

# 이상적인 혈중 콜레스테롤 조절 지침: 2013년 ACC/AHA 권고안 분석

최 효 인 · 한 기 훈 | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

## The ideal management of blood cholesterol: a review of the updated 2013 ACC/AHA cholesterol guideline for reducing cardiovascular risk

Hyo-In Choi, MD · Ki Hoon Han, MD

Division of Cardiology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) is the most important public health problem worldwide in terms of the size of expenditures in most healthcare budgets. In November 2013, the American College of Cardiology and American Heart Association (ACC/AHA) released a clinical practice guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce ASCVD risk in adults. Based on the design and results of the randomized clinical trials and meta-analyses published through July 2013, four groups of individuals were identified for whom an extensive body of randomized clinical trial evidence demonstrated a clear reduction in ASCVD events from statin therapy with a good margin of safety. Together with ASCVD, in severe hypercholesterolemic (low-density lipoprotein cholesterol  $\geq 190$  mg/dL) or diabetic subjects, the guideline recommends the use of statins if the newly-developed Pooled Cohort Equations estimate a 10-year ASCVD risk of equal to or higher than 7.5%. The guideline recommendations represent a new paradigm for treating cholesterol focused on using the appropriate intensity of statin therapy for those most likely to benefit, while the guideline has eliminated low-density lipoprotein cholesterol and non-high-density lipoprotein cholesterol targets. Non-statin therapies were discouraged due to the lack of evidence for their production of acceptable ASCVD risk reduction benefits. This radical shift away from the set of previous guidelines has created controversy and confusion. This article reviews the 2013 ACC/AHA guideline for the treatment of blood cholesterol to reduce ASCVD risk in adults and the optimal strategies for using this guideline in clinical practice.

**Key Words:** Guideline; Cholesterol; Cardiovascular risk; Statin

Received: June 3, 2014 Accepted: June 17, 2014

Corresponding author: Ki Hoon Han

E-mail: steadyhan@amc.seoul.kr

© Korean Medical Association

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### 서론

죽상경화성 심혈관질환은 사망 및 삶의 질 저하뿐만 아니라 막대한 의료비용을 발생시키는 가장 흔한 원인 중 하나이다. 2013년 미국 통계에 따르면 미국인 3명 중 1명이 심혈관 질환에 의하여 사망한다[1]. 죽상경화성 심혈관질환은 건강한

**Table 1.** Type and dose of statins according to the LDL-C lowering intensity

High-intensity	Intermediate-intensity	Low-intensity
Mean LDL-C reduction >50%	Mean LDL-C reduction 30% - 50%	Mean LDL -C reduction <30%
Atorvastatin 40 <sup>a)</sup> -80 mg	Atorvastatin 10 mg	Pravastatin 10-20 mg
Rosuvastatin 20 mg	Rosuvastatin 10 mg	Lovastatin 20mg
	Simvastatin 20-40 mg	
	Pravastatin 40 mg	
	Lovastatin 40 mg	
	Fluvastatin 80 mg	
	Pitavastatin 2-4 mg	

All statins and specified doses were proven by randomized clinical trials except pitavastatin, which was approved by Food and Drug Administration, but not proved by randomized controlled trial.

LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

<sup>a)</sup> Was proved by IDEAL study.

생활습관 및 고혈압 조절, 혈중지질농도 조절을 통한 예방효과가 있는 것이 증명되어 있어 이에 대한 적극적인 조절이 중요하다 할 수 있겠다. 2013년 11월 미국심장학회(American College of Cardiology and American Heart Association, ACC/AHA)는 성인의 심혈관질환 위험도 감소를 위한 새로운 혈중 콜레스테롤 조절 지침을 발표한 바 있다[2]. 2001년 소위 National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Panel III (NCEP-III/ATP-III) 지침[3]이 나온 이후 십 수년 만의 대규모 개정으로서 신뢰할 수 있는 지침 마련을 위하여 의학협회에서 제시된 진료지침 원칙[4]을 준수하고자 하였다. 금번 조절지침의 가장 단단한 뼈대는 기왕에 이루어진 대규모 임상결과만을 토대로 하여 확실한 증거만을 중심으로 한 지침을 제시하였다는 것이다. 즉 실험연구, 동물실험, 역학분석 및 기타 관찰연구의 결과들은 반영하지 않고 무작위대조시험과 메타분석의 결과에서 얻어진 결과만을 토대로 내용을 작성하여 개개의 지침은 강한 정도의 권고/증거 수준(class of recommendation/level of evidence)을 가지고 있다.

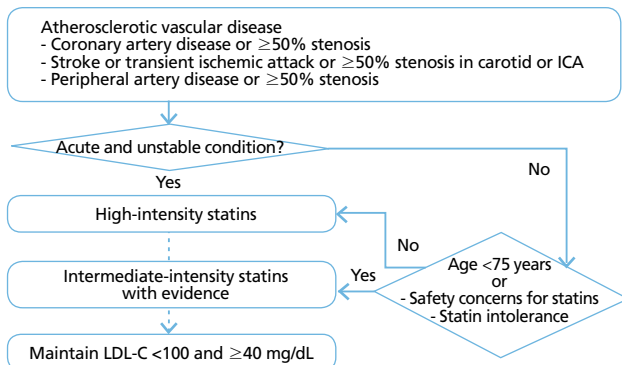
그러나 한편으로 2013 ACC/AHA 진료지침은 기존에 발표되어 널리 사용되던 2001 NCEP-III/ATP-III [3], 2011 ESC/EAS (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society) 조절지침[5] 등 이전에 발표되었던 지침들과는 그 접근법, 치료방법, 위험군의 산정 등에 있어 심대한 변화를 보이고 있어 학계와 임상사들에게 큰 논란을 불러 일으켰다. 즉 의료진 입장에서 혈중 콜레스테롤을 현실적으로 편리하게 적용하고자 조절의 판단 흐름

을 최대한 단순화하고자 하였다. 즉, 스타틴의 효용이 확실한 그룹을 크게 4군으로 나누어 단계적으로 접근하도록 하고 있으며 해당 군들에 대하여 어떠한 스타틴을 얼마나 복용하는 것이 이상적인 지를 서술하고 있다. 본 지침은 스타틴의 종류와 용량을 세분화하여 저밀도지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)의 강하효과 정도에 따라 기저치 대비 50% 이상의 강하효과를 보이는 경우를 고강도, 30-50%의 강하효과를 보이는 경우를 중강도, 그 이하를 저강도로 정의하였고 그들 중 임상연구를 통한 근거가 확실한 용량을 표시하여 구분하였다. 한편으로는 모든 임상연구를 통틀어 75세 이상의 고령자에는 스타틴의 효과 검증이 미흡하다는 점을 인정하여 같은 조건의 저연령층보다 한 단계 약한 스타틴 용량을 권고하며, 또한 스타틴을 지속적으로 장기 투여하였을 때의 안정성이 우려되는 경우는 한 단계 약한 스타틴 용량을 권고하고 있다. 본 논문에서는 4그룹의 대상군들의 특성에 대하여 간략한 정리 설명을 하고 각 부분에 대한 해석 또는 객관적 주관적 논의를 함으로써 특히 한국인들에게 이러한 지침들을 어떻게 적용할 수 있는지를 정리하고자 노력하였다.

이번의 콜레스테롤 조절지침과 함께 별도의 논문을 통하여 심혈관 질환자의 위험도 관리를 위해 건강한 식이와 생활습관 교정이 모든 치료와 병행되어야 한다고 기술하고 있다[6]. 본 논문은 주로 약물치료에 주안점을 두어 작성하였으므로 비약물요법에 대한 자세한 논의는 유보하기로 한다.

## 권고되는 스타틴의 용량 및 용법

Table 1은 이번 진료지침에서 권고되는 스타틴의 용량 및 용법을 나타내고 있다. 서론에서 간략히 언급한 바와 같이 새로운 진료지침에서는 LDL-C, non-high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) 및 HDL-C에 의존한 특정 목표치를 삭제하는 대신 기저치 대비 콜레스테롤 강하효과에 따른 스타틴의 종류와 용량으로 구분하여 명시하고 있다. 표의 굵은 활자체로 표시된 스타틴의 용량이 무작위대조실



**Figure 1.** Statin therapy in patients with clinical atherosclerotic cardiovascular disease. If low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) <40 mg/dL, lower statin dose or switch to lower intensity statins with evidence. If LDL-C >100 mg/dL, check compliance and increase statin dose or switch to higher intensity statins with evidence or consider adding nonstatins. ICA, intracranial artery.

험에서 심혈관질환의 위험도를 감소시키기가 증명된 약제와 각각의 용량들이며 미국 식품의약국 승인은 받았지만 무작위대조실험을 통한 효과가 증명되지 않은 약제와 용량은 이탤릭체로 표시되어 있다. 무작위대조실험에 의하여 도출된 증거에 따라, 고강도 스타틴 치료는 기저치 대비 50% 이상의 LDL-C 강하효과가 있는 약제, 중강도 스타틴 치료는 기저치 대비 30%에서 50%의 LDL-C 강하효과가 있는 약제, 저강도 스타틴 치료는 기저치 대비 30% 미만의 LDL-C 강하효과가 있는 약제들로 구성되어 있다.

## 스타틴의 효용이 확실한 네 그룹의 대상자군들

### 1. 제1군: 죽상경화성 심혈관질환자

죽상경화성 심혈관질환자는 관상동맥 심질환자(급성관상동맥증후군, 심근경색, 안정형협심증, 관상동맥 또는 기타 동맥재개통술의 병력), 뇌졸중(일과성 허혈발작), (죽상경화증에 의한)말초동맥질환의 세 가지로 정의되었다. 뇌졸중은 뇌경색에 제한하는 것이 좋다고 판단되는데, 출혈성뇌졸중은 고용량의 스타틴을 복용하였을 때에 위험도 증가를 보이는 결과가 다수 존재하고[7] 소혈관질환에 의한 소위 열공뇌졸중(lacunar infarct)에 대한 스타틴의 효과는 확실히 증명된 바 없기 때문이다. 스타틴의 뇌졸중 예

방효과 정도는 심혈관질환의 병력 유무와 상관관계 없지만 관상동맥질환의 예방효과보다 정도가 약하기 때문에[8] 뇌경색 병력 환자에서 2차예방의 목적으로 스타틴을 투약할 경우, 뇌졸중의 종류를 세분화 하여 스타틴 복용군 여부를 판단하는 것이 좋겠다. 한편 말초동맥죽상경화질환 예방에 대한 스타틴의 효과를 검증한 결과는 근거가 부족하며 사실상 스타틴 치료와 함께 흡연, 당뇨 등 기타 위험인자들의 교정이 중요시 되고 있다[9]. 한국의 경우 증상이 관동맥 및 경동맥 등의 협착이 발견되는 경우가 많으므로 50% 이상의 협착이 관동맥, 경동맥, 말초동맥에 증상이 발견될 때는 본 지침에서의 언급은 없으나 NCEP-III 기준에 근거하여 관상동맥 질환과 말초혈관질환 상태에 준하여 조절을 하여도 무방하리라 판단된다.

소위 2차예방으로 분류되는 제1군에게 권고되는 스타틴은 고강도의 스타틴이며 75세 이상의 고령이나 스타틴의 치료에 부작용 등으로 유지가 어려울 경우 한 단계 완화된 중강도의 스타틴을 사용하도록 권고하고 있다. 대규모 무작위배정 임상시험의 결과에 의해 atorvastatin 80 mg [10–12]과 JUPITER 연구에서의 rosuvastatin 20 mg의 LDL-C 감소효과가 기저치에 비해 평균 50% 이상인 것으로 판단되므로 스타틴에 대한 금기가 없는 한 권장된다. 한편 메타분석에서는 스타틴은 오래 복용할 수록 심혈관질환의 예방효과가 극대화 된다는 보고는 존재하지만 얼마나 오래 고용량을 유지하여야 하는지에 대하여서는 증거가 적고, atorvastatin과는 달리 rosuvastatin은 심혈관질환 병력자들에 대한 일차 연구종료점의 감소효과가 증명된 바 없으며 단지 A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden 연구 등에서 대리표지자로서 2년간의 40 mg/day 투여로 죽상경화반의 퇴축이 증명된 수준임을 유념해야겠다[13–15].

### 2. 제2군: 상위군에 해당되지 않고 저밀도지단백

#### 콜레스테롤 수치가 190 mg/dL 이상인 경우

제2군은 20세 이상의 성인에서 LDL-C 수치가 190 mg/dL 이상인 경우로, 죽상경화성 심혈관질환의 평생 위험도가 높

은 군으로 분류되며 가족성 고콜레스테롤혈증이 포함된다. 약 39 mg/dL (1 mmol/L)의 LDL-C 수치감소는 죽상경화성 심혈관질환의 위험도를 약 20% 가량 낮출 수 있는 것으로 알려져 있으며[16] 생활습관 교정과 함께 고강도 스타틴 치료를 통한 LDL-C의 강하가 권유된다. 제2군은 1차예방의 범주에 속하며 LDL-C 수치 이외 기타 위험인자들의 유무가 다양한 이소성이 높은 집단으로서 고강도 스타틴의 예방효과는 예상되나 경우에 따라 비용대비 효용성이 가장 낮을 수도 있는 집단으로 판단된다. 가령 기타 위험인자들이 없는 비당뇨 여성인 경우라면 (고강도)스타틴의 효용성의 증거력이 가장 약하다. 제2군 이하의 하위군에서는 뇌심혈관질환의 병력이 없는 1차예방이므로 스타틴의 효과가 부작용을 능가하는 효용을 보일 것인지를 더욱 적극적으로 고려하며, 약물투여 결정에 앞서 간기능(alanine aminotransferase, ALT수치 등)을 확인하여 정상치의 3배 이상 증가한 경우 스타틴의 사용 제한을 고려한다. 또한 2차성 이상지혈증 여부를 반드시 검증하여야 하므로 중성지방이 500 mg/dL 이상인 복합형 이상지혈증인지, 유전적 이상지혈증인지를 검토하여야 한다. 이 군에서 스타틴에도 충분한 LDL-C의 강하를 얻을 수 없다면 지침에서는 비스타틴 지질 강하 약제의 사용이 필요할 수 있다. 또한 75세 이상의 증거력이 약한 고령에서는 한 단계 이하 용량의 스타틴이 권유된다.

### 3. 제3군: 상위군에 해당되지 않은 당뇨

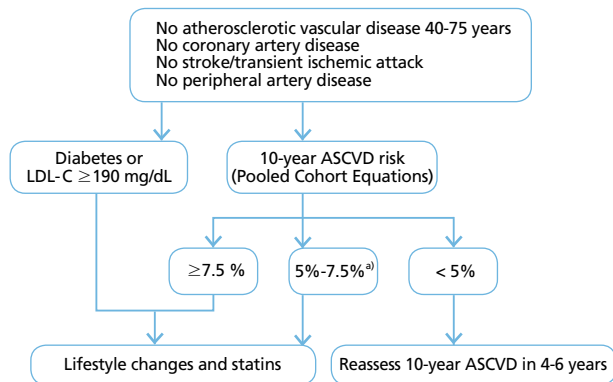
40세에서 75세 사이의 제1형 또는 제2형 당뇨병환자의 경우 스타틴 치료가 뇌심혈관 위험도를 낮출 수 있을 것이라 유추되어 최소한 중강도 이상의 스타틴 치료가 권고된다. Collaborative Atorvastatin Diabetes Study연구와 같은 경우는 중강도에 해당하는 atorvastatin 10 mg의 저용량 투여로도 당뇨상태에서의 심혈관질환의 예방을 보여주어 [17] 이와 같이 권고되지만, 아래에서 언급하게 될 10년 내 죽상경화성 심혈관질환 발생 위험이 7.5% 이상이면 고강도의 스타틴 치료를 권고하고 있다. 같은 당뇨상태라 하더라도 10년 내의 죽상경화성 심혈관질환 발생위험의 고저에 따라 위험성을 차등화하는 접근은 이전의 지침에 비하여 개선된

점이라고 할 수 있으나 뇌심혈관질환이 없으면서 콜레스테롤이 아주 높지 않은 상태의 당뇨에게 고강도에 해당하는 스타틴의 효용성이 증명된 독립적인 연구는 아직 없다. 40세 미만과 75세 이상의 당뇨는 증거력이 적으므로 죽상경화성 심혈관질환자의 위험도를 종합적으로 고려하여(하기 제4군 참조) 대상자와의 상담을 통하여 스타틴 치료의 강도를 결정하도록 하고 있다. 고강도 스타틴의 장기사용에서 증가할 수 있는 당뇨의 발생에 대한 중요성을 고려하는데 모든 스타틴이 해당될 수 있으나 rosuvastatin의 경우 용량의존적으로 당뇨의 발생이 증가하는 것이 보고가 되므로[18,19] 사용 시 유념하여야겠다. 고강도 및 중등도 스타틴의 사용으로 인한 연간 당뇨의 발생 위험은 1,000명당 각각 0.33 및 0.11명으로 추정된다.

### 4. 제4군: 상위군에 해당되지 않으며 10년 내 죽상경화성 심혈관질환의 발생이 7.5% 이상으로 높은 경우

뇌심혈관질환이나 당뇨가 없는 40-75세 사이, LDL-C가 70-189 mg/dL인 집단의 경우 10년 내 죽상경화성 심혈관질환 위험도를 계산하여 스타틴 치료 시작여부를 결정한다. 이번 진료지침의 괄목한 부분 중의 하나인 Pooled Cohort Equations (see <http://my.americanheart.org/cvriskscalculator> and <http://www.cardiosource.org/science-and-quality/practiceguidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx> for risk equations)는 10년 내 죽상경화성 심혈관질환의 위험도를 예측하여 스타틴 치료의 시작여부 결정의 지침이 되는 방법이다. 죽상경화성 심혈관질환 위험도의 상대적인 감소(% reduction) 효과는 남녀 동등할 것으로 판단되나 인종간의 차이는 존재하는 것으로 보아야 할 것으로 보인다. 즉 한국인과 같은 아시아인은 백인과 같은 알고리즘을 사용함으로써 위험도의 과대평가 또는 해당군에 대한 스타틴 효과의 과대평가 가능성이 존재한다는 점을 유념해야겠다. 이 Pooled Cohort Equation은 최근 발표된 5개의 NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) 기반의 종적 인구 코호트를 종합하여 개발되었는데, 첫 심근경색의 발생, 심혈관질환으로 인한 사망, 치명적 또는 비치명적 뇌





**Figure 2.** Statin therapy in patients without clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Potentiate statin therapy if low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) >100 mg/dL after statin therapy 1) subclinical atherosclerosis, 2) overt family history of dyslipidemia or ASCVD, and 3) high CRP levels  $\geq 2$  mg/dL. <sup>a)</sup> Consider risk-benefit and needs patients' agreement.

졸중의 위험도를 성별, 연령, 인종, 총콜레스테롤, HDL-C, 수축기 혈압, 고혈압 치료제 복용여부, 당뇨, 흡연 등을 분석 인자로 하여 계산하도록 설계되었다. 스타틴을 이미 복용하고 있는 고위험군의 포함으로 인한 위험도 과대평가 가능성이 보고는 되었으나[20,21], 대체적으로 이 새로운 위험도 예측 모델은 위험도 과대평가로 인한 문제의 소지가 뇌심혈관질환 위험의 감소 기대효과보다는 높지 않을 것으로 판단되어 사용 가능할 것으로 판단되지만 추후의 개정여부를 지켜볼 필요가 있다. 제4군의 정의에 상응하는 대상군의 LDL-C 기저수치는 최소 70 mg/dL 이상일 것으로 예상되며 기저치의 고저에 따른 죽상경화성 심혈관질환 예방효과의 차이는 나타나지 않는다.

이외 10년 내 죽상경화성 심혈관질환자의 발생이 7.5% 미만, 21-39세 또는 75세 이상의 경우는 증거력이 미약하여 스타틴 치료로 명확한 이득을 얻을 수 있는 군에 포함되지 않는다. 이러한 대상자에게는 임상 의사의 지식, 경험, 기술과 함께 환자의 선호도 등을 종합적으로 판단하여 스타틴 치료의 시작을 고려할 수 있다. 제4군에서 권고되는 스타틴은 40-75세의 대상자들에게는 중강도나 고강도의 스타틴 치료이다. 중강도 또는 고강도의 스타틴 치료에 따른 부작용의 발생은 다음과 같이 예측되며 뇌심혈관질환의 예방효과를 넘어서지는 않는다. 당뇨의 연간 발생률은 스타틴 치료의 강도에 따라 다르게 나타나며 양의 상관관계를 보여 중강도 스타틴 치료 시 1,000명의 스타틴 사용자 중

0.1건, 고강도 스타틴 치료 시 0.3건으로 알려져 있다. 그러나 스타틴에 의한 뇌심혈관질환 위험도 감소가 더욱 크다고 믿어지며 당뇨발생의 경우 이유가 합당하다면 스타틴을 끊지 말고 제반 위험도를 조절하고 비약물요법을 극대화 하도록 권고하고 있다. 근병증과 출혈성 뇌졸중 역시 각각 1,000명의 스타틴 사용자 중 0.01건 정도로 발생하여 스타틴 치료의 이득을 능가하는 위험도를 가지고 있지는 않는 것으로 판단된다.

10년 이내 뇌심혈관 질환의 발생이 5.0-7.5%라면 1차성으로 LDL-C이 160 mg/dL 이상으로 높거나 다른 유전성 고지혈증의 증거가 있는 경우, 1차 친족 중 남자 55세 미만, 여자 65세 미만에서 발생한 조기 뇌심혈관질환의 가족력, 고민감도 C-반응성 단백질 2 mg/L 이상인 경우, 관상동맥 칼슘 수치 300 Agatston units 이상이거나 연령 · 성별 · 인종을 보정한 정상치의 75 백분위수 이상인 경우, 발목상완지수 0.9 미만, 일생동안 죽상경화성 심혈관질환의 위험이 높은 경우와 같은 인자들의 존재여부에 따라 스타틴의 치료여부를 고려한다. 40세 미만의 젊은 대상군은 위험도 예측 모델이 정확치 않으며, 40-59세의 대상에게는 10년 위험도 이외에 평생 위험도를 측정하여 고려한다. 이 군의 경우 고강도의 스타틴 치료에서는 부작용의 우려가 효용을 앞설 수 있으나 중강도의 스타틴 치료의 경우는 효용이 앞설 것으로 예상된다.

## 안정성

스타틴 치료를 결정하기 앞서 스타틴 치료에 따른 위험이 높아질 수 있는 상황을 잘 인지하고 있어야 한다. 이번 진료지침에서 강조된 바와 같이 스타틴 치료는 효용이 부작용을 능가하는 경우에만 개시 · 유지하여야 하며, 환자가 75세 이상의 고령인 경우, 신장 간장기능을 포함한 다발성 장기 기능저하, 근육병증 및 스타틴 부작용의 병력, ALT가 정상 상한치의 3배 초과 상승 수치를 보이는 경우, 약물의 다제 복용, 출혈성 뇌졸중 병력, 아시아 인종, 최대용량의 스타틴 복용(특히 simvastatin) 시에는 각별한 주의가 필요하

며 용량을 한 단계 낮추어 시작한다. 이러한 경우 이외에는 일반적으로 스타틴의 안정성은 매우 높기 때문에 본 지침은 creatine kinase (CK)수치는 복용 중 주기적으로 측정할 필요는 없으며, 근병증의 위험이 높을 것으로 판단되는 대상에게 기저치를 측정하는 것을 권고하고 있다. ALT는 기저치 및 스타틴 치료 중 간독성의 증상이 의심될 때 측정한다. 하지만 ALT수치 역시 CK수치와 마찬가지로 주기적인 측정이 더 이상 권고되지는 않는다.

## 비약물요법 및 비스타틴 치료

스타틴 치료와 병행하여 지속적으로 생활개선 등의 비약물요법을 추구하여야 한다. 2013년 ACC/AHA에서는 운동 및 식이에 대한 지침도 같이 발표되었는데[6], 그 내용을 매우 간단히 요약하면 운동 및 저염식은 주로 혈압의 조절 효과가 크게 나오며, 탄수화물, 포화지방 및 트랜스지방을 불포화지방 및 단백질로 하루 칼로리의 10% 치환시키면 이상지질혈증의 개선이 이루어 지는 것으로 정리할 수 있다.

스타틴의 효과를 모니터 하기 위하여서는 LDL-C 수치의 측정이 필요하다. 즉 LDL-C 수치는 스타틴 복용의 결과를 확인하며 복용 순응도를 보기 위한 지표로서 사용하며 더 이상 죽상경화성 심혈관질환 발생예방의 지표로서 해석하지 않는다는 것이다. 제제 최초 투여 후 4-12주 사이에 그 효과를 확인하며 이후에는 3-12개월 마다 확인한다. 상기 알고리즘의 적용으로 대부분의 대상자에게서 LDL-C 100 mg/dL 미만의 수치에 도달하는 결과를 볼 것으로 예상한다. 스타틴 치료 중 측정된 LDL-C 수치가 연속 2회 이상 40 mg/dL 미만이라면 스타틴의 용량을 한 단계 완화하여야 한다.

비스타틴 제제의 단독 또는 스타틴과의 병합사용에 따른 뇌심혈관질환 위험도의 감소를 증명하는 단독 증거는 부족한 실정이다. 즉 비스타틴 제제의 사용으로 낮아진 LDL-C 수치는 스타틴의 고용량에 의한 효과에 비교하였을 때 효용성의 증거력이 부족하다고 판단하였다. 이에 금번 진료 지침에서는 고위험군의 환자가 스타틴에 대한 반응이 낮거나 견디지 못하는 경우, 또는 충분한 노력에도 불구하고 효과가 기대

에 미치지 못하는 경우, 그리고 약제 부작용 및 약물 상호작용을 염두에 두고 비스타틴 제제를 추가할 수 있는 것으로 명기하고 있다.

## 기타 고려사항

진행된 심부전(뉴욕심장학회 분류 II-IV)이나 투석중인 심부전 환자의 경우 스타틴의 효용성이 증명되지 않은 군으로 스타틴을 시작하지도 중단하지도 않는다[22-24]. 스타틴의 복용 중 당뇨가 발생하였다면 생활요법의 극대화로 뇌심혈관질환의 예방을 최대화하며, 기타 부작용이 없다면 스타틴 용량을 줄일 당위성은 없다. 75세 이상의 고령 대상자들은 뇌심혈관질환의 병력이 있다면 한 강도 낮은 중강도 스타틴을 복용하지만, 뇌심혈관질환의 병력이 없는 경우의 증거력은 약하다. 따라서 기왕에 복용 중인 스타틴에 잘 적응할 때는 계속 유지하는 반면 복용을 시작하는 데 있어서는 효용 이외의 부작용, 대상자의 확신 등을 고려하여 결정한다. 40세 미만의 젊은 대상자에게서는 일생 동안 뇌심혈관질환의 위험이 존재하는 대상에 유의하여야 하는데 인간면역결핍바이러스에 감염된 자, 류마티스성 혹은 염증성질환이 있는 자, 또는 고형 장기이식을 받은 환자, 유전적 이상지혈증이 있는 경우 등이 해당된다. 가족성 고콜레스테롤혈증의 경우 LDL-C가 매우 높은 경우가 많고 스타틴의 복용으로도 LDL-C의 저하에 제한이 존재한다. 그렇지만 상기 알고리즘의 적용으로 스타틴을 근거로 한 조절을 시도한다면 복용 후 LDL-C 수치의 조절이 불충분하여 보이더라도 반드시 죽상경화성 심혈관질환의 예방 실패를 의미하는 것은 아니라고 판단한다. 단 이러한 상태에서의 cholesterol absorption inhibitor 등은 이후 추가를 결정할 수 있겠다. 만일 뇌심혈관 질환의 병력이 있는 대상에게 고강도 스타틴을 복용한 후 LDL-C가 여전히 70 mg/dL 초과하는 경우에는 LDL-C 절대수치가 더 이상 예방효과를 가늠하는 지표가 아니므로 추가적 비스타틴 제제의 추가를 꼭 고려하지 않아도 된다. 단 fenofibrate의 경우 ACCORD 연구[25]에서 높은 중성지방 및 낮은 HDL-C

수치를 보이는 당뇨병자에게 추가 복용으로 죽상경화성 심혈관질환의 예방효과를 나타내었지만 고강도 스타틴 치료보다 동등 또는 우월한 지의 증명은 이루어지지 않았다고 주장한다. 스타틴 치료 비대상자의 경우(알고리즘을 거쳐 심혈관질환·당뇨가 아직은 없고 뇌심혈관 질환 위험이 7.5% 미만인 경우) 측정된 위험도가 5% 이상일 경우는 대상자가 높은 순응도와 안정성으로 복용을 할 수 있고 기타 위험도를 고려할 때 스타틴의 효용이 예상된다면 복용을 시작할 수 있다. 그렇지 않다 하더라도 향후 4-6년마다 1회 이상 위험도를 재검토하여 장기계획을 수립하도록 한다. HDL-C, non-HDL-C의 경우 그 임상적 의의가 축소되었으나 전혀 의미가 없다고 볼 수는 없으며 향후 발표될 여러 임상연구에 따라 그 중요성이 제고될 여지는 충분하다. 본 지침에서는 LDL-C 수치의 강하정도 및 모니터 등의 가치를 원용할 수 밖에 없으므로 기존 지침과의 상보적 해석이 필요할 것으로 판단된다.

## 결론

이번 2013년 ACC/AHA 혈중 콜레스테롤 치료지침의 경우 기존에 발표된 연구결과 중에서도 가장 확고한 근거 수준을 가지고 있는 결과만을 토대로 작성 되었기 때문에, 기존에 알려진 증거로는 충분한 해법을 찾을 수 없는 부분도 있다. 이에 대해 추가적인 연구가 더 필요할 것으로 생각되며, 대표적인 분야들로는 75세 이상의 고령자에서 뇌심혈관 질환의 1차예방 효과, 고위험군 환자에서 스타틴 용법의 차이(특정 콜레스테롤 수치에 따른 스타틴 용량 조절 대 고정 스타틴 용량의 사용)에 따른 결과 비교연구, 권고되는 스타틴 용량을 복용할 수 없는 대상자에서 비스타틴 제제의 추가 복용, 스타틴 치료와 연관되어 발생하는 당뇨에 대한 전반적 연구, 새로운 지질 조절제에 대한 연구 등이 그것이다.

**찾아보기말:** 진료지침; 콜레스테롤; 심혈관질환 위험도; 스타틴

## ORCID

Hyo-In Choi, <http://orcid.org/0000-0002-6216-0873>

Ki Hoon Han, <http://orcid.org/0000-0002-6117-3787>

## REFERENCES

- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics: 2014 update. A report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28-e292.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF. 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* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.
- Graham R; US Institute of Medicine. Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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.

6. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, Lee IM, Lichtenstein AH, Loria CM, Millen BE, Nonas CA, Sacks FM, Smith SC Jr, Svetkey LP, Wadden TA, Yanovski SZ; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2960-2984.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silleisen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
9. Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Guyton RA, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA guideline recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;127:1425-1443.
10. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixsen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J; Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
11. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-1435.
12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
13. Simsek C, Garcia-Garcia HM, van Geuns RJ, Magro M, Girasis C, van Mieghem N, Lenzen M, de Boer S, Regar E, van der Giessen W, Raichlen J, Duckers HJ, Zijlstra F, van der Steen T, Boersma E, Serruys PW; Integrated Biomarker and Imaging Study-3 investigators. The ability of high dose rosuvastatin to improve plaque composition in non-intervened coronary arteries: rationale and design of the Integrated Biomarker and Imaging Study-3 (IBIS-3). *EuroIntervention* 2012;8:235-241.
14. Otagiri K, Tsutsui H, Kumazaki S, Miyashita Y, Aizawa K, Koshikawa M, Kasai H, Izawa A, Tomita T, Koyama J, Ikeda U. Early intervention with rosuvastatin decreases the lipid components of the plaque in acute coronary syndrome: analysis using integrated backscatter IVUS (ELAN study). *Circ J* 2011;75:633-641.
15. Hong YJ, Jeong MH, Hachinohe D, Ahmed K, Choi YH, Cho SH, Hwang SH, Ko JS, Lee MG, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Yoon HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J* 2011;75:398-406.
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
17. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364(9435):685-696.
18. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-2207.
19. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS, Braunwald E, Kastelein JJ, de Lemos JA, Blazing MA, Pedersen TR, Tikkanen MJ, Sattar N, Ray KK. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-2564.
20. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013;382:1762-1765.
21. Lloyd-Jones DM, Goff D, Stone NJ. Statins, risk assessment, and the new American prevention guidelines. *Lancet* 2014;383:600-602.
22. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-248.



23. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, Chae DW, Chevaile A, Cobbe SM, Gronhagen-Riska C, De Lima JJ, Lins R, Mayer G, McMahon AW, Parving HH, Remuzzi G, Samuelsson O, Sonkodi S, Sci D, Suleymanlar G, Tsakiris D, Tesar V, Todorov V, Wiecek A, Wuthrich RP, Gottlow M, Johnsson E, Zannad F; AURORA Study Group. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395-1407.
24. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am Heart J* 2010;160:785-794.
25. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.

### Peer Reviewers' Commentary

콜레스테롤혈증의 치료목표는 혈중 콜레스테롤을 낮춤으로써 장기적인 심혈관질환 발병률을 낮추는 것이다. 고지질혈증 진료 권고안은 2001년 ATP-III 이후 12년만인 2013년 11월에 미국 심장학회(ACC/AHA)에서 새로 발표되었다. 임상적 증거에 따라서 치료방법과 위험군 분류에 많은 변화가 있었고 특히 가장 중요한 약제인 스타틴의 사용기준이 임상 현장에 적용하기 쉽도록 크게 변경되었다. 본 논문의 가장 큰 의의는 새로운 권고안을 한국인 고콜레스테롤혈증의 진료에 반영하기 위해서 필요한 권고안의 임상적 배경 및 의학적 증거의 정도에 대하여 체계적으로 재검토한 것이다. 본 논문은 주로 스타틴의 사용기준에 대하여 기술하고 있으며, 임상 현장에서는 본 논문의 내용과 함께 비약물요법에 대한 치료를 병행하는 것이 바람직할 것이다.

[정리: 편집위원회]