

고지혈증 약물요법(2)

저자 **송영천**
삼육대학교 약학과 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

고지혈증 치료에 있어서 Therapeutic Lifestyle Change(TLC)와 약물요법의 주된 치료목표는 심근경색, 협심증, 심부전, 뇌졸중과 같은 이차적인 질환이나 경동맥 협착 등과 같은 말초동맥질환의 발병 위험률을 감소시키는 것이다.

키워드

Statin제제, Fibrates, Bile Acid Sequestrants, Nicotinic Acid, Ezetimibe

1. Therapeutic Lifestyle Change(TLC)

NCEP-ATP III에서는 고지혈증 치료를 위해 기본적으로 다양한 생활요법을 권장한다. 통상 현재 LDL 수치가 목표 수준 이상이면 TLC를 시작하는데, TLC는 다음과 같이 구성된다.

1) 식이요법

- ① 포화지방산 섭취를 총칼로리의 7% 미만으로 하고, 콜레스테롤 섭취는 하루 200mg 이하로 되도록 한다.
- ② 점액성(수용성) 섬유질을 하루 10~25g 섭취하고, 식물성 스타놀 및 스테롤을 하루 2g 섭취한다.

2) 체중관리

3) 신체 활동의 증가

Table 1. NCEP-ATP III 및 국내 고지혈증 식사관리 지침(Ref. 국가건강정보포털)

| 구분 | NCEP-ATP III 지침 | 국내 추천 섭취량 |
|--------------------|---------------------|-----------------|
| 총 지방량 | 총 칼로리의 25~35% | 총 칼로리의 15~20% |
| 포화지방산 | 총 칼로리의 7% 미만 | 총 칼로리의 6% 이하 |
| PUFA ¹⁾ | 총 칼로리의 10%까지 | 총 칼로리의 6% 이하 |
| MUFA ²⁾ | 총 칼로리의 20%까지 | 총 칼로리의 10% 정도 |
| 콜레스테롤 | 1일 200mg 이하 | 1일 200mg 이하 |
| 칼로리 | 표준 체중을 유지할 정도 | 표준 체중을 유지할 정도 |
| 당질(Carbohydrate) | 총 칼로리의 50~60% | 총 칼로리의 60~65%까지 |
| 단백질 | 총 칼로리의 15% 정도 | 총 칼로리의 15~20%까지 |
| Dietary fiber | 20~30 grams per day | |

1) PUFA : Polyunsaturated fatty acid

2) MUFA : Monounsaturated fatty acid

2. 약물요법

(1) 일반 원칙

우선적으로 TLC로 원하는 치료 목표를 달성하지 못했을 경우 약물요법을 수행하며, 약제는 LDL cholesterol, triglyceride(TG, 중성지방), HDL cholesterol 농도에 따라 선택한다. LDL cholesterol이 높을 경우와 중성지방이 높을 경우에는 각각의 2차적 원인을 제거하고 약물요법을 시작해야 한다.

LDL cholesterol을 상승 시키는 2차적 원인들은 당뇨병, 갑상선 기능 저하증, 폐쇄성 간질환, 만성신부전, 신증후군, corticosteroid, anabolic steroids, progesterone이며, 중성지방을 상승시키는 2차적인 원인은 비만, 운동부족, 흡연, 고탄수화물 식사, 음주, 질병(당뇨병, 만성 신부전, 신증후군), 약제(corticosteroid, beta blocker, estrogen, retinoids)이다. HDL cholesterol의 저하를 유발하는 2차적 원인은 중성지방 수치 상승 유발 원인들과 유사하다. (Ref. 이상지질혈증 치료지침)

약물요법은 6주 동안의 추적 관리 후 LDL cholesterol이 목표치에 도달하지 못하면 약용량을 조절하고, 다시 6주후 해당 목표치에 도달하지 못하면 용량조절이나 다른 지질저하제를 추가하도록 한다.

(2) 기전에 따른 고지혈증 약물

1) HMG-CoA³⁾ Reductase Inhibitors(Statin제제)

Statin제제는 LDL cholesterol 농도를 감소시키는 가장 효과적인 약물이다. 또한 투여가 용이하고 잘 반응하기 때문에 대개 1차 요법제로 사용한다.

① 작용기전

HMG-CoA reductase는 간에서 HMG-CoA가 mevalonic acid로 변화되는 과정에 작용하는 효소이다. Mevalonic acid는 cholesterol의 전구체로서 statin제제 투여시 mevalonic acid의 농도가 감소하여 cholesterol이 저하되게 된다.

② 효능 및 효과

- Type II/III hyperlipidemia
- 인슐린 비의존성 당뇨병 환자 또는 신질환으로 인한 고지혈증
- 심혈관 질환에 대한 위험성 감소: CHD(Coronary heart disease) 환자의 사망률 감소, 뇌졸중 및 심근경색 위험성 감소, 관상동맥 및 비관상동맥 혈관재생술 위험성 감소

③ 주요 부작용

- 두통, 소화기 부작용(소화불량, 복통, 설사, 변비 증상)
- 간수치 상승을 동반한 간기능 이상(정상치의 2~3배): 용량 의존적이며 복용 중단 시 증상이 호전된다.
 - 치료 전 간기능 검사는 필수적이다.
 - 6개월마다 정기적인 간기능 검사를 실시한다.
 - 간수치가 정상수치의 2~3배를 초과하는 경우 투약을 중지한다.
- 근육병(myopathy)
 - 심한 근육통과 횡문근융해증으로 생명에 위험을 줄 수도 있다.
 - Statin제제 사용으로 인하여 creatinine kinase 수치가 정상치의 10배까지 상승할 수도 있다.
 - Gemfibrozil, nicotinic acid, cyclosporine과 병용시 부작용 발생빈도가 증가한다.
- 최기형성: 고용량의 lovastatin은 최기형성의 위험이 있다.

3) HMG-CoA: Hydroxymethylglutaryl CoA

④ 상호작용

- Fibrates(특히 gemfibrozil), itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, cyclosporine 등에 의해 횡문근융해증 발생 위험이 증가한다.
- 자몽주스와 복용시 근육병 발생 위험이 증가한다.
- Lovastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin은 warfarin의 작용을 증가시키고, rosuvastatin을 제외한 나머지 약물들은 digoxin의 농도 또한 증가시킨다. 하지만 statin제제 중 pravastatin에서는 이러한 상호작용이 관찰되지 않는다.

⑤ 금기: 소아, 임부, 간질환 환자

Table 2. Statin제제의 비교

| Statin제제 | 일일 약용량 | LDL-C reduction (%) | LDL-C 저감능 | Triglyceride reduction (%) | 반감기(hr) | 신배설율 (%) |
|--------------|---------|---------------------|-----------|----------------------------|---------|----------|
| Rosuvastatin | 5~40mg | ↓46~63 | ↑ | ↓10~35 | 19 | 10 |
| Atorvastatin | 10~80mg | ↓39~60 | | ↓19~37 | 15~30 | 2 |
| Simvastatin | 5~80mg | ↓26~47 | | ↓12~33 | 2~3 | 13 |
| Pravastatin | 10~80mg | ↓22~34 | | ↓15~24 | 1.3~2.8 | 20 |
| Lovastatin | 10~80mg | ↓21~32 | | ↓9~10 | 2.9 | 10 |
| Fluvastatin | 20~80mg | ↓22~35 | | ↓3~7 | 0.5~2.3 | <6 |

2) Fibric Acid 유도체 (Fibrates)

Fibric acid 유도체에는 gemfibrozil, fenofibrate, clofibrate 등이 있으며, 중성지방을 감소(20~25%)시키고 HDL cholesterol 수치를 상승시키는 효능이 LDL cholesterol 수치를 낮추는 효능보다 뛰어나다.

① 작용기전

말초조직 및 혈청의 lipoprotein lipase 활성을 촉진하여 혈중 중성지방 수치를 저하시키고, VLDL의 분해를 증가시켜 LDL cholesterol 수치를 낮춘다.

② 효능 및 효과

- 중성지방 수치가 높고 HDL cholesterol 수치가 낮은 경우 1차로 사용될 수 있는 약제이다. (제3형 고지단백혈증)
- 지질 수치에 대한 영향
 - LDL cholesterol: 중성지방 수치가 높지 않은 환자에서는 5~20%의 감소효과를 보이며, 중성지방 수치가 높은 환자에서는 이보다 효과가 높을 것으로 추정된다.
 - HDL cholesterol: 10~35%의 상승효과를 나타내며, 중증의 hypertriglycemia 환자의 경우 상승효과가 증가한다.
 - 중성지방: 20~50%의 감소효과를 나타낸다.
- Clofibrate, gemfibrozil
 - LDL cholesterol 감소효과보다는 중성지방 감소효과가 뛰어나며 혈당을 낮추는 작용이 있어 중성지방이 높은 당뇨병 환자에게 사용이 가능하다.
- Fenofibrate
 - LDL cholesterol, 총 cholesterol, 중성지방 수치가 모두 상승된 경우 효과적이다.
 - 당뇨병을 동반한 고지혈증 환자의 당뇨병성 망막병증의 진행을 억제한다.

③ 주요 부작용

- 소화기계 부작용: 소화불량, 오심, 복부팽만
- 콜레스테롤 담석증: 담석증, 담낭염 등이 발생할 수 있으므로 이러한 위험이 있는 경우에는 금기이다.
- 근육병: 근육손상, 근육통과 함께 creatinine kinase 수치 상승이 나타날 수 있고, 심하면 횡문근융해증이 발생할 수 있다.
- 피부반점, 소양증

④ 상호작용

- Warfarin과 병용시 항혈액응고 작용이 증가될 수 있다.

⑤ 금기

- 중증의 간 또는 신장기능 장애가 있는 경우에는 투여하지 않는다.

3) 담즙산 결합수지 (Bile Acid Sequestrants)

담즙산 결합수지는 LDL cholesterol 수치를 15~30% 감소시킨다.(*NEJM 1999;341: 498~511, AMA1984;251:351-364*) 하지만 중성지방 수치는 오히려 상승시킬 수 있으므로 중성지방 수치가 250mg/dL 이상인 경우에는 단독 치료제로 사용하지 않고 niacin이나 statin제제와 함께 사용하여야 한다.

① 작용기전

음이온 교환수지로서 장내의 cholesterol이 많은 담즙산과 결합하여 흡수되지 않고 변으로 배설된다.

② 효능 및 효과

- 주로 LDL cholesterol 수치를 낮추므로 제2형 콜레스테롤혈증에 적용된다.
- LDL cholesterol 수치 감소는 약물 복용 4~7일 이후에 나타나며 2주째 최고 효과의 90%를 보인다.
- VLDL과 HDL에 대한 효과는 불확실하기 때문에 LDL cholesterol 수치만 높은 경우 효과적이다.
- 중증의 고콜레스테롤혈증의 경우 statin제제와 병용이 가능하며, 이 경우 LDL cholesterol을 최대 50%까지 감소시킬 수 있다.
- 지질 수치에 대한 영향
 - LDL cholesterol: 15~30%의 감소효과를 나타낸다.
 - HDL cholesterol: 3~5% 상승시킨다.
 - 중성지방: 수치의 변동이 없거나 오히려 수치를 상승시킨다.

③ 용법 및 용량

- Cholestyramine
 - 용량: 4~16g/day (최대용량: 24g)
 - 용법: 1일 1~6회 복용하며, 1회 복용시 가루약 9g(cholestyramine으로서 4g)을 160~180mL의 물 또는 비탄산 음료 등에 균등하게 혼합하여 식사 중에 복용한다. 특히 식사량이 많은 저녁식사 시 복용하면 더욱 효과적이다.

④ 주요 부작용

- 전신 부작용은 거의 없다.
- 소화기계 부작용: 변비, 복통, 고창, 구역, 헛배부름
- 담즙산 결핍으로 인하여 담석증이 발생할 수 있다.

- 고용량 투여 시 비타민 A, D, K의 흡수 장애가 발생할 수 있다.

⑤ 상호작용

- 함께 투여하는 음이온 약물의 흡수를 방해하므로 간격을 두고 투여하는 것이 좋다.
- 투여 1시간 전 또는 4~6시간 후에 다른 약물을 투여하는 것이 바람직하다.
- 치료농도 범위가 좁아서 유효성에 영향을 받는 warfarin, digoxin, thyroxine, thiazides계 약물 등은 투여 시 주의해야 한다.

⑥ 금기

- Absolute: Familial dysbetalipoproteinemia, TG > 400mg/dL
- Relative: TG > 200mg/dL
- 중성지방 수치가 상승해 있는 환자에게 수지(resin)를 사용하게 되면 HMG-CoA reductase를 보상적으로 활성화시켜 VLDL 합성과 분비를 촉진하므로 지질 수치가 오히려 악화될 수 있다.

4) Nicotinic Acid

① 작용기전

VLDL의 간 생성을 억제하여 중성지방과 LDL cholesterol을 저하시키며, HDL cholesterol의 상승에도 효과적이다.

② 효능 및 효과

- 대부분의 지질 및 지단백 이상에 사용할 수 있으나, VLDL이 높은 고콜레스테롤혈증에 주로 사용한다.
- 지질 수치에 대한 영향
 - LDL cholesterol: 5~25% 감소효과를 나타낸다.
 - HDL cholesterol: 15~35% 상승시킨다.
 - 중성지방: 20~50% 감소효과를 나타낸다.

③ 주요 부작용

- 소화기계 부작용: 오심, 복부 불편감, 설사
- 홍조: 투약 후 15분~2시간에 일어나며 기간과 강도는 치료 중에 차츰 감소한다. 이러한 부작용은 prostaglandin 매개 반응이므로 nicotinic acid 복용 30분 전에 아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제를 미리 투여하면 홍조를 감소시킬 수 있다. 또한 공복에 복용하지 않도록 하며, 이 약의 복용시 알코올 및 뜨거운 음료의 섭취는 피하도록 한다.
- 고혈당, 고노산혈증, 통풍
- 간독성: 용량 의존적이며, 서방형 제제에서 더 많이 나타난다.

④ 금기

- Absolute: 만성 간질환, 중증 통풍
- Relative: 제2형 당뇨병 환자에게 하루 3g 이상의 고용량을 투여하면 혈당 조절에 악영향을 미친다.

5) Ezetimibe

① 작용기전

소장 표면에 작용하여 콜레스테롤의 흡수를 방해한다.

② 효능 및 효과

LDL cholesterol을 25% 감소시키며, statin제제와 병용시 단독으로 사용하는 것보다 18% 더 낮출 수 있다.

③ 용법 및 용량

1일 1회 10mg를 식사와 관계없이 투여한다. 또한 신부전 환자나 연령에 따른 용량 조절이 필요치 않다.

④ 주요 부작용

- 20%만이 소장을 통하여 흡수되어 체순환되기 때문에 큰 부작용은 없다.
- 간기능에 큰 영향은 없으나 중증의 간장애 환자의 경우에는 주의해서 투여하여야 한다.
- 다른 지질저하제에서 나타나는 근육병의 경우 위약군이나 statin제제에 비해 많이 보고되지는 않았다.

6) Omega-3 acid ethyl esters

인체에서 합성할 수 없는 필수 지방산으로 EPA(Eicosapentaenoic acid)와 DHA(docosahexaenoic acid), ALA(alpha-linolenic acid)를 포함하며, 고중성지방혈증을 적응증으로 하여 FDA의 승인을 받았다.

① 작용기전

- Omega-3 지방산이 중성지방 생합성과 관련된 효소를 억제한다.
- Omega-3 지방산이 lipoprotein lipase의 활성을 증가시켜 더 많은 양의 중성지방을 제거한다.
- 지방산을 기질로 사용함에 있어 Omega-3 지방산의 산화가 중성지방의 생합성과 경쟁적으로 작용하여 중성지방의 생합성을 방해한다.

② 주요 부작용

- 일부 환자에서 LDL cholesterol 수치가 증가된다는 보고가 있으므로 LDL 수치를 주기적으로 점검해야 한다.

약사 Point

1. Statin계 약물의 부작용으로 근육병이 있을 수 있으며 심한 경우 횡문근융해증이 발생할 수도 있다. 이러한 부작용은 fibrate 제제를 병용 투여 시 더 심해질 수 있으므로 주의해야 한다.
2. 자몽주스와 statin계 고지혈증 치료제를 복용할 경우 약효가 증가할 수 있음을 유의해야 한다.
3. Niacin제제 복용 시 안면 홍조가 발생 할 수 있으므로 복용지도 시 주지시켜 주어야 한다.

■ 참고문헌 ■

1. NCEP ATP III
2. 국가건강정보포털
3. Pharmacotherapy Principles & Practice 3rded
4. 이상지질혈증 치료지침 2판 수정보완판
5. The Washington Manual of Medical Therapeutics 33rded
6. 약물치료학 2nded
4. Neil J. Stone, MD and Linda Van Horn, PhD, RD : Therapeutic lifestyle change and adult treatment panel III Evidence then and Now: Current atherosclerosis report 2002,4:433-443
Clinical medicine v.8 No1, 2010, 66~72
5. 유순집 이상지질혈증의 약물치료 <니코틴산, 피브린산, 오메가-3지방산>

