



이상지질혈증의 국내 및 국외 치료 가이드라인 비교

최윤정 · 이 송 · 김주영 · 이경은*

충북대학교 약학대학
(2017년 11월 8일 접수 · 2017년 12월 4일 수정 · 2017년 12월 4일 승인)

Current Guidelines on the Management of Dyslipidemia

Yunjeong Choi, Song Lee, Ju Young Kim, and Kyung Eun Lee*

College of Pharmacy, Chungbuk National University, Chungcheongbuk-do 28160, Republic of Korea
(Received November 8, 2017 · Revised December 4, 2017 · Accepted December 4, 2017)

ABSTRACT

Objective: Dyslipidemia is recognized as a prominent risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases but it is manageable through therapeutic and lifestyle intervention. Interpreting the latest guidelines is essential for an application of recommendation from guidelines into clinical practice. Therefore, this study aimed to compare the most recent guidelines on dyslipidemia treatment recommendations in Korea and USA. **Methods:** This study analyzed and compared 2015 Korean guidelines for the management of dyslipidemia, 2013 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) guideline and 2016 supportive guidelines from ACC. **Results:** A comparison was made focused on the following: target patients based on cardiovascular risk assessment, target goal, and treatment strategies including statin and non-statin therapies. Four target patient groups by risk were suggested in 2015 Korean guideline and cardiovascular risk factors were also considered for initiation of lipid lowering therapy. Titrated statin regimen was recommended by Korean guideline to reach LDL cholesterol and non-HDL cholesterol target level. In 2013 ACC/AHA guideline, four statin benefit group was introduced considering ASCVD risk and high intensity statin or intermediate intensity statin use were recommended without dose titration. 2016 update was to support non-statin therapy based on updated evidence and new consideration of ezetimibe, PCSK9-inhibitor and bile acid sequestrant was brought up. **Conclusion:** Guidelines are continuously updating as new and important clinical data are constantly released along with the advent of newly approved drugs for lipid disorder. This article provides resources that facilitates uptake of these recommendations into clinical practice.

KEY WORDS: Dyslipidemia, cholesterol, practice guideline, disease management, cardiovascular diseases

이상지질혈증은 심뇌혈관질환의 대표적인 위험 요인으로, 생활 습관 개선이나 약물 치료로 조절할 수 있는 것으로 알려져 있다. 미국을 비롯한 여러 나라에서는 최근 몇 년 간 이상지질혈증의 발생이 상대적으로 감소되고 있는 것으로 나타나고 있으나¹⁾, 우리나라의 경우는 오히려 증가되고 있다.²⁾ 우리나라 국민건강통계 보고서에 따르면, 2015년 만 30세 이상 성인에서의 고콜레스테롤혈증 유병률은 17.9%로 이는 2014년 14.7%에 비해 3.2%가 증가되었으며 이는 2005년에 비해 두 배 이상 증가한 수치이다.²⁾ 이 통계 보고서에서는 고콜레스테롤혈증을 총 콜레스테롤 수치가 240 mg/dL 이상이거나 지질저하제

를 복용하고 있는 환자로 정의하였으며, 2015년 남성 중 16.5%, 여성 중 19.1%가 고콜레스테롤혈증에 해당하는 것으로 나타났다. 또한 성별, 연령별 유병률을 분석한 결과, 50대 이상의 여성에서 가장 높게 나타났다.

일반적으로 총 콜레스테롤 수치는 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein, LDL), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein, HDL) 및 초저밀도 지단백 콜레스테롤(very low density lipoprotein, VLDL)의 합으로 정의한다. 고중성지방혈증이 전체 연령의 남성에서 호발하고, 일반적으로 HDL은 여성에서 높은 편임을 고려한다면, 우리나라 총콜

*Correspondence to: Kyung Eun Lee, College of Pharmacy, Chungbuk National University, 194-21 Osongsangmyeong 1-ro, Cheongju-si, 28160, Republic of Korea
Tel: +82-43-261-3590, Fax: +82-43-268-2732
E-mail: kaylee@cbnu.ac.kr

레스테롤혈증이 고령여성에게서 더 많은 주요 원인은 연령 증가에 따른 LDL 수치의 상승으로 볼 수 있다.³⁾

또한, 해당 통계에서는 2008년 기준 수치로, 고콜레스테롤혈증의 인지율, 치료율, 조절률을 각각 38.4%, 26.4%, 19.9%로 보고하였다. 고콜레스테롤혈증에 대한 인지율, 치료율, 조절률은 30세 이상 성인 고콜레스테롤혈증 유병자 중 임상상으로부터 고콜레스테롤혈증을 진단받은 사람의 비율(인지율), 현재 콜레스테롤 강하제를 한 달에 20일 이상 복용하고 있는 사람의 비율(치료율) 및 유병자 중 총 콜레스테롤이 200 mg/dL 미만으로 조절되고 있는 사람의 비율(조절률)로 정의하였다.

우리나라는 국민건강증진법 제 4조에 따라 2015년 12월 제4차 국민건강증진종합계획(2016~2020년)을 수립하였다. 이를 통해 정부는 심뇌혈관질환의 예방, 관리를 국민건강증진을 위한 중점과제로 선정, 심뇌혈관질환 위험인자 중 하나인 이상지질혈증 관리 목표를 설정하였는데, 2008년 수치를 기준으로 2020년까지 고콜레스테롤혈증의 인지율, 치료율, 조절률을 각각 55%, 38%, 28% 대로 끌어올리는 것을 목표로 삼고 있다. 고콜레스테롤혈증을 치료받고 있는 경우를 기준으로 한 고콜레스테롤혈증 조절률은 2013-2015년 통합 분석 결과, 84.3%로 나타나고 있으며, 이는 적절한 진단 및 치료의 병행으로 이상지질혈증의 조절률을 더욱 높일 수 있음을 보여준다.⁴⁾

이를 위해서는 무엇보다 이상지질혈증의 적절한 진단 및 치료가 중요하며, 여러 나라에서 지속적으로 이상지질혈증 관련 지침을 발행하고 있다. 최근의 진단 및 치료 지침에는 국내의 2015 이상지질혈증 치료 지침⁵⁾과 American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)에서 발표된 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults⁶⁾가 있으며, 이후에 ACC에서 발표된 2016 update⁷⁾가 있다. 본 연구에서는 이상지질혈증의 전반적인 관리에 대한 지침으로써 위의 세 가지 지침의 내용을 검토하고, 각 지침 별 주요 사항에 대한 비교 및 변화 내용을 파악해 보고자 한다.

연구 방법

이상지질혈증에 대한 국내 및 미국의 주요 진단 및 치료 지침을 살펴보기 위하여, 국내 이상지질혈증 치료지침 제정위원회에서 발표한 2015 이상지질혈증 치료지침과 미국 ACC/AHA에서 발표된 2013 ACC/AHA 가이드라인을 검토하였다. 2013 ACC/AHA 가이드라인을 이해하기 위해 함께 발행된 심혈관질환 위험 평가에 대한 지침⁸⁾과 2002년에 발행된 Adult Treatment Panel(ATP) III⁹⁾도 참고하였다. 또한, 2013 ACC/AHA guideline 이후 발간된 2016년 보완 지침을 추가적으로 검토함으로써 최근 non-statin 치료와 관련된 권고사항도 함께 알아보고자 하였다. 또한, 현재 발간 중으로 전자출판 상태

인 2017년 update 내용도 참고하였다.¹⁰⁾

- 2015 Korean Guidelines for Management of Dyslipidemia.⁵⁾
- 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines.⁸⁾
- 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 Report⁹⁾
- 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.⁶⁾
- 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway (ECDP) on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents.⁷⁾
- 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk, A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways.¹⁰⁾

연구 결과

국내에서 발행된 2015 치료지침과 미국에서 발행된 2013 ACC/AHA guideline 및 2016 ACC ECDP를 심혈관질환 위험인자, 치료대상 환자, 치료목표, 치료약물 등으로 나누어 비교하였다(Table 1).

국내 이상지질혈증 진단 및 치료 지침⁵⁾

국내에서는 1996년 고지혈증 치료지침 제1판의 발행을 시작으로 2003년 제2판, 2009년 제2판의 수정보완판을 거쳐, 가장 최근인 2015년 6월에 이상지질혈증 치료지침 제정위원회에서 ‘2015 이상지질혈증 치료 지침’을 제시하였다. 해당 지침에서는 이상지질혈증을 우리나라 20세 이상 성인을 대상으로 LDL-콜레스테롤(LDL-C), 총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤(HDL-C) 및 중성지방에 대한 수치에 따라 매우 높음, 높음, 경

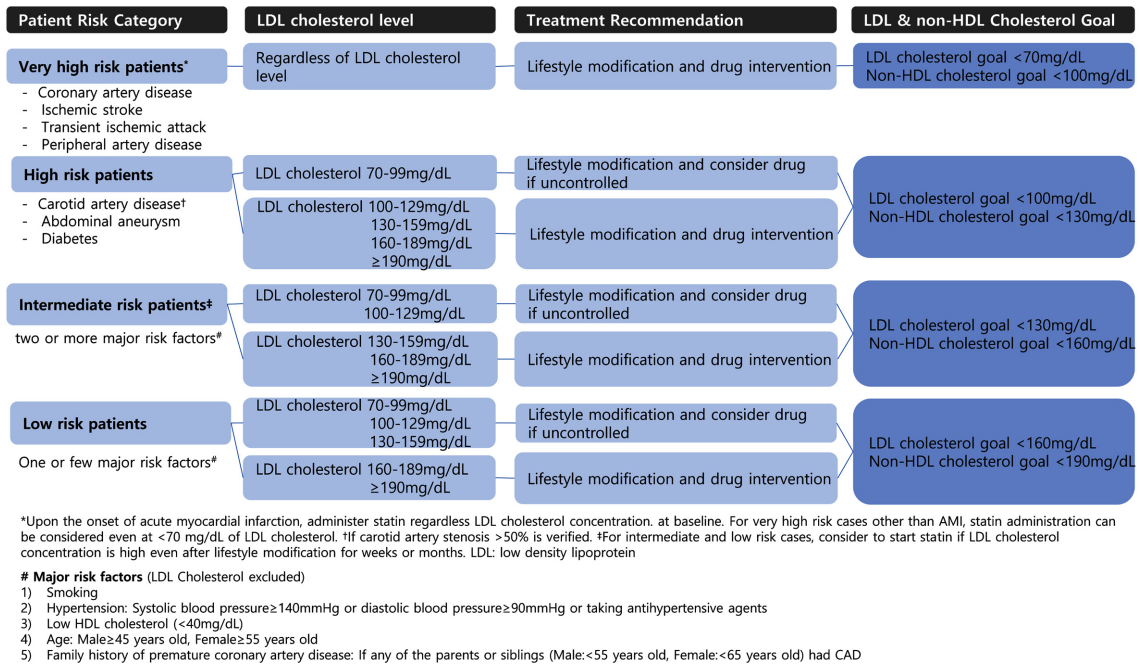


Fig. 1. 2015 Korean Guidelines for Management of Dyslipidemia; Treatment recommendation and LDL/non-HDL cholesterol goals in different risk category.

계, 정상, 적정의 총 5그룹으로 범주화하여 제시하고 있다. 이 중 LDL-C 농도는 환자의 심혈관계 위험 수준에 따른 치료 선택의 기준이 되며, 지침에서는 위험 수준에 따라 치료 목표로써 LDL-C 및 non-HDL-C 수치를 제시하고 있다(Figure 1). 관상동맥질환, 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈성 발작, 말초혈관질환의 과거력이 있는 환자는 초고위험군으로 분류되며, 이차 예방을 위해 즉시 statin을 투여하는 것이 권고된다. 이 환자에서의 치료 목표는 LDL-C 수치 70 mg/dL 미만 또는 기저치보다 50% 이상 감소시킬 것을 제시하고 있다. 경동맥질환이나 복부동맥류, 당뇨병이 있는 환자는 고위험군으로 분류되며, 일차 예방을 위해 LDL-C 농도가 100 mg/dL 이상인 경우 statin 투여를 통해 LDL-C 수치 100 mg/dL 미만, non-HDL-C 수치 130 mg/dL 미만으로 감소시킬 것이 권고된다. 이차적인 원인이 없는 상태인데도 LDL-C 농도가 190 mg/dL 이상인 경우에는 위험 정도와 상관없이 즉시 statin 투약이 권고되며, LDL, non-HDL-C 목표 수치를 160 mg/dL 미만, 190 mg/dL 미만으로 유지시켜야 한다.

혈중 중성지방 농도가 500 mg/dL 이상으로 상승되는 경우에는 체중 증가, 음주, 탄수화물 섭취, 만성신부전, 당뇨병, 갑상선 기능저하, 임신, estrogen, tamoxifen, glucocorticoid 등의 투약력과 같은 이차적 원인 또는 유전적 문제를 확인하는 것이 필요하며, 이러한 원인을 교정한 뒤에도 지속적으로 500 mg/dL 이상의 중성지방 농도가 나타나는 경우에는 fibrate, nicotinic acid, omega-3 fatty acid 등의 약물 치료를 시작할 것이 권고된다.

중성지방 농도가 200-500 mg/dL이면서, LDL-C이 함께 상승하는 경우에는 statin을 통해 LDL-C, non-HDL-C 수치를 목표치 미만으로 낮추어야 한다. 생활습관 개선 및 statin 투여 이후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속되는 초고위험군 또는 고위험군에 해당하는 환자의 경우에는 심혈관계 질환 예방을 위해 fibrate, nicotinic acid, omega-3 fatty acid 등 중성지방 농도를 낮추는 약을 statin과 함께 복용할 수 있다.⁵⁾

그 외, 국내 환자에 적합한 statin의 용량이나 일차 예방의 기준이 되는 위험인자 및 고중성지방혈증의 조절 목표에 관한 제시는 추후 국내 환자를 대상으로 하는 대규모의 역학연구 및 임상연구 후에 이루어져야 함을 언급하였다.

미국 이상지질혈증 진단 및 치료 지침

미국 심장학회(American College of Cardiology, ACC)와 미국 심장협회(American Heart Associate, AHA)에서 편찬한 2013 ACC/AHA 가이드라인은 ATP III 지침을 업데이트한 지침으로써 대규모의 무작위 대조군 임상연구들의 결과를 기반으로 고강도 및 중등도 statin 치료가 요구되는 4가지 환자군 (statin benefit group)을 제시하였다(Figure 2). 해당 지침에서는 LDL-C 수치에 따라서 statin의 용량을 조절하는 것이 아닌 고정 용량의 statin을 사용하도록 권고하고 있는데, 이는 최적의 목표 LDL-C수치를 찾는 연구^{11),12)}에서 그 효용성이 드러나지 않았기 때문이다. 또한, 나이, 성별, 흡연, 고혈압, 총 콜레스테롤, 신기능, 좌심실부전, 심근경색증 과거력 및 뇌졸중 등의

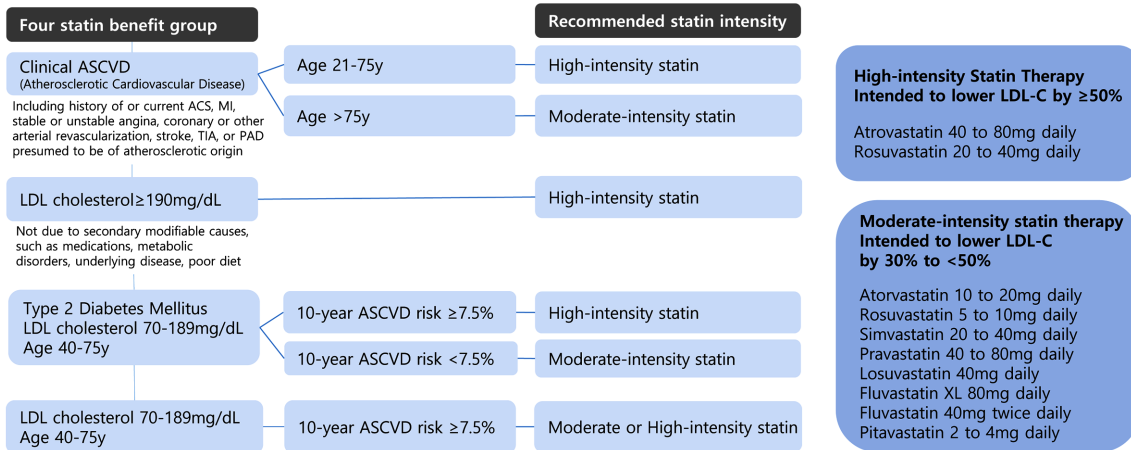


Fig. 2. 2013 ACC/AHA guideline summary of statin recommendation for blood cholesterol treatment to reduce ASCVD risk in adult.

인자를 통합하여 10년내 동맥경화성 심혈관질환(Atherosclerotic Cardiovascular disease, ASCVD)의 발생 위험율을 산출하는 새로운 개념을 제시하였고, 환자군의 특성과 ASCVD 위험을 기준으로 statin 치료를 달리 선택하도록 제시하고 있다. 환자의 특성을 고려하여 약물 부작용이나 고령, 약물-약물 상호작용 또는 공존질환에 따라서 statin의 용량을 조절할 수 있다.¹³⁾

Statin 치료로부터 효과를 기대할 수 있는 4가지 환자군 중 LDL콜레스테롤 수치를 50% 이상 감소시키기 위한 고강도 statin 치료가 필요한 경우로는 1) 21-75세, ASCVD 과거력, 2) LDL-C 수치 190 mg/dL 이상, 3) LDL-C 수치 70-189 mg/dL, 40-75세, 2형 당뇨, 10년 ASCVD 위험도 7.5% 이상인 경우를 제시하였으며, LDL-C 수치를 30~50% 가량 감소시키기 위한 중등도 statin 치료가 요구되는 환자군은 1) ASCVD 과거력, 75세 이상, 2) LDL-C 수치 70-189 mg/dL, 40-75세, 2형 당뇨, 10년 ASCVD 7.5% 미만, 3) LDL-C 수치 70-189 mg/dL, 40-75세, 10년 ASCVD 7.5% 이상으로 분류하였다. 이와 함께 대규모 임상연구로부터 사용 용량, 용법이 확립된 고강도, 중등도 statin의 종류 및 권장 고정 용량도 지침에 함께 제시하였다.^{6,10)}(Figure 2). 단, ASCVD 위험이 있으나 앞서 언급한 4가지 군에 해당하지 않는 환자의 경우에는 임상과의 상담을 통해 개별적 맞춤 진단 및 치료를 받도록 권고하고 있다.

2013년 ACC/AHA 가이드라인에서 참고한 대규모 임상결과에서는 심혈관질환 위험 감소에 대하여 statin만이 유의적인 결과를 나타내었기 때문에, non-statin제에 대한 언급은 거의 없었다. 하지만, 이후 alirocumab, evelocumab과 같은 proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) 억제제가 미국 FDA로부터 승인을 받고, 대규모 임상실험 연구가 발표됨에 따라^{14),15)}, ACC에서는 2016년에 ‘2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management

of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk (2016 ECDP)’ 라는 제목으로 non-statin 관련 지침을 마련하여 발표하였다.⁷⁾

PCSK9억제제는 단일클론항체로써 전구단백질 전효소의 일종인 PCSK9이 LDL 수용체에 결합하는 것을 억제하여 LDL 수용체의 수를 증가시켜 혈중의 LDL 수치를 낮추는 약물이다.¹⁶⁾ 지속적인 임상시험을 통한 PCSK9억제제의 장기적 유효성 및 안전성 결과가 마련되는 등 추가 근거 자료^{17),18)}가 확립됨에 따라 ACC는 2017년에 다시 한번 해당 지침을 업데이트 하였다(2017 Focused Update of Expert Consensus Decision Pathway).¹⁰⁾ 여기에서는 ezetimibe, PCSK9 억제제, 담즙산결합수지, 식물성 스테롤, 식이섬유 등이 포함된 기능성 식품과 non-statin제제 사용에 관해 보다 명확한 지침을 제시하였으며, 1차 치료제인 statin에 더불어 LDL-C 조절을 위해 추가 치료제가 필요한 환자들에게 유용한 자료를 제시하였다.⁹⁾ Non-statin제제가 필요한 환자인지를 판단하기 위해서는 최대의 statin치료를 받는데도 불구하고 LDL-C의 감소율이 적절치 않은 경우(고강도 statin 치료 시 LDL-C 감소율 50% 이상, 중등도 statin 치료 시 LDL-C 감소율 30-50%)로써 절대적인 LDL-C 수치도 참고할 수 있다고 하였다. 2017 ECDP의 Focused Update에서는 2013년 지침에서 제시한 4개의 statin benefit group에서 LDL-C 수치 저하를 위해 각 임상 단계에서 고려하여야 할 사항에 대해 포함하고 있다. 약물순응도 및 생활요법, statin 불내성, 다른 위험 요인에 대한 관리, statin 외 다른 제제의 장단점 및 환자 선호도 등을 포함한 의사, 환자간 논의, LDL-C 수치 저하 정도, 약물요법에의 반응, 순응도, 생활에 대한 모니터링 등은 치료 단계별 반드시 고려하여야 할 사항으로 제시하고 있다. 이외에도 선택적으로 고려할 사항으로, 전문의 및 영양학자의 개입, ezetimibe 사용 고려, ezetimibe 내성 시 담즙산 결합 수지의 사용, PCSK9 억제제의 고려, 가족형

Table 1. Comparison of recent lipid management guidelines in Korea and USA

	2015 Korean guideline ⁵	2013 ACC/AHA ⁶	2016 ACC Updates ⁷
Risk factors	1) Very high risk: coronary artery disease, ischemic stroke, transient ischemic attack, peripheral artery disease 2) High risk: carotid artery disease (if carotid artery stenosis >50% is verified), abdominal aneurysm, diabetes 3) Intermediate risk: two or more major risk factors ^a 4) Low risk: one or few major risk factors ^a	ASCVD ^b risk factors : primary LDL-C ≥ 160 mg/dL, genetic hyperlipidemias, family history of premature ASCVD with onset <55 years of age in first-degree male relative or <65 years of age in a first-degree female relative, high-sensitivity C-reactive protein ≥2mg/L, coronary artery calcium score ≥ 300 Agatston units or ≥75th percentile for age, sex, ethnicity, ankle-brachial index <0.9	ASCVD risk factors or risk markers for ASCVD : family history of premature ASCVD events, tobacco use, diabetes, hypertension, CKD, evidence of subclinical atherosclerosis, elevated lipoprotein(a), elevated high-sensitivity C-reactive protein High risk markers : 10-year ASCVD risk ≥20%, primary LDL-C ≥160mg/dL at baseline, other major ASCVD risk factors that are poorly controlled, family history of premature ASCVD with or without elevated lipoprotein(a), evidence of accelerated subclinical atherosclerosis(e.g. coronary artery calcification), elevated hs-CRP, other risk-modifying conditions such as CKD, HIV, chronic inflammatory disorders
Target patients	Same as above	Four statin benefit groups 1) Clinical ASCVD 2) primary elevations of LDL-C >190 mg/dL 3) diabetes aged 40 to 75 years with LDL-C 70 to 189 mg/dL and without clinical ASCVD 4) without clinical ASCVD or diabetes with LDL-C 70 to 189 mg/dL and estimated 10-year ASCVD risk >7.5%	Consistent with 2013 guideline
Target goal	Primary target is LDL-C and secondary target is non-LDL-C. 1) Very high risk: LDL-C < 70mg/dL (non-HDL-C < 100 mg/dL) or more than 50% reduction from baseline 2) High risk: 100 mg/dL (non-HDL-C < 130 mg/dL) 3) Intermediate risk: LDL-C < 130 mg/dL (non-HDL-C < 160 mg/dL) 4) Low risk: LDL-C < 160 mg/dL (non-HDL-C < 190 mg/dL)	The Expert Panel makes no recommendations for or against specific LDL-C or non-HDL-C targets for the primary or secondary prevention of ASCVD.	Patients ≥21 years of age with ASCVD, on Statin for secondary prevention 1) without comorbidities: ≥50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<100 mg/dL) 2) with comorbidities: ≥50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<70 mg/dL or non-HDL-C<100mg/dL for patients with diabetes) 3) LDL ≥ 190 mg/dL: ≥50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<70 mg/dL) Patients without ASCVD, on Statin for primary prevention 4) ≥21 years of age, LDL ≥ 190 mg/dL: ≥50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<100mg/dL) 5) ① with Diabetes, Aged 40-75 years, LDL 70-189 mg/dL, 10-year ASCVD risk <7.5% & without high-risk features: 30 to <50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<100 mg/dL or non-HDL-C<130 mg/dL for patients with diabetes) 5) ② with Diabetes, Aged 40-75 years, LDL 70-189 mg/dL, 10-year ASCVD risk ≥7.5%: ≥50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<100mg/dL or non-HDL-C<130 mg/dL for patients with diabetes) 6) without Diabetes, Aged 40-75 years, LDL 70-189 mg/dL, 10-year ASCVD risk ≥7.5%: 30 to <50% reduction in LDL-C from baseline (and may consider LDL-C<100 mg/dL)

Table 1. Comparison of recent lipid management guidelines in Korea and USA (continued)

Medication	<ul style="list-style-type: none"> - Statin is the drug of choice. - Ezetimibe: add-on therapy to statin in patients not reaching LDL-C target. - Omega-3: add-on therapy to statin in combined hyperlipidemia. - Fibric acid derivatives: add-on therapy to statin in combined hyperlipidemia with high levels of both LCL-C and triglyceride. - Nicotinic acid: can be used as an add-on therapy to statin in combined hyperlipidemia but caution is needed for an increased risk of adverse event. 	<p>Fixed dose statins with three level intensity are used.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) High-intensity: atorvastatin (40)-80 mg, rosuvastatin 20-(40) mg 2) Moderate-intensity: atorvastatin 10-(20) mg, rosuvastatin (5)-10 mg, simvastatin 20-40 mg, pravastatin 40-(80) mg, lovastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg, pitavastatin 2-4 mg 3) Low-intensity: simvastatin 10 mg, pravastatin 10-20 mg, lovastatin 20 mg, fluvastatin 20-40 mg, pitavastatin 1 mg 	<p>The order of medication use according to seven groups mentioned as above were included.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) & 2): maximally tolerated statin intensity → ezetimibe(10mg daily) → BAS → PCSK9 inhibitor 3) maximally tolerated statin therapy → high-intensity statin → PCSK9 Inhibitor → ezetimibe or BAS (Statin-intolerant patients: regardless of the use of ezetimibe, BAS or PCSK9 inhibitor, mipomersen, lomitapide, LDL apheresis can be used.) 4) maximally tolerated statin therapy → high-intensity statin → maximally tolerated statin with ezetimibe or PCSK9 inhibitor in high risk patients / ezetimibe intolerant → PCSK9 inhibitor → BAS (Mipomersen, Lomitapide may be needed to control LDL-C in patients with ASCVD and baseline LDL-C \geq190 mg/dL and/or phenotypic HoFH) 5) ① moderate- to high-intensity statin → ezetimibe → BAS 5) ② high-intensity statin → ezetimibe → BAS (colesevelam) 6) moderate- to high-intensity statin → high-intensity statin → ezetimibe or BAS (second option)
------------	--	--	---

^a Major risk factors: smoking, hypertension (SBP \geq 140 mmHg or DBP \geq 90mmHg or taking antihypertensive agents), HDL-C <40 mg/dL, age (male \geq 45 years old, female \geq 55 years old), family history of premature coronary artery disease (if any of the parents or siblings, male < 55 years old, female < 65 years old) had CAD

^b Overall ASCVD : acute coronary syndromes, a history of MI, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack, peripheral arterial disease presumed to be of atherosclerotic origin

고지혈증에서 mipomersen, lomitapide, LDL 채집술의 사용 등을 치료 목표에 따라 선택적으로 고려해 볼 수 있다. Statin benefit group에 속한 환자 중 non-statin제제의 추가를 고려하는 경우, LDL-C 뿐 아니라 non-HDL-C 수치도 고려하여 심혈관질환에의 위험 감소를 평가할 것을 권고하고 있다.

Non-statin 제제의 경우, 2016 ACC ECDP에서는 환자군에 따라 ezetimibe를 일차적으로, PCSK9 억제제를 이차적으로 권고하고 있지만, 2017 ACC ECDP focused update에서는 1차 non-statin 제제로 ezetimibe 또는 PCSK9 억제제를 동등한 정도로 권고하되 LDL-C 감소율이 25% 미만이거나 75세 이상의 환자인 경우 혹은 비용 등의 문제가 있는 경우에는 ezetimibe를 우선적으로 생각할 수 있다고 언급하고 있다. 담즙산결합수지는 2017 update에서는 그 권고 정도가 감소되어, ezetimibe가 잘 듣지 않는 경우와 triglyceride가 300 mg/dL미만인 경우 대체약물로 고려될 수는 있으나, statin에 추가적으로 담즙산 결합 수지를 사용하는 경우 심혈관질환 감소율을 낮춘다는 근거가 부족하다고 하였다. 또한, 2016년 지침과 마찬가지로 niacin은 임상적으로 유의적인 이점이 없으며 statin과 동시 사

용할 경우 잠재적 위험이 있을 수 있다는 이유로 권고하지 않고 있다(Table 2).

무엇보다도 ASCVD 위험을 줄이기 위해 가장 우선적으로 시행되어야 할 것은 심장에 무리를 주지 않는 식습관, 주기적 운동 습관, 금연, 적절한 체중 유지와 같은 생활 습관 개선이며, 약물 치료 시작 전 및 치료 중 모니터링도 동시에 중점적으로 관리되어야 할 부분으로 포함되어 있다. 또한 statin 시작 후 4~12주마다 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-C, LDL-C의 주기적인 모니터링을 통해 개입된 치료가 잘 적용되고 있는 지 확인하고, 3개월~12개월마다 치료법을 재평가하여 추가적 또는 새로운 치료가 필요하지 않은 지도 지속적으로 살펴보는 것이 중요하다고 제시하고 있다.⁹⁾

고찰 및 결론

본 연구에서는 국내 및 미국에서 최근 발표된 이상지질혈증의 진단 및 치료에 대한 가이드라인을 비교 분석하였다. 지속적으로 발표되는 대규모 임상연구 결과와 이를 반영하는 여러

Table 2. Treatment Approach in 6 patient groups on the role of non-statin therapies in addition to statin¹⁰⁾

Patient populations	Statin Goal	Optional non-statin medication
Secondary prevention: patients ≥ 21 years of age with stable clinical ASCVD without comorbidities	$\geq 50\%$ LDL-C reduction, or optionally, LDL-C < 70 mg/dL or non-HDL-C < 100 mg/dL on maximally tolerated statin	First line: ezetimibe (if not at statin goal) Second line: BAS (if ezetimibe intolerant and triglycerides < 300 mg/dL); PCSK9 inhibitor (if not at statin goal)
Secondary prevention: patients ≥ 21 years of age with clinical ASCVD with comorbidities	$\geq 50\%$ LDL-C reduction, or optionally, LDL-C < 70 mg/dL or non-HDL-C < 100 mg/dL on maximally tolerated statin	First line: ezetimibe (if not at statin goal) Second line: BAS (if ezetimibe intolerant and triglycerides < 300 mg/dL); PCSK9 inhibitor (if not at statin goal)
Secondary prevention: patients ≥ 21 years of age with clinical ASCVD and baseline LDL-C ≥ 190 mg/dL not due to secondary causes	$\geq 50\%$ LDL-C reduction, or optionally, LDL-C < 70 mg/dL or non-HDL-C < 100 mg/dL on maximally tolerated statin	First line: ezetimibe or PCSK9 inhibitor (if not at statin goal) Second line: BAS (if ezetimibe intolerant and triglycerides < 300 mg/dL)
Primary prevention: patients ≥ 21 years of age without clinical ASCVD and with baseline LDL-C ≥ 190 mg/dL not due to secondary causes	$\geq 50\%$ LDL-C reduction, or optionally, LDL-C < 100 mg/dL or non-HDL-C < 130 mg/dL on maximally tolerated statin	First line: ezetimibe or PCSK9 inhibitor (if not at statin goal) Second line: BAS (if ezetimibe intolerant and triglycerides < 300 mg/dL)
Primary prevention: patients aged 40-75 years without clinical ASCVD and with diabetes and baseline LDL-C 70-189 mg/dL	$\geq 50\%$ LDL-C reduction, or optionally, LDL-C < 100 mg/dL or non-HDL-C < 130 mg/dL on maximally tolerated statin	First line: ezetimibe (if not at statin goal) Second line: BAS (if ezetimibe intolerant and triglycerides < 300 mg/dL)
Primary prevention: patients aged 40-75 years without clinical ASCVD or diabetes, with LDL-C 70-189 mg/dL and 10-Year ASCVD risk $\geq 7.5\%$	30%-49% LDL-C reduction, or optionally, LDL-C < 100 mg/dL or non-HDL-C < 130 mg/dL on moderate intensity statin	First line: ezetimibe (if not at statin goal or with high-risk markers ^{a)}) Second line: BAS (if ezetimibe intolerant and triglycerides < 300 mg/dL)

^{a)}10-year ASCVD risk $\geq 20\%$, baseline LDL-C ≥ 160 mg/dL, poorly controlled other ASCVD risk factors, family history of premature ASCVD with or without elevated Lp(a), evidence of subclinical atherosclerosis (eg, coronary artery calcification), elevated hs-CRP, chronic kidney disease, HIV, or other chronic inflammatory disorders

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, PCSK9: proprotein convertase subtilisin/kexin 9, BAS: bile acid sequestrant, HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol, hs-CRP: highsensitivity C-reactive protein, LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol, Lp: lipoprotein

가이드라인의 변화를 이해하기 위하여는 본 연구와 같은 가이드라인의 비교 및 고찰이 필요하다.

치료 전략의 기준이 되는 환자군 분류와 관련하여, 국내 2015 이상지질혈증 치료지침에서는 심혈관질환에 대한 주요 위험 인자의 개수 또는 심혈관질환의 과거력 등을 기준으로 환자군을 저위험군, 중등도 위험군, 고위험군, 초고위험군으로 나누고, 각 군의 치료목표로서 LDL-C, HDL-콜레스테롤 수치를 일정 수준으로 낮추는 방법을 제시하고 있다. 이외는 달리 미국 ACC/AHA에서 발표된 2013 ACC/AHA 가이드라인에서는 대규모 연구를 통해 statin 치료로부터 이득을 얻을 수 있을 것으로 기대되는 4가지 statin benefit group을 제시하고 10년내 동맥경화 심혈관질환 위험 (ASCVD risk) 발생이라는 개념과 결합하여 환자군 별로 적절한 statin의 사용 강도를 제시하였다.

Statin 사용과 관련해서는 국내 2015 이상지질혈증 치료지침에서는 심혈관질환 위험도와 LDL-C 수치를 기준으로 적정 statin 용량을 결정하도록 하였으며, 1차 치료 목표로서 LDL-C 수치, 2차 치료 목표로서 HDL-콜레스테롤 수치를 일정 수준 이하로 감소시키고 이후로도 용량을 적절히 조절하여 사용할

것을 권고하고 있다. 미국 2013 ACC/AHA 가이드라인에서는 대규모 연구 수행을 토대로, ASCVD 예방과 관련하여 적절한 수준의 LDL콜레스테롤 또는 non-HDL-C 수치를 목표로 statin 용량을 조절하여 사용해야 할 근거를 제시할 수 없다고 하였으며, 4개의 statin benefit group에서 ASCVD 발생 예방을 위해 고강도 또는 중등도 용량의 statin을 고정용량으로 시작하도록 권고하였다. 하지만, 2013 ACC/AHA 가이드라인에서는 non-statin에 대한 언급이 없어서 statin만으로는 부족한 환자나 statin을 복용할 수 없는 환자에 대한 지침이 필요하였고, 이에 2016 ACC EDCP에서는 non-statin 제제의 사용에 중점을 두고 4가지 statin benefit group에 대한 non-statin 제제의 사용 기준을 제시하였다. 2016 ACC EDCP 이후 대규모 연구를 통한 많은 근거를 보완하여 2017 ACC EDCP focused update가 발표되었으며, 여기에서는 담즙산결합수지 사용에 대한 권고 정도가 감소되어, non-statin제제 중 일차적으로 ezetimibe 및 PCSK9 억제제를 주로 사용하고, 특별한 경우 담즙산결합수지가 대안 제제로 고려될 수는 있으나 심혈관질환 위험 감소에 대한 근거가 부족함을 명시하였다.

국내의 경우, 2015 이상지질혈증 치료 지침에서 non-statin

중 fibrate, niacin, ezetimibe, omega-3 fatty acid의 사용에 대한 고려를 포함하고 있으며, 환자의 특성에 따라 각 제제들을 일차적으로 혹은 statin과 함께 병용투여하도록 제안하였다. 단, PCSK9 억제제는 국내에서 2017년 1월에 승인되었으므로 이에 대한 별도 권고사항은 포함되어 있지 않다.

이상으로 국내 및 미국 이상지질혈증 치료 지침의 비교를 통해 각 지침에서 적용된 환자군의 분류, statin 및 non-statin 제제 사용과 관련한 특징을 살펴보았으며, 각 국가별 치료 지침에 따라 기준 및 치료 권고 방식에 차이가 있음을 살펴보았다. 특히 non-statin 제제의 사용과 관련해서는 미국의 경우 계속해서 새로운 제제에 대한 대규모 연구를 토대로 2016년, 2017년 연속적으로 보완 지침이 마련되고 있다는 점을 눈여겨 봐야 할 것이며, 이러한 내용을 기반으로 우리나라 이상지질혈증 지침과 관련해서도 전반적인 부분에 대한 업데이트의 틀이 마련될 수 있게 되길 기대한다. 또한, 임상 지침의 지속적인 수정에도 불구하고 만성 신부전 환자나 류마티스성 질환 등을 갖는 특정 환자군에 대한 연구는 아직 부족한 실정으므로 환자 개개인의 특성을 고려하여 심장혈관질환의 위험을 낮추는 치료가 반드시 필요하다.

감사의 말씀

이 논문은 2015학년도 충북대학교 학술연구지원사업의 연구비 지원에 의하여 연구되었음.

참고문헌

1. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, *et al.* Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017;135(10):e146-e603.
2. Ministry of Health and Welfare, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korea Health Statistics 2015. Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES VI-3). Available from <https://knhanes.cdc.go.kr>. Accessed October 1, 2017.
3. Kim HC. Epidemiology of dyslipidemia in Korea. *J Korean Med Assoc.* 2016;59(5):352-7.
4. Ministry of Health and Welfare of Korea. The National Health Plan 2020. Seoul: Ministry of Health and Welfare of Korea: 2011. Available from <http://www.khealth.or.kr/hp2020>. Accessed October 1, 2017.
5. Committee for Guidelines for Management of Dyslipidemia. 2015 Korean Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Korean Circ J* 2016;46(3):275-306.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 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:S1-S45.
7. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, *et al.* 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:92-125.
8. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2935-59.
9. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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;106:3143-421.
10. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, *et al.* 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk, A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2017 Aug 30 [Epub ahead of print].
11. AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
12. Koren MJ, Hunninghake DB. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1772-9.
13. Carreras ET, Polk DM. Dyslipidemia: Current Therapies and Guidelines for Treatment. *US Cardiology Review* 2017;11(1):10-5.
14. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015;372:1489-99.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, *et al.* Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
16. Gencer B, Lambert G, Mach F. PCSK9 inhibitors. *Swiss Med Wkly.* 2015;145:w14094.
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, *et al.* FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
18. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, *et al.* SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Bococizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017;376:1527-39.