

# 이상지질혈증의 약물치료

김 상 현 | 서울대학교 의과대학, 서울특별시 보라매병원 내과

## Drug treatment of dyslipidemia

Sang-Hyun Kim, MD

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

The ultimate objective of dyslipidemia management is to prevent and treat atherosclerotic cardiovascular diseases. It is important to combine lifestyle modification together with medication. To determine whether to start drug therapy, comprehensive consideration should be given to both the risk status for atherosclerotic cardiovascular disease and low density lipoprotein cholesterol levels. Drug treatment can be initiated according to whether the patients have coronary artery disease, ischemic cerebral infarction, peripheral artery disease, atherosclerotic artery diseases (abdominal aortic aneurysm, carotid artery stenosis), or diabetes, as well as the number of atherosclerotic risk factors (smoking, hypertension, low high density lipoprotein cholesterol level, family history of premature coronary artery disease, and age). Statin is the first-choice drug for the treatment of hypercholesterolemia. The first goal for drug therapy is to lower the low density lipoprotein cholesterol and the secondary goal is to lower the non-high density lipoprotein cholesterol level. Secondary causes of dyslipidemia should be considered and corrected before starting any medication. These recommendations are based on the new treatment guideline 2015 of Korean Society of Lipidology and Atherosclerosis and Korean Medical Association.

**Key Words:** Dyslipidemias; Drug; Statin; Cardiovascular diseases

### 서론

이상지질혈증의 관리를 위해 약물치료와 더불어 식이요법이나 운동요법, 금연 등의 치료적 생활습관 개선을 병행하는 것이 중요하다. 약물치료를 어떤 환자에게 적용할 것인가, 어느 약제를 선택하여 무엇을 목표로 치료하고 추적검사는 언제 어떻게 시행할 것인가에 대하여 구체적으로 접근할 필요가 있다. 또한 약물치료에 대한 환자 순응도는 예후를 결정하

는 중요한 요소이기에, 이상지질혈증 관리에 대한 교육을 강화하고 약물치료에 환자가 적극적으로 참여하도록 하여 임상적 예후가 개선될 수 있도록 노력하는 것이 중요하다.

이를 위해서는 그동안의 연구결과들과 우리나라 국민들의 이상지질혈증 및 죽상경화성 심혈관질환 특성 및 현황을 고려하여 최근에 개정 및 제정된 한국지질동맥경화학회 치료지침과 대한의학회 치료지침을 참고할 것을 추천하는 바이며, 이에 관한 내용들을 기술하였다[1].

Received: March 5, 2016 Accepted: March 22, 2016

Corresponding author: Sang-Hyun Kim  
E-mail: shkimmd@snu.ac.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.

### 약물치료의 목표와 약제선택

약물치료는 심혈관질환 위험도와 low density lipoprotein (LDL) 콜레스테롤 수치를 종합적으로 판단하여 시행 여부를 결정한다. 관상동맥질환, 말초동맥질환 및 허혈성 뇌경

**Table 1.** Secondary causes of hypercholesterolemia or hypertriglyceridemia

	High LDL cholesterol	High triglyceride
Diet	Saturated fat/trans fat intake, weight gain, anorexia	Weight gain, high-carbohydrate diet, alcohol drinking
Drug	Diuretics, glucocorticoid, amiodarone, cyclosporine	Oral estrogen, glucocorticoid, bile acid sequestrants, protease inhibitor, retinoic acid, anabolic steroids, sirolimus, raloxifene, tamoxifene, b-blockers, thiazide diuretics
Disease	Obstructive liver disease, nephrotic syndrome	Chronic nephropathy, nephrotic syndrome
Metabolic disorder	Hypothyroidism, obesity, pregnancy	Uncontrolled diabetes, hypothyroidism, obesity, pregnancy

LDL, low density lipoprotein.

색의 병력이 있는 경우와 죽상경화성 동맥질환(대동맥류, 일과성 뇌허혈발작, 중증 경동맥 폐쇄) 또는 당뇨병 유무, 그리고 관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저 high density lipoprotein [HDL] 콜레스테롤혈증, 조기 관상동맥질환의 가족력, 연령)의 수와 LDL 콜레스테롤 수치에 의하여 약제를 시작하며 치료 목표수치에 도달할 수 있도록 약제를 조절한다.

스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택약제이며, 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤 목표수치에 도달할 수 있도록 용량을 조절한다[1-3]. 약물치료의 일차 목표는 LDL 콜레스테롤을 목표수치 이하로 조절하는 것이며, 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표수치 이하로 조절할 수 있다[1,4]. 약물치료 전 먼저 LDL 콜레스테롤이나 중성지방을 높일 수 있는 이차성 원인을 점검하여 교정하는 것이 중요하다(Table 1).

## 1. Low density lipoprotein 콜레스테롤

### 1) 초고위험군

관상동맥질환 또는 말초동맥질환 및 허혈성뇌졸중의 병력이 있는 경우이다. LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 하며, 기저 LDL 콜레스테롤 수치와 상관없이 스타틴 치료를 고려할 수 있다[1-3]. 급성관동맥증후군 환자의 경우 이보다 낮게 LDL 콜레스테롤 농도를 54 mg/dL까지 낮추었을 때 추가적으로 임상적인 예후 개선을 보였다는 IMPROVEIT 연구 결과도 있어 참고할 만하다[5]. 급성심근경색이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴

을 투약한다[1,6].

### 2) 고위험군

죽상경화성동맥질환(대동맥류, 일과성 뇌허혈발작, 50% 이상의 경동맥 협착)이나 당뇨병이 있는 경우이다. LDL 콜레스테롤이 100 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 100 mg/dL 미만인 경우에도 선택적으로 고려할 수 있다[7,8].

### 3) 중등도 위험군

관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈

압, 저HDL 콜레스테롤, 조기 관상동맥질환의 가족력) 2가지 이상을 지닌 경우이다. LDL 콜레스테롤이 130 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작하며, 위험인자가 많은 위험군인 경우 100-129 mg/dL에서도 스타틴 치료를 고려할 수 있다.

### 4) 저위험군

관상동맥질환의 위험인자(흡연, 고혈압, 저HDL 콜레스테롤, 조기 관상동맥질환의 가족력) 1개 이하를 지닌 경우이다. LDL 콜레스테롤이 160 mg/dL 이상이면 스타틴 치료를 시작할 수 있다.

## 2. 중성지방

중성지방 농도가 높은 경우에는, 먼저 중성지방을 이차적으로 높일 수 있는 기저 원인이 있는지 찾아보고 심혈관 위험도를 평가하여 치료계획을 세운다. 급성췌장염의 약 10%는 고중성지방혈증으로 인해 발생한다고 알려져 있으므로, 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관 개선이 중요하다. 먼저 저지방 식사(지방을 전체 섭취 열량의 10-15% 이하로 감소)와 완전히 금주하는 치료적 생활습관 개선이 필요하다. 이와 함께 약물치료를 병행하며, 중성지방을 주로 저하시키는 피브린산 유도제나 니코틴산 혹은 오메가-3 지방산을 먼저 처방한다. 당뇨병이 있는 경우 혈당을 엄격하게 조절하는 것이 도움이 되며, 드물게 중성지방이 매우 높아 약물 치료에 충분히 반응하지 않아서 빠르게 감소시켜야 할 경우 성분채 집술을 할 수 있다[9].

중성지방이 200-499 mg/dL인 경우, 일차적인 치료목표

는 계산된 심혈관 위험도에 기반하여 LDL 콜레스테롤을 목표치까지 낮추는 것이다. 이를 위해서는 치료적 생활습관 개선과 스타틴 약물치료를 고려할 수 있다. LDL 콜레스테롤 목표를 달성한 후에, 생활습관 개선 노력에도 불구하고 중성 지방이 200 mg/dL 이상이면, 특히 고위험군 이상에서 중성 지방을 저하시키기 위한 약물치료로 피브린산 유도제, 니코틴산, 오메가-3 지방산을 추가로 처방한다[10-12]. 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수 있다

## 약제의 특성

### 1. 스타틴

스타틴은 현재 쓰이는 지질치료제 중 일차적으로 추천되는데, 이는 LDL 콜레스테롤을 낮추어 심혈관질환 발생 감소, 생존율 증가 등의 예후개선 효과가 뚜렷하며, 비교적 부작용이 적기 때문이다[8,13,14].

#### 1) 작용기전

모든 스타틴은 콜레스테롤 전구체인 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간의 콜레스테롤 합성을 억제한다[14]. 세포의 콜레스테롤 항상성을 유지하기 위해 간 세포의 LDL 수용체가 증가하고 콜레스테릴 에스테르 형성은 감소한다. 그 결과로, 혈중 LDL 콜레스테롤이 더 제거되고, 간에서 very low density lipoprotein 생산이 감소하며 이에 따라 LDL도 감소한다. 스타틴은 콜레스테롤 합성을 차단할 뿐 아니라, 중요한 생물학적 효과가 있는 지질 중간 대사물 합성도 억제한다. Geranylgeranyl pyrophosphate와 farnesyl pyrophosphate 같은 중간 대사물은 단백질을 prenylation 시키는데, 이 과정을 통하면 세포막에 부착될 수 있고 이 분자들의 생물학적 활성을 증진한다. Rho A의 geranylgeranylation과 apo A1 전사를 조절하는 PPAR $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor alpha)의 인산화를 억제하는 것은 스타틴이 HDL 콜레스테롤을 높이는 기전 중 하나로 생각된다. 단백질의 prenylation을 바꾸는

것은 LDL 콜레스테롤 강하와 무관한 스타틴 효과를 일부 매개하는 것으로 보인다.

#### 2) 스타틴의 종류

Lovastatin, pravastatin, simvastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin의 7개 스타틴이 현재 사용되고 있다.

#### 3) 지질지표에 대한 효과

스타틴은 흡수, 혈중 단백질결합, 배설, 용해도가 각기 다르며, 용량에 따른 LDL 콜레스테롤 강하효과도 다양하다[15,16]. 스타틴 용량을 두 배로 올리면 일반적으로 혈중 LDL 콜레스테롤 수치는 6-7% 추가로 감소한다. 또한 고중성지방혈증 환자에서 스타틴을 사용하면 간에서 Very low density lipoprotein 콜레스테롤 분비를 억제하기 때문에 중성지방이 22-45% 낮아진다. HDL 콜레스테롤은 5-10% 약간 상승한다. 한국인에서 이루어진 여러 연구에서 각 스타틴이 지질지표에 미치는 영향이 발표되었으며, 일부 연구결과를 보면 외국자료에 비해 한국인의 경우, 동일 스타틴 용량에서 LDL 콜레스테롤 강하율이 더 높은 경향이 있었다[17].

#### 4) 심혈관질환에 대한 효과와 적응증

##### (1) 심혈관질환의 이차예방 효과

심혈관질환(협심증, 급성관상동맥증후군, 심근경색증, 뇌졸중, 일과성 뇌허혈발작)의 기왕력이 있는 경우 심혈관 사건 재발이나 사망이 증가되는 것이 알려져 있다[18,19]. 이들 환자에서 스타틴의 사용은 심혈관 사건 재발 방지에 도움이 되므로 사용하는 것이 좋다. 이 환자들은 초고위험군 환자이므로 이차예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도 70 mg/dL 미만 혹은 기저치보다 50% 이상 감소시키는 것을 목표로 한다. 급성심근경색이 발생한 경우에는 기저치의 LDL 콜레스테롤 농도와 상관없이 바로 스타틴을 투약한다[1,6].

비록 동양인 대상의 대규모 연구결과가 많지는 않으나[20], 75세 이하의 심혈관질환 환자에서는 스타틴을 복용하여 기저 LDL 콜레스테롤 농도를 30-50% 이상 감소시키는 것이 그보다 적은 감소효과를 보인 스타틴 투여군에 비해 예방효과가 더 컸다는 결과가 있어, 기저 LDL 콜레스테롤 농도를 30-50% 이상 감소시킬 수 있는 중간용량/중간강도 또는 고용량/고강도의 스타틴을 사용하는 것을 추천한다. 75세 이상의 심혈관

질환 환자의 경우 동반 질환이나 병용하는 약제간의 상호작용 가능성을 확인한 후 스타틴을 사용하는 것을 추천한다[21].

#### (2) 일반 인구에서 심혈관질환의 일차예방 효과

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 성인이 일생 동안 심혈관질환이 발생한 가능성은 매우 높기에, 적절한 생활습관 개선에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 190 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용해야 한다[1-3].

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160-190 mg/dL인 성인의 경우 4-8주 이상의 적절한 생활습관 개선을 시행한 후에도 혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 160 mg/dL 이상인 경우 스타틴을 사용하는 것을 추천한다.

혈중 LDL 콜레스테롤 농도가 130-160 mg/dL인 성인의 경우 적절한 생활습관 개선을 시행하며, 심혈관질환 발생 위험도를 고려하여 스타틴 투여 여부를 결정한다.

#### (3) 당뇨병 환자에서 심혈관질환의 일차예방 효과

당뇨병이 있는 환자, 그리고 경동맥질환(50%가 넘는 협착)이나 대동맥류가 있는 환자는 고위험군으로 일차예방을 위해 LDL 콜레스테롤 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 치료를 시작한다[7,8]. 최근 연구결과들을 종합할 때, 경동맥 죽상경화반에 대한 스타틴 치료를 선택적으로 고려할 수도 있다.

#### (4) 심부전증과 투석 환자에서의 스타틴 복용효과

심부전증과 투석 환자에서는 스타틴의 예방효과가 없으므로 추천되지 않는다[22,23].

### 5) 용법·용량

Lovastatin은 20-80 mg을 저녁식사와 함께 복용한다. Pravastatin은 10-40 mg, simvastatin은 20-40 mg, fluvastatin은 20-80 mg 저녁 시간 투여가 더 효과적이다. Atorvastatin은 10-80 mg, rosuvastatin은 5-20 mg, pitavastatin은 1-4 mg이며 복용시간에 큰 영향을 받지 않는다.

### 6) 스타틴 치료 전후 추적검사

#### (1) 스타틴 치료 전 검사

스타틴 치료 전 transaminase (AST, ALT) 혈중농도를 측정한다. 치료 전 ALT 농도가 정상 범위의 3배 이상이면 스타틴 치료를 시작하지 말고 간질환에 대한 평가와 치료를 먼저 시행하여 간기능이 호전된 후 스타틴 치료를 진행하기를 권유

한다. 근육 효소를 같이 측정하여 기저치가 정상 수준의 3배 이상일 경우 원인을 규명하고 스타틴 치료 여부를 결정한다.

#### (2) 스타틴 치료 후 추적검사

스타틴 약제 치료 후 4-12주 후 콜레스테롤, 중성지방, HDL 조절효과를 평가한다. 만약 2회 연속 측정된 LDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 이하이면 스타틴 용량 감량을 고려한다. 투약 후 4-12주에 간기능 검사를 시행하고 그 이후에는 3-12개월마다 반복하여 스타틴 효과 및 간 독성 여부를 확인한다. 근육효소의 정기적 검사는 추천하지 않는다.

### 7) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등으로 4% 정도에서 나타나며, 간독성과 근육독성은 드물지만 치명적일 수 있다[13]. 75세 이상의 고령자나, 병용하는 약제가 많은 경우, 특히 스타틴과 대사경로가 같은 약제를 복용하는 경우, 심장이식이나 후천성면역결핍증과 같이 여러 약제의 복합요법이 필요한 동반질환이 있을 경우 소량부터 서서히 증량해 나가는 것이 도움이 된다.

#### (1) 간독성

Transaminase가 약간 증가한 경우에는 투약을 중단할 필요가 없으며, 반복검사에서 정상 범위의 3배 이상 증가되면 투약을 중단하였다가 간수치가 정상화되면 저용량부터 다시 시도하거나 다른 약제를 투여할 수 있다. 스타틴 치료 중 이유 없는 피로감, 식욕감소, 복통, 짙은색 오줌, 황달 등 간손상을 의심하게 하는 증상이 있으면 AST/ALT를 포함한 간기능검사를 지체 없이 시행하는 것을 추천한다.

#### (2) 근육독성

스타틴 사용 중 가장 흔한 부작용은 근육통이다. 스타틴 복용 환자 중 약 10%에서 근육통, 위약감 등을 호소하며 스타틴 복용을 중단하는 경우가 있지만, 실제로 근육증상이 스타틴에 의한 것인지는 대부분의 경우에서 확실하지 않다. 스타틴에 의한 근육손상의 빈도는 0.01% 높은 것으로 보고되고 있다.

극소수의 환자에서 근육효소의 상승, 횡문근융해증, 혈색소뇨, 급성신부전으로 정의되는 근육손상이 발생하는 것이 알려져 있다. 스타틴에 의한 근육손상은 여러 질환이 복합되어 있거나, 사이클로스포린, 피브린산 유도제, macrolide 항생제, 몇몇 항진균제와 병용하는 경우 위험성이 높아진다.



피브린산 유도제 약제 중에서는 gemfibrozil과 스타틴을 복용하는 것은 근육 손상의 위험성을 높이나, fenofibrate의 경우 위험성이 낮은 것으로 알려져 있다. 근육효소를 무증상 환자에서 정기적으로 측정하는 것은 도움이 되지 않아 추천하지 않는다. 그러나, 근육 통증, 뭉침, 위약감, 전신 피로감이 발생할 경우 근육효소를 측정하여 근육손상 유무를 확인하는 것을 추천한다.

### (3) 당뇨병

최근 스타틴이 당뇨병 신규 발생을 증가시킨다는 연구결과가 있다[24]. 대부분의 당뇨병 신규 발생은 스타틴 복용 전 당뇨병 경계선이었던 사람들에서 일어나며, 고용량의 스타틴을 사용한 군에서 더 많이 발생할 가능성이 있다. 따라서 스타틴 복용 전 공복혈당을 확인하는 것이 도움이 된다. 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생한 경우라도 스타틴 복용을 중단하는 것보다, 운동, 체중조절, 금연 등 당뇨병에 대한 생활습관 개선을 진행하며 스타틴 복용을 계속하는 것이 심혈관질환 예방에 도움이 된다.

### (4) 인지장애

스타틴을 복용하는 환자들에 인지기능 저하가 관찰되었다는 보고가 있다. 그러나 현재까지는 스타틴 약제에 의한 가능성보다 병용하는 신경-정신계 약물의 부작용 여부를 먼저 확인하는 것이 도움이 된다.

## 8) 금기증

활동성 또는 만성간질환이 있는 경우, 임신 혹은 수유부는 절대적 금기이며, cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, cytochrome P-450 억제제 등 다른 약제와 병용투여할 시에는 상대적 금기로 특별한 주의가 필요하다.

## 2. 피브린산 유도제

### 1) 적응증

고중성지방혈증에서 투여할 수 있으며, LDL 콜레스테롤과 중성지방이 동시에 증가되어 있는 혼합형 이상지질혈증에서 스타틴과 병용하여 투여할 수 있다[10,25]. 또한 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서 사용하면 심혈관 위험도를 낮출 가능성이 있다. 당뇨병 환자들을 대상으로 스타틴과 병용치료한 여러 연구에서 스타틴 단독치료에

비하여 일차지표들을 개선시키지 못했고, 하위군 분석을 통해 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서는 예후 개선효과를 보였다. LDL 콜레스테롤만 증가되어 있는 경우에 일차치료로는 추천하지 않는다.

### 2) 용법·용량

Bezafibrate는 400-600 mg을 1일 1-3회, 식후 복용한다. Fenofibrate는 160-200 mg을 1일 1회, 식후 즉시 복용한다. Gemfibrozil는 600-1,200 mg을 1일 2회, 식전 30분에 복용한다.

### 3) 치료 전후 추적검사

지질지표, 간기능검사, 신장기능검사, 일반 혈액검사, 근육효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력약화가 있는 경우) 검사를 하는 것이 추천된다.

### 4) 부작용

가장 흔한 부작용은 소화장애이며 이외에 콜레스테롤 담석의 발생 위험이 증가할 수 있다. 근육병증이 발생할 수 있으나 빈도는 높지 않다. 신기능이 감소되어 있는 경우에 혈중 약물농도가 증가하며 부작용 발생의 위험이 높아진다. gemfibrozil의 경우 스타틴과 같이 투여하면 근육병증의 위험이 증가하지만, fenofibrate의 경우에는 스타틴과 병용투여 시에도 근육병증의 위험이 높지 않아 병용투여 시 선호된다. 알부민과 결합하므로 외파린의 농도를 증가시켜 출혈성 경향이 증가할 수 있으므로 주의가 필요하며, 혈당강하제의 효과를 증가시킬 수 있다. 비록 신부전을 유발하지는 않지만, 가역적으로 약물 복용기간 동안 혈중 크레아틴 농도를 증가시킨다.

### 5) 금기증

심한 간질환 및 담낭질환, 피브린산 유도제에 대한 과민반응이 있는 경우에는 절대 금기이며, 신장기능이 저하되어 있는 경우에 주의가 필요하다.

## 3. 니코틴산

### 1) 적응증

모든 이상지질혈증에 사용할 수 있다. 고중성지방혈증에서는 일차 치료제로 사용 가능하고, 저HDL 콜레스테롤혈증인 경우 니코틴산이 효과적이다[11,26]. 고LDL 콜레스테롤혈증이나 복합형 고지혈증의 경우 스타틴 단독요법으로 치

료되지 않을 경우 니코틴산을 병용할 수 있으나 간기능 이상, 근육병증, 당뇨 발생 증가의 부작용이 증가하고 심혈관 질환 발생을 감소시키지 못하여 스타틴과 병용요법은 일률적으로 추천되지 않는다.

## 2) 용법·용량

일반형 니코틴산은 1.5-3 g을 1일 3회에 나누어 식사와 함께 혹은 식후에 복용한다. 지속형 니코틴산은 간 독성으로 인하여 사용되지 않는다. 서방형 니코틴산은 1-2 g을 1일 1회 취침 전에 복용한다.

## 3) 추적검사

지질지표, 혈당, 간기능검사, 요산검사 등이 추천된다.

## 4) 부작용

피부의 홍조는 흔한 부작용이며 일부에서는 매우 심하다. 장기적으로 사용하면 피부의 홍조는 감소하며, 식사와 같이 복용하거나 아스피린 투여로 부작용을 줄일 수 있다. 소화장애도 흔히 관찰된다. 중요한 부작용으로는 간독성, 통풍, 혈당 상승이 있으며 용량과 투여기간에 비례하여 발생한다. 간독성은 지속형 제제 투여에서 위험도가 높아지며 전격성 간염의 예도 보고되었다. 가장 뒤늦게 개발된 서방형 제제는 안면홍조의 빈도를 많이 감소시켰다고 보고되었다.

## 5) 금기증

만성간질환, 심한 통풍이 있는 경우는 절대 금기이며, 당뇨병, 고요산혈증 및 소화성 궤양질환은 상대적 금기로 특별한 주의가 필요하다.

# 4. 에제티미브

## 1) 적응증

소장에서 NPC1L1을 억제하여 콜레스테롤 흡수를 억제한다. 스타틴과 다른 기전을 통해 작용하므로, 스타틴과 병용투여 하여 추가적으로 LDL 콜레스테롤을 더 낮출 수 있다. IMPROVEIT 연구를 통해 급성관동맥증후군 환자들에서 스타틴과의 병합요법의 효과가 증명되었다. LDL 콜레스테롤 목표 수치 미만으로 감소하지 않을 경우에 ezetimibe를 병용할 수 있다[5]. 또한 스타틴 저강도 혹은 중등 강도 용량과 병용치료를 통해, 스타틴 고강도 치료에 필적하는 LDL 콜레스테롤 감소효과를 얻을 수 있기에, 스타틴 최고용량 투여의

부작용을 피할 수 있는 장점이 있다.

## 2) 용법·용량

10 mg 제제를 한 번 복용한다.

## 3) 추적검사

혈중 콜레스테롤, 중성지방 검사를 3-6개월마다 시행한다.

## 4) 부작용

흔한 부작용은 복통, 설사, 고창(속이 부글거림)의 위장관계 증상, 피로감이 있고, 비교적 흔하지 않은 부작용은 소화불량, 위식도역류, 식욕감소, 관절통, 근육연축, 흉통 등이 있다. 혈액검사에서 transaminase의 상승, gamma-glutamyltransferase의 상승, 근육효소 상승 등이 보고되고 있다.

## 5) 금기증

이 약물에 대한 약물 과민반응의 경우에는 사용을 금한다. 임신부와 수유부에게는 안전성이 확립되지 않아 사용을 금한다. 급성간질환이나 중등도 이상의 만성간기능 저하 환자에서는 사용을 금한다.

# 5. 오메가-3 지방산

## 1) 적응증

오메가-3 지방산은 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나, 복합형 고지혈증에 스타틴과 병용 투여할 수 있다. 급성심근경색 후 하루 1 g 투여를 통해 예후 개선효과가 증명되었으나, 스타틴과의 병용 치료는 스타틴 단독 치료에 비해 추가적인 예후 개선효과를 보이지 못했다[12,27].

## 2) 용법·용량

1일 2-4 g을 한 번 혹은 두 번에 나누어 복용한다.

## 3) 추적검사

혈중 콜레스테롤, 중성지방, 간기능 검사를 3-6개월마다 시행한다.

## 4) 부작용

출혈성뇌졸중, 혈당상승, 면역억제효과 증가의 보고가 있다. 소화기 계통의 구역, 구토, 트림, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느낀다는 보고가 있고, 간수치 상승, 두통이나 가려움증, 관절통이 보고되기도 하였다.

## 5) 금기증

이 약물에 대한 과민 반응 외에는 특별한 금기는 없다.

Pregnancy category는 C로, 약물사용의 이득이 큰 경우에만 조심해서 사용해야 한다. 동물실험에서는 과량 투여 시 태아 사망을 일으켰다는 보고가 있다. 인간에 대해서는 임신 중에 사용하는 것에 대한 안전성은 아직 잘 확립되어 있지 않다. 이 약물이 모유로 분비되는지에 대해서도 알려지지 않았다.

## 결론

이상지질혈증 관리의 궁극적인 목표는 죽상경화성 심혈관 질환 발생을 예방하고 치료하는 것이다. 이를 위해서는 생활 습관개선과 함께 스타틴 치료를 통해 혈중 LDL 콜레스테롤 수치를 적극적으로 감소시키는 것이 매우 중요하며, 특히 초고위험군의 경우 혈중 LDL 콜레스테롤 수치를 낮출수록 예후가 개선된다. 스타틴에 에제티미브 병용치료는 급성관동맥증후군에서 스타틴 단독치료에 비하여 LDL 콜레스테롤을 유의하게 더 감소시켰고 이를 통해 주요 심혈관질환 사건 발생을 유의하게 감소시키는 개선효과를 보였기에, 이를 통해 LDL 콜레스테롤 수치를 더욱 감소시키는 것이 추천되었다[28]. 이상지질혈증 치료에서 약물 특히 스타틴 복용 순응도는 예후를 결정하는 중요한 요소이기에[29], 이상지질혈증 관리에 대한 환자 교육을 강화하고 약물 치료에 환자가 적극적으로 참여하도록 하여 치료효과를 최대화할 필요가 있다.

**찾아보기말:** 이상지질혈증; 약물; 스타틴; 심혈관질환

## ORCID

Sang-Hyun Kim, <http://orcid.org/0000-0001-8026-1582>

## REFERENCES

- Committee for Guidelines for Management of Dyslipidemia. 2015 Korean guidelines for management of dyslipidemia. *J Lipid Atheroscler* 2015;4:61-92.
- 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.
- 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; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387-2397.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-1316.
- Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) registry. *Circulation* 2000;102:1014-1019.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-125.
- Ewald N, Hardt PD, Kloer HU. Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis: presentation and management. *Curr Opin Lipidol* 2009;20:497-504.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesaniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; 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.

11. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;210:353-361.
12. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19-30.
13. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
14. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:517-526.
15. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW; STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.
16. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
17. Kwon JE, Kim Y, Hyun S, Won H, Shin SY, Lee KJ, Kim SW, Kim TH, Kim CJ. Cholesterol lowering effects of low-dose statins in Korean patients. *J Lipid Atheroscler* 2014;3:21-28.
18. 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.
19. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
20. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y; MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1155-1163.
21. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; PROSPER study group. PROSpective Study of pravastatin in the elderly at risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
22. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G; GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-1239.
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. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW, Macfarlane PW, Packard CJ, Stott DJ, Westendorp RG, Shepherd J, Davis BR, Pressel SL, Marchioli R, Marfisi RM, Maggioni AP, Tavazzi L, Tognoni G, Kjekshus J, Pedersen TR, Cook TJ, Gotto AM, Clearfield MB, Downs JR, Nakamura H, Ohashi Y, Mizuno K, Ray KK, Ford I. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-742.
25. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Sacks F, Murad MH, Stalenhoef AF; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969-2989.
26. Grundy SM, Mok HY, Zech L, Berman M. Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 1981;22:24-36.
27. Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1024-1033.
28. Hegele RA, Gidding SS, Ginsberg HN, McPherson R, Raal FJ, Rader DJ, Robinson JG, Welty FK. Nonstatin low-density lipoprotein-lowering therapy and cardiovascular risk reduction-statement from ATVB council. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015;35:2269-2280.
29. Kim MK, Kim HL, Min HS, Kim MS, Yoon YE, Park KW, Kim SH, Zo JH, Kim MA, Moon HJ, Kim HS, Sohn DW, Oh BH, Park YB, Choi YS. Changes of the lipoprotein profiles with time after discontinuation of statin therapy. *Korean Circ J* 2008;38:36-42.

## Peer Reviewers' Commentary

본 원고에서는 2015년 한국지질·동맥경화학회에서 개정하여 발표한 이상지질혈증의 약물치료 내용을 소개하고 있다. 특히 한 국민에서 통상적인 용량에서 서양인에 비하여 LDL 콜레스테롤 강하가 더 높은 경향을 제시하여 고용량 스타틴 사용과 관련하여 적정 용량 결정의 근거를 제시하였다. 개별 약제의 약제 효과와 더불어 이상반응과 이에 대한 현실적인 대처방안을 제시하였으며 이는 특히 일차의료 담당자에서 중요한 추적관찰에 도움이 될 것으로 기대된다. 스타틴 이외의 약제의 사용과 병용과 관련하여 심혈관질환 위험도를 낮추기 위한 목표 하에 이상반응과 처방 시 유의사항을 제시하여 순응도를 높일 수 있는 방안을 제시하였다. 따라서 한국인의 심혈관질환의 위험도를 낮추는 목적 하에 적합한 치료지침을 제시한 점에서 임상적 의의를 가진다.

[정리: 편집위원회]