

Pharmacotherapy Today

이상지질혈증(dyslipidemia)의 약물요법

약학정보원 학술정보센터

개요

국내에서 이상지질혈증을 치료에 가장 많이 사용하는 약물은 스타틴으로, 약물요법 중인 전체 이상지질혈증 환자의 약 90%가 스타틴을 사용하고 있다. 고콜레스테롤혈증의 1차 치료목표는 LDL 콜레스테롤 강하이며, 스타틴은 비교적 내약성이 우수하고 LDL 콜레스테롤 강하효과가 우수하여 1차 선택 약물로 사용된다. 다른 기전의 약물과 병용요법 시에는 ezetimibe를 우선 고려한다. 고중성지방혈증의 기본 약제는 피브린산, 오메가-3 지방산이며, 고중성지방혈증과 고콜레스테롤혈증이 복합된 경우 스타틴과 피브린산 또는 오메가-3 지방산을 병용한다. 이상지질혈증 환자에서 스타틴 중단 시 LDL-C 수치가 치료 이전으로 악화될 수 있고, 특히 심혈관질환 위험 환자는 스타틴 복용의 이점이 위험을 상회하므로 꾸준한 치료가 중요하다.

키워드

이상지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 심뇌혈관질환 예방, 스타틴, LDL-C 강하

국내 이상지질혈증 약물사용 현황

국내에서 이상지질혈증 치료에 사용하는 약물의 약 90%는 스타틴계 약물이다. 2018년 기준으로 약물 치료를 받는 이상지질혈증 환자의 91.8%는 스타틴을 처방받았으며, 그 외 에제티미브 14.6%, 피브레이트 8.5%, 오메가-3 지방산 5.9%의 사용률을 보였다. 단일요법과 다제요법 비율로는, 약물요법을 받는 이상지질혈증 환자의 80.3%는 monotherapy를 사용하며, 나머지 18.1%는 dual therapy를 사용하고 triple therapy는 1.1%이다. Monotherapy 환자 중 대부분인 90% 이상이 스타틴을 사용하며, dual

therapy 환자의 경우 99%가 스타틴을 기본으로 하고 다른 약제를 추가하여 사용한다. 스타틴과 ezetimibe 병용이 dual therapy의 72%를 차지하고, 그다음 순서대로 스타틴+피브린산 유도제, 스타틴+오메가-3 지방산을 사용하는 경향을 보인다.

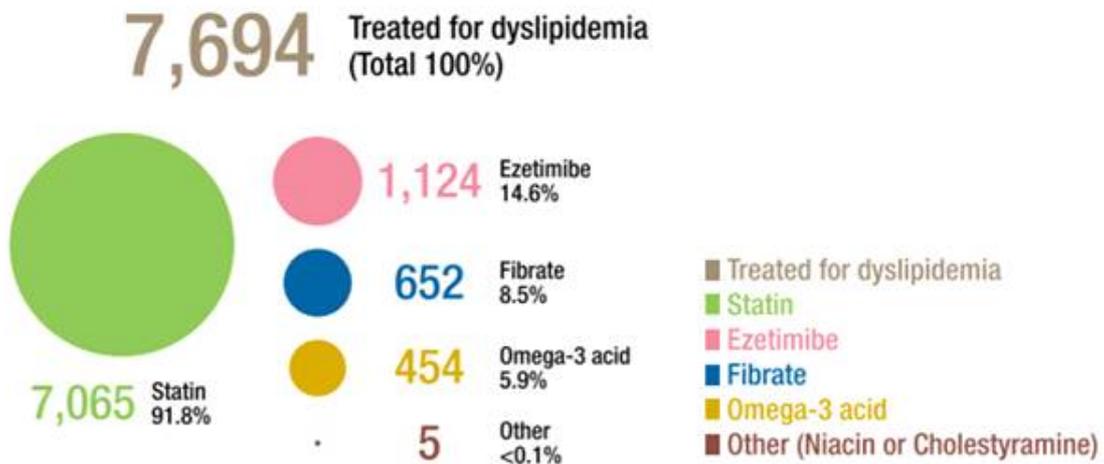


그림 1. 국내 이상지질혈증 치료에 사용되는 약물의 종류별 비율(2018)
[출처. Dyslipidemia Fact Sheets in Korea 2020]

국내 이상지질혈증 치료목표

이상지질혈증의 일차 치료목표는 LDL 콜레스테롤 수치를 감소시키는 것이며, LDL 콜레스테롤 수치와 개별환자의 위험도를 고려하여 치료계획을 세운다.

표 1. 위험도 분류에 따른 치료목표

(단위: mg/dL)		일차 치료목표	이차 치료목표
위험도 분류		LDL 콜레스테롤 목표	Non-HDL 콜레스테롤 목표
초 고위험군	관상동맥질환 허혈성 뇌졸중 일과성 허혈 발작 말초혈관질환	< 70	< 100
고위험군	경동맥질환 복부대동맥류 당뇨병	< 100	< 130

중등도 위험군	주요 위험인자* 2개 이상	< 130	< 160
저위험군	주요 위험인자 1개 이하	< 160	< 190

* 주요 위험인자: 흡연, 고혈압(수축기 혈압 140 mmHg 이상 또는 확장기 혈압 90 mmHg 이상 또는 항고혈압제 복용), HDL 콜레스테롤 40 mg/dL 미만, 남성의 경우 45세 이상, 여성의 경우 55세 이상, 조기 관상 동맥질환의 가족력(부모, 형제자매 중 남성 55세 미만, 여성 65세 미만에서 관상동맥질환 발병). 단, HDL 콜레스테롤 60 mg/dL 이상인 경우 위험인자 수에서 하나를 감함

국내 이상지질혈증 약물요법

이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 저HDL콜레스테롤혈증 및 복합형 이상지질혈증으로 분류한다. 지질 목표치를 기준으로 약물을 선택하고 용량을 조절하며 병용 여부를 결정한다.

1. 고콜레스테롤혈증

스타틴은 고콜레스테롤혈증 치료의 일차 선택 약물이다. 스타틴을 사용하여 LDL-C 농도가 치료목표에 도달할 때까지 최대 증량하고, 그런데도 치료목표에 미치지 못하면 다른 계열의 지질 강하제를 병용한다. 스타틴에 병용하는 지질 강하제로는 일차적으로 ezetimibe를 사용한다. 초 고위험군에서 최대 용량의 스타틴 단독 또는 스타틴+에제티미브 병용요법을 하여도 LDL-C가 치료목표에 도달하지 않으면 PCSK9 억제제(alirocumab, evolocumab)를 병용할 수 있다. 스타틴 불내성이 있는 경우 심뇌혈관질환 예방 및 재발 방지를 위해서 ezetimibe 단독 투여하거나 PCSK9 억제제를 사용할 수 있다.

2. 고중성지방혈증

중성지방 수치가 높을수록 죽상종(artheroma) 발생위험이 높고 심혈관질환 사건의 발생위험이 증가한다. 또한, 혈중 중성지방 수치가 높을수록 급성 췌장염의 발생위험이 증가한다. 혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상인 경우, 급성 췌장염 발생률이 점진적으로 증가하기 시작하므로 즉각적으로 중성지방을 낮추어야 한다. 이때 피브리산 유도체나 오메가-3를 가장 먼저 사용한다.

중성지방이 200~499 mg/dL인 경우, 1차적인 치료목표는 LDL-C 강하이므로 먼저 스타틴 치료를 통해 LDL-C를 목표 수준에 도달하도록 한다. LDL-C는 조절되었는데 중성지방이 200 mg/dL 이상 지속되면 중성지방을 낮추기 위해 피브린산 유도체 또는 오메가-3를 단독 또는 스타틴과 병용한다. 단, gemfibrozil과 스타틴 병용은 근병증 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

3. 저HDL콜레스테롤혈증

저HDL콜레스테롤혈증은 HDL-C 수치 40 mg/dL 미만으로 정의한다. 저HDL콜레스테롤혈증의 일차 치료목표는 LDL-C를 목표치 이하로 낮추는 것이며, 약물사용이 필요한 경우에는 스타틴 또는 피브린산 유도체를 고려할 수 있다.

표 2. 이상지질혈증의 치료 기준에 따른 약제 선택

이상지질혈증 분류	순서	약제 종류
고콜레스테롤혈증	기본 약제	스타틴
	다른 약제	담즙산수지, 에제티미브
	병용요법	스타틴+에제티미브 스타틴+담즙산수지 스타틴(±에제티미브)+PCSK9억제제
고콜레스테롤혈증+고중성지방혈증	단독요법	스타틴
	병용요법	스타틴+피브린산 스타틴+오메가-3 지방산
고중성지방혈증	기본 약제	피브린산, 오메가-3 지방산
저HDL콜레스테롤혈증에서 약물치료 시	기본 약제	스타틴, 피브린산

약물별 정보

1. 스타틴(Statins)

스타틴은 콜레스테롤 전구체인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA)의 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간세포 내 콜레스테롤 합성을 줄인다. 이후 간세포의 콜레스테롤 항상성 유지를

위해 간세포의 LDL 수용체 발현은 증가하고 콜레스테릴 에스테르 형성은 감소한다. 결과적으로 혈중 LDL-C이 제거되며 간에서 VLDL (very low density lipoprotein) 생성이 감소하고 LDL-C도 줄어든다. 스타틴 용량을 2배로 늘리면 일반적으로 혈중 LDL-C 수치는 추가로 6% 더 감소한다. 스타틴의 성분 에 따른 용량과 지질조절 유효성은 다음 [표 3]과 같다. 외국 자료에 비하여 한국인을 대상으로 한 연구에서 동일 스타틴 용량에서 LDL-C 강하율이 더 높은 경향을 보인다.

표 3. 스타틴계 약물의 지질조절 유효성

		LVS	PRV	SMV	FLV	ATV	RSV	PTV
하루용량, mg		20~80	10~40*	20~40	20~80	10~80	5~20**	1~4
용량별 유효성, %								
LDL-C	-24 ~ -28	20	20		40			1
TG	-8							
HDL-C	+4							
LDL-C	-30 ~ -36	40	40	20	80	10		2
TG	-13 ~ -20							
HDL-C	+6							
LDL-C	-39 ~ -45	80		40		20	5~10	4
TG	-13 ~ -23							
HDL-C	+5~8							
LDL-C	-46 ~ -52					40~80	20	
TG	-20 ~ -28							
HDL-C	+2~10							

* 외국의 하루용량은 40~80 mg

** 외국의 하루용량은 5~40 mg

(Lovastatin, LVS; Pravastatin, PRV; Simvastatin, SMV; Fluvastatin, FLV; Atorvastatin, ATV; Rosuvastatin, RSV; Pitavastatin, PTV)

추적 검사에서 2회 연속 측정된 LDL-C 농도가 40 mg/dL 이하라면 스타틴 감량을 고려할 수 있다. 스타틴 복용 중단 후 2~3개월이 지나면 혈중 LDL-C 수치가 다시 상승하여 치료 전의 상태로 악화된다. 또한, 스타틴의 심혈관계 위험에 대한 이점은 스타틴 중단 후 1~2일부터 사라지므로, 심혈관질환이 있는 환자에서 복약순응도를 관리하여 꾸준히 치료하는 것이 중요하다.

스타틴의 가장 흔한 부작용은 소화장애, 속쓰림, 복통 등이며, 간 독성, 근육 독성은 드물게 나타나지만 치명적일 수 있다. 스타틴 복용 중 이유 없는 피로감, 식욕감소, 짙은 소변, 황달 등이 관찰되면 간기능 검사를 고려하고, 근육 통증, 뻣뻣한 느낌, 멍침, 위약감, 전신 피로감 등이 나타나면 근육세포 손상을 확인하기 위해 근육효소를 측정을 권한다. 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생하더라도 혈당을 조절하면서 스타틴 복용을 지속하는 것이 심혈관질환 위험을 예방하는 데 도움이 된다. 그 외 스타틴 복용 중 인지기능 저하가 관찰되면, 스타틴에 의한 가능성보다는 병용하는 다른 신경정신계 약물의 부작용 여부를 우선 확인하는 것이 도움이 된다.

스타틴은 활동성 또는 만성간질환이 있는 경우 절대적 금기이다. 복용 중 임신이 확인되면 스타틴 사용을 중단한다. 그 외 cyclosporin, macrolide 항생제, 항진균제, CYP450 억제제 등 다른 약제와의 병용 투여는 상대적 금기이다.

2. 에제티미브(Ezetimibe)

에제티미브는 소장외 융모막(brush border)의 NPC1L1(Niemann Pick Cell 1 Like 1) 단백질에 작용하여 내인성 콜레스테롤이 소장 세포로 재흡수 되는 것을 방해하여 혈중 LDL-C를 낮춘다. 기전이 스타틴과 다르므로 스타틴과 병용하여 추가적으로 LDL-C를 더 낮추기 위해 사용된다. 에제티미브 10 mg을 단독으로 투여하였을 때 LDL-C 강하효과는 -19%, 총콜레스테롤 강하효과는 -13%, HDL-C 상승효과는 3%, 중성지방 강하효과는 -8%로 보고된 바 있다. 10 mg을 하루 1회 복용하며, 식사에 영향을 받지 않는다.

단독요법에서 흔하게 보고되는 부작용은 복통, 설사, 속이 부글거림 같은 위장관계 증상과 피로감이 있다. 임신부와 수유부에서는 안전성이 확립되지 않아 사용하지 않으며, 심한 간 기능 저하 환자에서도 사용하지 않는다.

3. 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives)

피브린산 유도체는 주로 간에서 지단백 대사를 조절하는 단백질 유전자의 전사과정을 변화시켜 혈장 지단백을 조절하는 것으로 알려져 있다. 피브린산 유도체는 고중성지방혈증 치료에 단독 또는 스타틴과 병용하여 가장 널리 사용되는 약물이다. 일반적으로 중성지방을 25~50% 정도 감소시킬 수 있고 중성지방 농도가 높을수록 더 효과적이다.

현재 사용되는 피브린산 유도체의 용법·용량은 다음과 같다.

- Bezafibrate: 400~600 mg/일, 1일 1~3회, 식후
- Fenofibrate: 160~200 mg/일, 1일 1회, 식후 즉시
- Gemfibrozil: 600~1200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분

가장 흔한 부작용은 소화장애이며, 빈도는 높지 않으나 근육 병증이 발생할 수 있다. 투여 후 신기능 감소가 나타날 수 있는데, 투여 중단 후 가역적으로 회복된다. Gemfibrozil은 스타틴과 병용 시 근육병증 위험이 증가하여 권장되지 않으나, fenofibrate는 스타틴 병용 시에도 근육병증 위험을 높이지 않아 병용 투여 시 선호된다. 알부민 결합으로 warfarin 농도를 증가시켜 출혈경향이 증가할 수 있고, 혈당강하제 효과를 증가시킬 수 있다.

심한 간질환 및 담낭질환, 성분에 과민반응 있는 경우 절대 금기이며, 신기능 저하 시에는 주의가 필요하다.

4. 오메가-3 지방산(Omega-3 fatty acids)

오메가-3 지방산은 지방산 분해를 촉진하고, 간에서 VLDL, 중성지방 합성을 줄이며 장으로 분비되는 것을 촉진하여 혈중 중성지방을 낮춘다. 또한, VLDL이 LDL-C로 전환되는 것을 증가시키기도 하므로, 매우 심한 고중성지방혈증 환자에서는 오메가-3 지방산 사용 시 LDL 콜레스테롤이 다소 증가하기도 한다. 중성지방을 낮추기 위한 것으로는 생선 유래의 EPA (eicosapentaenoic acid), DHA (docosahaenoic acid)를 사용한다. 지질강화 효과를 보인 용량은 1일 2~4 g이다.

대사에 의한 약물 상호작용이나 치료 용량에서의 매우 치명적인 부작용은 크게 보고된 것이 없고, 과민 반응 외에는 특별한 금기는 없다. 중금속 위험을 우려하여 임산부 복용은 권장되지 않는다.

5. PCSK9(Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9) 억제제

PCSK9 억제제는 추가적인 LDL 콜레스테롤 강하가 필요한 경우나 기존 약물을 사용할 수 없는 경우에 사용한다. 현재 PCSK9 억제제로 허가된 약물은 alirocumab(프랄런트®), evolocumab(레파타®)가 있다. PCSK9 억제제는 LDL 수용체의 발현을 증가시켜 LDL-C가 더 많이 제거되도록 하여 혈중 LDL-C 농도를 낮추는 작용을 한다.

약사 Point

- 스타틴의 심혈관계 위험에 대한 이점은 스타틴 중단 후 사라지므로, 심혈관질환이 있는 환자에서 복약순응도 관리가 중요하다.
- 스타틴 복용 중 이유 없는 피로감, 식욕감소, 짙은 소변, 황달 등 간기능 이상이 관찰되면 검사가 필요할 수 있다.
- 스타틴 복용 중 근육 통증, 뻣뻣한 느낌, 멍침, 위약감, 전신 피로감 등이 나타나면 근육세포 손상을 확인하기 위해 근육효소 측정이 필요할 수 있다.
- 스타틴 복용 후 당뇨병이 발생하더라도 혈당을 조절하면서 스타틴 복용을 지속하는 것이 심혈관질환 위험을 예방하는 데 도움이 된다.
- Gemfibrozil과 스타틴 병용은 근병증 위험을 증가시킬 수 있으므로 주의한다.

참고문헌

1. Dyslipidemia Fact Sheets in Korea 2020. 한국지질동맥경화학회, 2020.
2. CHO, So Mi Jemma, et al. Dyslipidemia Fact Sheets in Korea 2020: an Analysis of Nationwide Population-based Data. Journal of lipid and atherosclerosis, 2021, 10.2: 202.
3. Kim, H. J. (2018). An Update on Hypertriglyceridemia-Induced Acute Pancreatitis. Korean Journal of Medicine, 93(6), 518-524.
4. 이상지질혈증 치료지침 제4판, 한국지질동맥경화학회 진료지침위원회, 2018.