

고지혈증 약물요법(3)

저자 **송영천**

삼육대학교 약학과 교수
약학정보원 학술자문위원

개요

실제 임상에서 고지혈증은 cholesterol(total, LDL, HDL)과 triglyceride(TG, 중성지방)의 수준에 따라 관리한다. 중성지방이 정상 수치이고 total 혹은 LDL cholesterol 수치가 상승된 경우를 hypercholesterolemia라 하고, 중성지방 수치만 상승하는 경우에는 hypertriglyceridemia라 부른다. 그리고 두 가지 경우가 함께 나타나는 경우에는 combined 혹은 mixed hyperlipidemia라 한다.

키워드

병용요법, hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, HDL cholesterol, 당뇨병, 고혈압, 여성, 고령 환자

1. 고지혈증의 병용요법

(1) 병용요법을 하는 이유

- ① Mixed hyperlipidemia를 치료한다.
- ② 단독요법 시 수반되는 바람직하지 않은 지질의 변화를 예방한다.
- ③ 치료에 잘 반응하지 않는 중증의 고지혈증 치료 시 약물간의 상승 작용을 기대할 수 있다.
- ④ 각 약물의 용량을 감소시킬 수 있으므로 부작용은 감소하고 효과는 증가된다.

(2) 병용요법의 종류

1) Statin제제와 nicotinic acid

- ① LDL cholesterol 및 TG를 감소시키고, HDL cholesterol을 증가시킨다.
- ② 부작용
 - 근육 관련 부작용이나 간손상이 증가한다. 하지만 fibrate의 경우보다는 위험이 낮은 것으로 고려된다.
 - Nicotinic acid에 의한 안면 홍조가 발생할 수 있으므로 저용량부터 서서히 증량하도록 한다.

2) Statin제제와 담즙산 결합수지

- ① HMG-CoA reductase를 저해함으로써 cholesterol pool이 감소한다.
- ② 간의 LDL 수용체를 증가시켜 혈중 LDL cholesterol을 감소시킨다.
- ③ 결합수지가 담즙산 배설을 촉진하여 cholesterol pool의 감소를 촉진한다.
- ④ 장점: 각 약물을 단독으로 사용하는 것보다 병용시 적은 용량으로 효과를 나타낸다.

3) Statin제제와 ezetimibe

Ezetimibe 단독으로도 LDL cholesterol 저감 효과가 있으나, statin제제에 의해 효과가 20% 정도 강화

된다. 이는 statin제제를 4~8배 증량하였을 때 얻을 수 있는 효과에 해당된다.

4) Statin제제와 Omega-3 fatty acid

중성지방을 감소시키기 위해서는 하루 3~5g의 omega-3 fatty acid가 필요하며, 20~30%의 감소효과를 나타낸다. 중증인 경우에는 50% 정도의 감소효과를 보이기도 한다. HDL cholesterol에는 별다른 영향을 미치지 않으므로 LDL cholesterol과 중성지방이 상승된 경우에 고려할 수 있다.

5) Nicotinic acid와 담즙산 결합수지

- ① LDL cholesterol을 감소시키고, HDL을 증가시킨다.
- ② 부작용
 - 다른 병용요법에 비해 근육 관련 부작용이나 간손상에 있어서 상대적으로 안전하다.
 - 소화기계 부작용이 발생할 수 있다.

2. 조건에 따른 고지혈증의 치료

(1) 고콜레스테롤혈증 (Hypercholesterolemia)

- ① 1차 선택약 : TLC와 함께 statin제제를 사용한다.
- ② 2차 선택약 : Statin제제와 함께 다른 약제(ezetimibe, nicotinic acid, 담즙산 결합수지)를 병용 투여한다. 단독요법에 비해 적은 약용량으로 충분한 지질 강하 효과를 볼 수 있다.

(2) 고중성지방혈증 (Hypertriglyceridemia)

Hypertriglyceridemia는 관상동맥성 심장질환(coronary heart disease, CHD)의 주요 위험인자이다. 이를 치료하기 위해서는 원인과 증상의 경중에 따라 치료 원칙을 정해야 한다.

1) 비약물요법

- ① 체중감량, 운동
- ② 탄수화물 섭취 제한, 음주 제한
- ③ 혈당이 높으면 중성지방 수치를 상승시키므로 당뇨병 환자의 경우 혈당을 조절해야 한다.
- ④ 경구용 호르몬 대체요법 약물의 경우 혈중 중성지방을 상승시키므로 이 경우 경구용 대신 경피흡수 제형으로 변경하도록 한다.

2) 약물요법

중성지방 수치가 150mg/dL 이상인 경우, 1차 치료목표는 LDL cholesterol 수치를 목표수치만큼 도달시키는 것이다. Statin제제를 기본 약물로 사용하되 중성지방 수치에 따라 다음과 같이 치료방법을 달리한다. (참조 : 중성지방 정상치 <150mg/dl)

- ① 중성지방이 150~199mg/dL인 경우
 - : 체중감량과 운동을 시행한다.
- ② 중성지방이 200~499mg/dL인 경우
 - : LDL cholesterol 수치가 목표수치에 도달하더라도, 중성지방이 200mg/dL 이상이라면, 이차적으로 non-HDL cholesterol 수치를 치료목표로 삼아야 한다. 이러한 경우에는 LDL cholesterol 수치를 낮추는 약물의 강도를 증가시키거나, nicotinic acid 또는 fibrate를 추가하여 VLDL 수치를 더욱 낮추어야 한다.

③ 중성지방이 500mg/dL 이상인 경우

: 일차적으로 중성지방 수치를 낮춤으로써 췌장염의 발생을 예방해야 한다. 이를 위해서 초 저지방식이(칼로리 섭취의 15% 이하)와 함께 체중감량 및 운동을 시행하고 fibrate 또는 nicotinic acid를 투여하도록 한다. 이러한 치료 이후, 중성지방이 500mg/dL 미만으로 떨어졌다면 다시 LDL cholesterol 수치를 낮추는데 초점을 두고 치료를 시행한다.

(3) HDL cholesterol 수치가 낮은 경우

HDL cholesterol 수치가 낮은 것은 관상동맥질환의 강력한 단일 위험인자이며, NCEP ATP III에서는 HDL cholesterol 수치가 40mg/dL 미만일 때 '저 HDL cholesterol' 로 정의하고 있다.

1) HDL cholesterol의 저하 원인

HDL cholesterol 수치의 저하는 중성지방의 상승, 인슐린 저항성, 과체중, 비만, 육체적 활동 감소, 제2형 당뇨병, 흡연, 초 고탄수화물 식이(전체 칼로리의 60% 초과), 약물(beta-blockers, anabolic steroids, progesterone) 등의 다양한 원인들에 의해 발생한다.

2) 치료지침

구체적인 치료지침은 없으나 중요한 관리의 대상이며, 우선적으로 이차적인 원인을 제거해야 한다. 약물 치료시 LDL cholesterol과 중성지방의 수치를 정상화해야 하며, HDL cholesterol을 상승시키는 가장 우수한 약물은 nicotinic acid이다.

- ① 1차 목표: LDL cholesterol를 목표수치에 도달하도록 하고, 체중감량과 운동을 시행한다.
- ② 중성지방이 200~499mg/dL인 경우: Non-HDL 목표수치에 도달하도록 한다.
- ③ 중성지방이 200mg/dL 미만이지만 관상동맥성 심장 질환이거나 그에 상응하는 위험이 있는 환자: Nicotinic acid 또는 fibrate를 사용한다.

(4) 당뇨병 환자

인슐린 저항성이 있거나 혈당이 높은 경우 다양한 형태의 고지혈증이 나타날 수 있다. NCEP ATP III에서는 당뇨병을 관상동맥질환 수준의 고위험인자로 간주하여 LDL cholesterol이 100mg/dL 이상이면 약물요법을 시작하도록 권고하고 있다. 1차 치료목표는 LDL cholesterol이므로 statin제제를 사용하고, 1차 치료에 반응하지 않거나 중성지방 수치가 200mg/dL 이상인 경우에는 nicotinic acid나 fibrate를 추가하도록 한다. Fibrate는 인슐린 저항성 개선에는 도움이 되나 LDL cholesterol을 증가시킬 수 있고, nicotinic acid는 혈당 조절을 악화시킬 수 있으므로 주의해야 한다. 담즙산 결합수지는 중성지방 수치를 올릴 수 있기 때문에 거의 사용하지 않는다.

(5) 고혈압 환자

고혈압을 동반한 고지혈증 환자의 경우 두 질환 모두 적극적으로 치료해야 한다. 따라서 고혈압 치료제를 선택하는 데 있어서 지질 대사에 대한 영향을 고려하여야 하며, 지질 수치를 모니터링해야 한다.

- ① 지질 수치에 영향을 주지 않는 고혈압 치료제: 칼슘채널 차단제, ACE 저해제, ARBs, hydralazine, minoxidil, 칼륨 보존성 이뇨제, reserpine
- ② Thiazides: 고용량 복용 시 LDL cholesterol과 중성지방 수치를 상승시키며, HDL cholesterol에 대한 영향은 거의 없다.
- ③ Loop계 이뇨제: LDL cholesterol과 중성지방 수치를 상승시키고, HDL cholesterol은 감소시킨다.

- ④ Indapamide: 명확하게 결론이 내려지지 않았으나, 지질에 대한 영향은 없는 것으로 보인다.
- ⑤ 베타차단제: 중성지방을 상승시키고, HDL cholesterol을 저하시킨다.

고지혈증 약물 중 statin의 경우는 고혈압 치료제와 특별한 상호작용이 없으며, 담즙산 결합수지는 thiazide, propranolol의 흡수를 감소시키므로 시간 간격을 두고 약물을 복용하여야 한다. 또한 nicotinic acid는 혈관 이완제에 의한 혈압 강하 효과를 증강시키는 작용을 한다.

(6) 여성 환자

젊은 여성의 경우 남성보다 관상동맥질환 발생 위험이 낮은 편이지만, 폐경 이후 호르몬의 변화가 생기면서 여성의 관상동맥질환의 위험도는 높아지게 된다. 이는 노화로 인해 LDL 수용체의 활성이 감소하는 영향도 있으나, 콜레스테롤 수치를 낮추는 효과가 있는 estrogen의 결핍으로 인한 것으로 사료된다. 폐경 후 여성의 콜레스테롤 증가로 인한 관상동맥질환의 위험을 낮추기 위한 약물로 statin제제나 ERT(estrogen replacement therapy)가 사용된다. 하지만 statin의 경우 혈당에 영향을 주어 당뇨병 발병 위험이 높아지고, ERT 또한 유방암 등의 위험이 있으므로 주기적으로 검진을 실시하여야 한다.

(7) 고령 환자

Statin제제나 fibrate를 권장하며, 고령 환자의 경우 부작용 방지를 위해 적은 용량으로 시작하여 서서히 증량하도록 한다.

3. 요약

Table 1. 식이요법으로 조절되지 않는 고지혈증의 약물요법

LDL cholesterol 수치만 상승	1) 1차: Statin 제제 2) 2차: 담즙산 결합수지 또는 nicotinic acid 또는 fibrate 3) 3차: 병용요법 <ul style="list-style-type: none"> • Statin + 담즙산 결합수지 또는 nicotinic acid • Nicotinic acid + 담즙산 결합수지 • Statin + nicotinic acid + 담즙산 결합수지
TG 수치만 상승	1) 1차: Fibrate 또는 nicotinic acid 2) 2차: Omega-3 fatty acid 3) 한 가지 약제로 효과가 불충분한 경우 병용요법 고려
Mixed hyperlipidemia	1) 1차: Fibrate 또는 statin(atorvastatin, simvastatin), nicotinic acid 2) 상황에 따라 부작용 및 상호작용을 고려하여 병용요법 고려

약사 Point

1. 고지혈증의 치료는 혈중 지질 수치의 정상화뿐만 아니라 고지혈증으로 인한 잠재적인 심혈관계 질환의 예방과 중요한 연관관계가 있다.
2. 고지혈증의 치료는 원인에 따라 다양한 치료 조합을 사용할 수 있으나 기본적으로 생활습관의 조정 (Therapeutic Lifestyle Modification, TLC)을 병행해야 한다.
3. 고지혈증 치료는 장기간 지속되어야 하는 질환이므로 약물 부작용을 최소화하여 중단 없이 복용할 수 있도록 하는 것이 중요하다.
4. 식이요법으로 조절되지 않는 고지혈증은 LDL cholesterol만 상승한 경우, TG만 상승한 경우 또는 혼합형으로 구분하여 단계적으로 약물요법을 시행할 수 있다. 병용요법을 시행하고자 하는 경우에는 부작용 등을 감안하여 적절성 여부를 판단해야 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>
- 6.Oxford Handbook of Endocrinology and diabetes Helen E. Turner 등