)과의 병용요법은 근병증의 위험으로 권고되지 않음

이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 혈당 측정
 - 스타틴은 특히 당뇨병 발생 위험인자가 있는 환자들에서 용량 비례하여 당뇨병 발생률을 증가시키므로 이런 환자들에서는 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



Preiss D, et al. JAMA. 2011.

이상지질혈증 - 치료 후 추적관찰

- 사구체여과율(GFR) 측정
 - 사구체 여과율 60 mL/min/1.73m² 미만의 만성콩팥병 환자에서는 스타틴 단독 혹은 스타틴/콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브) 병용 요법 권고
 - 피브레이트 투여 후 지속적으로 사구체여과율이 30 mL/min/1.73m² 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

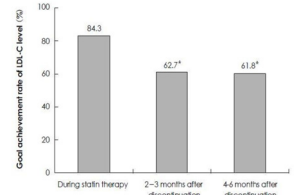
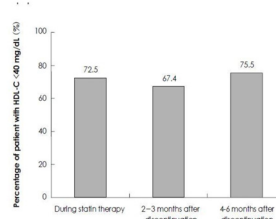


Fig. 2. The percentages of patients whose HDL-C levels were lower than 40 mg/dL (p=NS). HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol.

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.

연구대상자 69명, 후향적 관찰 연구

김민경 외. 대한심장학회지 2008.

이상지질혈증 -치료 유지

