

총설

## 이상지질혈증 경구용 약제와 심혈관질환 예방효과

이윤아\*, 노준승\*, 송상욱, 정수영, 권지영, 강성구

가톨릭대학교 가정의학교실, 성빈센트병원

### Oral Drugs for Treatment of Dyslipidemia and Cardiovascular Disease Prevention

Yun-Ah Lee\*, JunSeung Rho\*, Sang-Wook Song, Su-Young Jung, Ji Young Kwon, Sung-Goo Kang

Department of Family Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, Suwon, Korea

In 1971, Dr. Akira Endo succeeded in isolating a cholesterol synthesis inhibitor, compactin. Later, compactin was renamed mevastatin, meaning that it stops the synthesis of mevalonate, which is considered the first statin. However, mevastatin is not commercially released, whereas lovastatin, developed by Alfred Albert of Merk in 1979, was the first commercially developed statin. After the 4S study, the first large-scale clinical trial with statins conducted in Scandinavia showed a dramatic secondary preventive effect against cardiovascular disease, and the effectiveness of statins in patients with dyslipidemia was repeatedly demonstrated. Subsequently, many oral drugs that affect blood lipid concentration; statins and ezetimibe aimed at reducing low-density lipoprotein (LDL) cholesterol; fibrates and omega 3 formulations aimed at reducing triglycerides were widely developed and used in Korea. In this article, we review the results of clinical studies on representative cardiovascular diseases for four types of oral drugs for dyslipidemia, which are currently the most commonly used in Korea.

**Keywords:** Statin, Ezetimibe, Fibrates, Omega-3 fatty acids

Received May 9, 2022  
Revised June 7, 2022  
Accepted June 16, 2022

\*Authors who contributed equally to this work.

**Corresponding author**  
**Sung-Goo Kang**

Department of Family Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea, St. Vincent's Hospital, 93-6 Jungbudaero-ro, Paldal-gu, Suwon 16247, Korea  
**Tel:** +82-31-881-8955  
**E-mail:** hippo94@naver.com

## 서론

1833년 Dr. Boudet에 의해 처음으로 사람의 혈액에서 콜레스테롤을 발견한 이후, 콜레스테롤이 사람에게 어떠한 영향을 미치는지에 대한 많은 연구가 이루어져 왔다. 1904년 독일의 병리학자 Felix Marchand가 처음으로 죽상동맥경화증(Atherosclerosis)라는 용어를 사용했으며, 1913년 러시아 과학자인 Nikolai Anichkov는 토끼에게 계란 노른자를 먹였더니, 혈관에 죽상동맥경화증이 발생했다는 보고를 했다. 이후 Adolf Otto Windaus와 Heinrich Wieland는 최초로 콜레스테롤의 구조식을 밝혀내어 1928년 노벨 화학상을 수상하였으며, Dr. Konrad Bloch와 Dr. Feodor Lynen은 생체 내에서 콜

레스테롤이 Acetyl Co-A에서부터 HMG-CoA reductase에 의해 Mevalonate를 거쳐 생성되는 기전을 완성하여 1964년 노벨 생리의학상을 수상하였다. Michael Brown과 Joseph Goldstein 박사는 외인성 경로와 LDL receptor가 핵심적으로 작용하는 내인성 경로의 균형에 의해 생체 내에서 콜레스테롤 조절이 이루어지는 기전을 밝힘으로써 1985년 노벨 생리의학상을 수상하였다. 이렇게 생체 내에서 콜레스테롤이 어떻게 합성되고 조절되는지에 대해서는 빠른 연구가 이루어졌지만, 1960년대만 해도 압도적으로 사망원인 1위가 심혈관 질환이었던 미국에서도 이상지질혈증이 있는 환자에게 권유할 수 있었던 것은 계란과 같은 콜레스테롤이 많이 함유되어 있는 음식을 줄이려는 것뿐이었다. 그러나 1971년 일본 산쿄에 근무하던 Akira Endo박

사가 2년간 무려 6000번 이상의 실험을 거쳐 *Penicillium citrinum*이라는 푸른 곰팡이로부터 compactin이라고 명명한 콜레스테롤 합성 억제 물질을 분리하는데 성공했다. 이후 compactin은 mevalonate의 합성을 정지시킨다는 의미로 메바스타틴(Mevastatin)으로 이름을 변경하였는데, 이것이 최초의 스타틴이다. 그러나 Mevastatin은 안타깝게도 상업적으로 발매가 되지는 못하였고, 1979년 Merk사의 Alfred Albert에 의해 개발된 로바스타틴(lovastatin)이 상업적으로 개발된 최초의 스타틴이란 타이틀을 차지하게 되었다(Dr. Akira Endo도 거의 비슷한 시기에 lovastatin을 개발하면서, Merk사와 특허 분쟁이 발생하기도 하였다).

스칸디나비아 반도에서 시행된 스타틴을 이용한 첫 번째 대규모 임상 시험인 4S 연구에서 심혈관계 질환에 대한 2차 예방 효과가 극적임을 보여준 이후, 이상지질혈증 환자에서 스타틴에 대한 유효성이 반복적으로 증명되었다. 그에 따라 이상지질혈증에 대한 많은 임상진료지침이 발표되었는데, 본 논문에서는 이상지질혈증 임상진료지침에 큰 영향을 미친 중요한 임상 연구들에 대해 경구용 약제를 중심으로 살펴보고자 한다.

## 스타틴의 일차 예방

### 1. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia (WOSCOPS)<sup>1</sup>

WOSCOPS 연구는 심근경색증의 병력이 없는 고콜레스테롤혈증(평균 콜레스테롤 272 mg/dl)이 있는 45세에서 64세까지의 6,595명의 남성에서, 관상동맥 심장질환을 예방하는 데 있어 프라바스타틴(pravastatin)의 효과를 평가하기 위한 연구이다. Pravastatin (40 mg) 치료는 LDL 콜레스테롤을 26% 감소시켰고, 위약과 비교하여 명확한 비치명적 심근경색증과 관상동맥 심장질환으로 인한 사망이 결합된 1차 평가변수의 위험을 유의하게 감소시켰다(risk reduction 31%; 95% confidential interval, CI, 17 to 43,  $P < 0.001$ ; absolute difference in the risk at five years, 2.4%). 모든 심혈관 원인으로 인한 사망 위험은 pravastatin 치료 군에서 32% 감소했다(risk reduction 32%; 95% CI, 0.3 to 0.53,  $P = 0.033$ ). 그리고 전체 사망률은 22% 감소하였으나 통계적으로 유의하지 않았다(risk reduction 22%; 95% CI, 0 to 40,  $P = 0.051$ ).

### 2. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels (AFCAPS/TexCAPS)<sup>2</sup>

공군/텍사스 관상동맥 동맥경화 예방 연구는 45세-73세까지 6,605명의 남성과 여성을 대상으로 lovastatin 치료와 식이요법을 병행하여 약 5년간 콜레스테롤을 낮추는 연구였다. Lovastatin 치료군에서 LDL 콜레스테롤을 25% 감소시켰고, 위약과 비교하여 급성 주요 관상동맥사건(불안정형 협심증, 심근경색증, 심장 돌연사)의 발병률이 37% (Cox model; 95% CI, 21 to 50,  $P < 0.001$ ) 더 낮았다. AFCAPS/TexCAPS 연구는 스타틴(lovastatin)이 심혈관 질환의 임상 증거가 없고 평균적인 총 콜레스테롤 수치가 221 mg/dl 및 LDL 콜레스테롤 수치가 150 mg/dl이며 HDL 콜레스테롤 수치는 36 mg/dl로 평균치 미만인 건강한 남성과 여성에서 심혈관 질환의 위험을 감소시키는 것을 입증한 최초의 1차 예방 연구이다. 이를 통해 HDL 콜레스테롤이 낮은 것이 심혈관질환에 대한 유의한 위험인자로 증명되어 National Cholesterol Education Program (NCEP) 가이드라인 보완에 영향을 주었다.

### 3. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial-lipid lowering arm (ASCOT-LLA): A multicenter randomized controlled trial<sup>3</sup>

ASCOT-LLA 연구는 총 콜레스테롤 수치가 250 mg/dl 이하인 40-79세의 남, 여로 고혈압 치료를 받거나 혈압이 높은(수축기 혈압 160 mmHg이상 또는/그리고 이완기 혈압 100 mmHg이상) 환자로 심혈관 질환에 대한 위험 요소(좌심실 비대, 심전도의 기타 특정 이상, 제2형 당뇨병, 말초 동맥 질환, 과거 뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작, 남성 성별, 55세 이상, 미세단백뇨, 또는 단백뇨, 흡연, HDL 콜레스테롤에 대한 혈장 총 콜레스테롤의 비율이 6 이상이거나 CHD의 조기 가족력) 중 최소 3가지를 가지고 있어야 했다. 10,305명이 아토르바스타틴(atorvastatin) 10 mg 또는 위약군으로 나뉘어 연구가 5년 동안 진행될 예정이었다. 1차 평가 변수인 비치명적 심근경색증과 치명적 관상동맥 심장질환은 연구 관찰 3.3년 시점에서 atorvastatin군이 위약군에 비해 36% (hazard ratio, HR 0.64; 95% CI, 0.50 to 0.83,  $P = 0.005$ ) 유의하게 감소하면서 조기에 종료되었다. 또한 총 관상동맥 사건 29% (HR 0.73; 95% CI, 0.59 to 0.86,  $P = 0.0005$ ); 치명적 및 비치명적 뇌졸중 27% (HR 0.73; 95% CI, 0.56 to 0.96,

$P = 0.0236$ ) 역시 의미 있게 감소했다. 전체 사망률과 심혈관 원인의 사망은 각각 13%와 10%씩 줄었으나 위약군 대비 통계적으로 유의한 수치는 아니었다. ASCOT-LLA 연구는 고혈압 환자를 대상으로 했던 첫 번째 연구였고, 평균 LDL 콜레스테롤 수치가 그다지 높지 않은 (135 mg/dl) 군에서, 스타틴(atorvastatin)의 용량을 조절하지 않고 특정 용량을 사용한 연구였다는 의의가 있다.

#### 4. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative atorvastatin diabetes study (CARDS): multicenter randomized placebo-controlled trial<sup>4</sup>

CARDS 연구는 심혈관 질환의 이전 병력이 없고 LDL 콜레스테롤 160 mg/dl 이하, 중성지방 600 mg/dl 이하이면서 고혈압, 망막병증, 단백뇨, 흡연 중 적어도 한 가지를 동반한 40-75세 사이의 당뇨병 환자 2,838명을 무작위로 atorvastatin 10 mg 복용군과 위약군으로 배정하였다. 1차 평가 변수는 급성 관상동맥 심장질환, 관상동맥의 혈관 재형성술, 뇌졸중 발생이었다.

Atorvastatin 10 mg을 투여하여 심혈관 질환의 일차예방효과를 알아본 CARDS 연구는 관상동맥사건은 37% (relative risk, RR -37%; 95% CI, -52 to -17,  $P = 0.001$ ), 뇌졸중은 48% (HR 0.52; 95% CI, 0.31 to 0.89)의 감소효과를 보여주었고, 이러한 치료 효과는 4개월이 지나면서부터 위약군과 차이가 드러나 원래 계획된 연구기간보다 2년 앞당겨 조기 종료하였다. CARDS 연구는 콜레스테롤이 높지 않은 제2형 당뇨병 환자들에게 atorvastatin 10 mg 매일 복용하는 것이 뇌졸중을 포함한 심혈관 질환 발생의 위험을 감소시키는데 안전하고 효과적인 것으로 보고되었다. 이 연구 결과로 인해 40-75세 사이의 당뇨병 환자에서는 중강도 이상의 스타틴을 사용하도록 가이드라인이 권고하는 근거가 되었다.

#### 5. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER)<sup>5</sup>

JUPITER 연구는 심근 경색, 뇌졸중 또는 심근혈관재생술의 과거력이 없고 LDL 콜레스테롤 수치가 130 mg/dl 미만으로 낮지만, hs-CRP ( $\geq 2$  mg/L)는 높은 건강한 개인에서 로수바스타틴(rosuvastatin) 20mg 치료가 주요 심혈관 사건을 낮추는지 보는 연구였다. 총 17,802 명의 사람들이 연구에 배정되었다. 주요 심혈관질환의 첫 발생 시점을 살펴본 일차 변수의 평가 결과, rosuvastatin 20 mg 투여군은 위약군에 비해 44%의 위험 감소효과를 보였다(HR 0.56; 95% CI, 0.46 to 0.69,  $P < 0.00001$ ). 심근경색 발생률은 54% (HR

0.46; 95% CI, 0.30 to 0.70,  $P = 0.0002$ ), 뇌졸중 발생률은 48% (HR 0.52; 95% CI, 0.34 to 0.79,  $P = 0.002$ ), 혈관 재형성이나 불안정형 협심증의 발생률은 47% (HR 0.53; 95% CI, 0.40 to 0.70  $P < 0.00001$ ), 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중 또는 심혈관계 원인으로 인한 사망은 47% (HR 0.53; 95% CI, 0.40 to 0.69,  $P < 0.00001$ ) 감소하였으며, 심지어는 모든 원인으로 인한 사망률(all-cause mortality)도 20% 감소하였다(HR 0.80; 95% CI, 0.67 to 0.97,  $P = 0.02$ ). 이러한 결과로 인해 이 연구는 원래 5년 추적관찰 계획이었으나, 불과 1.9년만에 조기 종료되었다.

#### 6. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease (HOPE-3 Trial)<sup>6</sup>

기존의 스타틴 관련 연구는 대부분 북미, 유럽에서 시행되었으며, 혈중 지질 수치, 염증 표지자 등이 연구 참여 여부에 포함되었다. 하지만 심혈관질환의 전세계적인 부담의 80%는 저소득 국가나 중위소득 국가에서 발생하는데, HOPE-3 연구는 인종이나 민족에 따른 영향을 관찰하고, 연구 초반의 혈중 지질 수치나 염증 표지자 수치와 관계없이 심혈관 사건에 대한 스타틴의 일차 예방 효과를 보고자 진행되었다.

6개 대륙의 다양한 인종 배경을 가진 사람을 대상으로 심혈관 질환이 없고 중간 위험도(허리-엉덩이 비율 증가, 현재 또는 최근의 담배 사용, 혈당 이상, 조기 관상동맥 질환의 가족력 및 경증의 신장 기능 장애 등, 심혈관 위험 요인 중 하나 이상을 가진 55세 이상의 남성과 65세 이상의 여성, 두 가지 이상의 위험 요소를 가진 60세 이상의 여성)에 있는 12,705명의 참가자에게 rosuvastatin 10 mg 또는 위약을 투여하였다. HOPE-3 연구는 스타틴에 대한 용량 조절이나 지질 목표치 없이 진행되었다. 추적 관찰 기간의 중앙값은 5.6년이었다.

첫 번째 공동 일차 결과(first co-primary outcome)는 심혈관 원인으로 인한 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중이었고, 두 번째 공동 일차 결과(second co-primary outcome)는 첫 번째 공동 일차 결과에 추가로 소생된 심정지, 심부전 및 혈관재생을 포함했다. 이차 결과(secondary outcome)는 두 번째 공동 일차 결과(second co-primary outcome)에 허혈의 증거가 있는 협심증이 추가되었다. 첫 번째 공동 일차 결과는 rosuvastatin 그룹에서 위약 그룹에 비해 24% 감소했다(HR 0.76; 95% CI, 0.64 to 0.91,  $P = 0.002$ , NNT, 91, 235 (3.7%) vs. 304 (4.8%)). 두 번째 공동 일차 결과는 rosuvastatin 그룹에서 위약 그룹에 비해 25% 감소했다(HR 0.75; 95% CI, 0.64 to 0.88,  $P < 0.001$ , NNT, 73, 277 (4.4%) vs. 363 (5.7%)). 이러한 결과는 기준선에서의 인종과 민족에 따라서도 일치하는 결과를 보여주었다. HOPE-3 연구를 통해 고정 용량의 스타틴(rosuvastatin 10 mg)은 스타틴 요법을 시작하거나 모니터링하기 위한 일상적인 혈

약 검사 없이 간단한 치료 접근 방식도 효과적임을 나타내었다. 이 접근 방식은 빈번한 진료소 방문 비용을 피함으로써 저소득 국가를 포함한 전 세계적으로 조기 심혈관 사건의 비율을 실질적으로 감소시킬 수 있는 잠재력을 보여주었다.

## 스타틴의 이차 예방

### 1. Scandinavian simvastatin survival study (4S) study<sup>7</sup>

관상동맥 질환의 이차 예방과 관련하여 4,444명의 협심증이나 심근경색 기왕력이 있는 35-70세 환자들을 대상으로 심바스타틴(simvastatin)을 사용한 무작위 이중 맹검 연구인 4S 연구에서 평균 5.4년 관찰 시 위약군에 비해 simvastatin 복용군에서 총콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 각각 -25%, -35%, 그리고, +8% 변화를 보였으며, 총 사망률이 30% 감소하였고(RR 0.70; 95% CI, 0.58 to 0.85, P = 0.0003), 관상동맥 심장질환에 의한 사망률은 42% 감소하였다(RR 0.58; 95% CI, 0.46 to 0.73). 또한, simvastatin 복용군에서 환자의 관상동맥 우회술이나 혈관성형술을 받는 위험을 37% 줄였다(RR 0.63; 95% CI, 0.54 to 0.74, P < 0.00001).

### 2. Long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study<sup>8</sup>

심근경색증이나 불안정 협심증으로 입원한 병력이 있고, 초기 혈중 총콜레스테롤 수치가 155-271 mg/dl 사이인 9,014명의 31-75세 환자들을 대상으로 pravastatin 40 mg을 사용한 무작위 이중 맹검 연구인 LIPID 연구에서, 평균 6.1년 관찰 시 위약군에 비해 pravastatin 복용군에서 총 콜레스테롤, LDL 콜레스테롤, HDL 콜레스테롤이 각각 -18%, -25%, 그리고, +5%의 변화를 보였다. 위약군에 비해 pravastatin 복용군에서 관상동맥질환으로 인한 사망률은 24% 감소하였으며(RR 0.76; 95% CI, 0.65 to 0.88, P < 0.001), 총 사망률은 22% 감소하였다(RR 0.78; 95% CI, 0.69 to 0.87, P < 0.001). 또한, pravastatin 복용군에서 환자의 관상동맥 우회술이나 혈관성형술을 받은 위험을 20% 줄였다(RR 0.80; 95% CI, 0.72 to 0.90, P < 0.001).

### 3. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study<sup>9</sup>

불안정 협심증 또는 비 Q파 급성 심근경색증이 있는 3,086명의 18세 환자들을 대상으로 급성 관상동맥 증후군 입원 초기 24-96시간 사이에 atorvastatin을 사용하기 시작하였고, atorvastatin 80 mg을

투여한 무작위 이중 맹검 연구인 MIRACL 연구에서, 16주 관찰 시 위약군에 비해 atorvastatin 복용군에서 LDL 콜레스테롤 평균치는 124 mg/dl에서 72 mg/dl로 감소하였으며, atorvastatin 투여 16주 후에 위약군에 비해 1차 평가 변수(1차 종료점, primary end point)인 사망, 비치명적 심근경색, 그리고 반복적인 심근허혈 및 그로 인한 재입원 등은 16% 감소하였다(RR 0.84; 95% CI, 0.70 to 1.00, P = 0.048). 그러나, 간효소 수치가 정상 상한치의 3배 이상 상승하는 경우는 위약군에 비해 atorvastatin 80 mg 투여군에서 유의하게 높았다(2.5% vs. 0.6%; P < 0.001). MIRACL 연구는 atorvastatin 80 mg을 사용한 최초의 연구이다.

### 4. Prospective study of pravastatin in the elderly at risk (PROSPER) study<sup>10</sup>

혈관 질환 과거력 또는 위험인자가 있는 5,804명의 70-82세 고령 환자들을 대상으로 pravastatin 40 mg을 투여한 무작위 대조 연구인 PROSPER 연구에서 평균 3.2년 관찰 시 위약군에 비해 pravastatin 복용군에서 LDL 콜레스테롤 수치가 34% 감소하였고, 1차 평가 변수인 관상동맥 사망, 비치명적 심근경색, 그리고 치명적이거나 치명적이지 않은 뇌졸중 발생률이 15% 감소하였으며(HR 0.85; 95% CI, 0.74 to 0.97, P = 0.014), 관상동맥 심장 질환 사망과 비치명적 심근경색 위험도 19% 감소하였다(HR 0.81; 95% CI, 0.69 to 0.94, P = 0.006). 고령층을 대규모로 포함하여 진행된 스타틴 연구는 현재까지도 PROSPER 연구가 유일하다.

### 5. Pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction 22 (PROVE-IT) study<sup>11</sup>

급성 관상동맥 증후군으로 입원한 지 10일 이내의 4,162명의 환자를 대상으로 pravastatin 40 mg (standard therapy) 투여군과 atorvastatin 80 mg (intensive therapy) 투여군으로 임의 배정하여 평균 2년 관찰한 PROVE-IT 연구에서, 기저 LDL 콜레스테롤 수치는 두 군 모두에서 평균 106 mg/dl였고, 치료 후 pravastatin 40 mg 투여군에서 LDL 콜레스테롤 수치는 95 mg/dl, atorvastatin 80 mg 투여군에서는 62 mg/dl로 두 군 사이의 차이는 33 mg/dl (35%)로 나타났다. pravastatin 투여군에 비해 atorvastatin 투여군에서 모든 원인 또는 주요 심혈관 질환으로 인한 사망의 위험도가 16% 감소하였다(HR 0.84; 95% CI, 0.74 to 0.95, P = 0.005). 또한, atorvastatin 투여군에서 관상동맥 심장 질환, 심근경색 또는 혈관 재생 위험도는 14% 감소하였고(P = 0.029), 사망, 심근경색, 긴급 재혈관화의 위험

도가 25% 감소하였다( $P < 0.001$ ). 이러한 결과들은 급성관상동맥증후군 환자들에서 보다 적극적인 LDL 콜레스테롤 감소를 위한 intensive therapy가 standard therapy보다 심혈관 질환의 발생을 막을 수 있음을 시사하고 있다. PROVE-IT 연구는 NCEP ATP III 개정안에서 초 고위험군(very high risk group)에서는 LDL 콜레스테롤 조절 목표를 70 mg/dl 미만으로 고려할 것을 권고하게 된 근거가 되었다.

## 6. Incremental decrease in end points through aggressive lipid lowering (IDEAL) study<sup>12</sup>

급성 심근경색 과거력이 있는 80세 이하의 8,888명의 환자들을 대상으로 simvastatin 20 mg 투여군과 atorvastatin 80 mg 투여군으로 임의 배정하여 평균 4.8년 동안 관찰한 IDEAL 연구에서, 치료기간 동안 simvastatin 투여군과 atorvastatin 투여군의 평균 LDL 콜레스테롤 수치는 각각 104 mg/dl와 81 mg/dl였으며, simvastatin 투여군에 비해 atorvastatin 투여군에서 주요 관상동맥질환의 발생 위험은 11% 감소한 것으로 나타났고(HR 0.89; 95% CI, 0.78 to 1.01,  $P = 0.07$ ), 비치명적 급성 심근경색은 17% 감소하였다(HR 0.83; 95% CI, 0.71 to 0.98,  $P = 0.02$ ). 그러나 관상동맥 심장질환으로 인한 사망 위험과 심정지 및 소생의 위험과 관련하여서는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이 연구에서는 다른 연구와 달리 일차 종료점에 뇌졸중이 포함되지 않았다. 만약 뇌졸중이 포함되었다면 상대 위험도는 atorvastatin 투여군에서 약 22% 내외로 낮았을 것으로 추정된다. 이러한 결과는 Treating to New Targets (TNT) Trial<sup>13</sup>의 결과와 유사했을 것으로 보인다.

## EZETIMIBE

### 1. 작용기전

에제티미브(Ezetimibe)는 소장에서 흡수되어 5'-diphosphate-glucuronosyl transferase에 의해 대사되어 ezetimibe-glucuronide 복합체를 형성하며, 소장 용모막 및 간에서 발현되는 세포막단백질 NPC1L1 (Niemann Pick Cell 1 Like 1)의 콜레스테롤 흡수 작용을 방해하여 장간순환에서 소장을 통해 흡수되는 내인성콜레스테롤의 흡수를 억제한다.<sup>14-16</sup> Ezetimibe는 단독 또는 statin과의 병용요법 투여 시 LDL 콜레스테롤을 낮추는 뿐만 아니라, 총콜레스테롤, HDL 콜레스테롤 및 중성지방 수치에도 유의미한 변화를 보인다.<sup>17,18</sup>

## 2. 임상연구결과

### 1) Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia, ENHANCE<sup>19</sup>

ENHANCE 연구는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 720명을 simvastatin 80 mg과 ezetimibe 10 mg 함께 투여한 병용치료군과 simvastatin 80 mg과 위약을 투여한 대조군으로 무작위 배정하여 24개월간 투여하여 경동맥과 대퇴동맥 내중막 두께 변화를 비교한 연구이다. 연구 결과, LDL 콜레스테롤은 simvastatin 단독치료군에서 평균 192.7 mg/dl, simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서는 평균 141.3 mg/dl로, simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 16.5% 더 낮았으며( $P < 0.01$ ), 중성지방은 6.6%, C-반응단백은 25.7%로 유의미하게 감소하였다( $P < 0.01$ ). 그러나 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서의 경동맥 내중막 두께 변화는  $0.0058 \pm 0.0037$  mm, simvastatin 단독치료군의 경동맥 내중막 두께 변화는  $0.0111 \pm 0.0038$  mm로 두 군간 의미 있는 차이를 보이지 않았다( $P = 0.29$ ). 총경동맥, 경동맥 팽대, 내경동맥 및 대퇴동맥의 내중막 변화 또한 두 치료군간 유의미한 차이를 보이지 않았다.

### 2) Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis, SEAS<sup>20</sup>

경도 및 중등도의 대동맥 판막 협착증 환자 1,873명을 simvastatin 40 mg과 ezetimibe 10 mg 병용치료군과 위약군으로 무작위 분류하여 시행한 SEAS 연구는, 평균 52.2개월 관찰 시 주요 심혈관 사건(심혈관 질환에 의한 사망, 대동맥 판막 치환술, 비치명적 심근경색, 불안정 협심증에 의한 입원, 심부전, 관상동맥 우회술, 비침습 관상동맥 중재술, 비출혈성 뇌졸중) 발생을 비교하였다. Simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 333명(35.3%), 위약군에서 355명(38.2%)으로 주요 심혈관 사건의 발생에 두 군간 유의미한 차이를 보이지 않았다(HR 0.96; 95% CI, 0.83 to 1.12,  $P = 0.59$ ). 허혈성 심혈관 사건은 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 148명(15.7%), 위약군에서 187명(20.1%)으로 치료군에서 22% 유의하게 감소한 것으로 확인되었으나(HR 0.78; 95% CI, 0.63 to 0.97,  $P = 0.02$ ), 관상동맥 우회술을 시행 받은 환자가 적었기 때문에 해석되었다. 또한 simvastatin-ezetimibe 병용치료군 암 발생은 105명(11.1%), 위약군에서 암 발생은 70명(7.5%)으로, simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 암 발생 빈도가 높은 것을 확인되었다( $P = 0.01$ ). 이 연구 결과로 인해 ezetimibe 사용과 새로운 암 발생과의 연관에 대한 안전성을 추가로 증명해야만 했다.

### 3) Effects of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes; the SANDS trial<sup>21</sup>

SANDS 연구는 40세 이상, 2형 당뇨병 환자 499명을 대상으로 statin 과 ezetimibe 병용 치료군과 statin 단독치료군으로 무작위 분류하고, 36개월간 LDL 콜레스테롤을 70 mg/dl 이하, 비 HDL 콜레스테롤을 100 mg/dl 이하, 수축기 혈압을 115 mmHg 이하를 목표로 적극적인 치료를 유지하였을 때, 경동맥 내중막 두께 변화를 관찰하였으며, LDL 콜레스테롤을 100 mg/dl 이하, 비 HDL 콜레스테롤을 130 mg/dl 이하, 수축기 혈압을 130 mmHg 이하를 목표로 표준적인 치료를 유지한 그룹과 비교하였다. 연구결과 적극적인 치료를 시행한 그룹에서 LDL 콜레스테롤 수치는 statin-ezetimibe 병용치료군에서 평균 31 mg/dl, statin 단독치료군에서 평균 32 mg/dl 감소하였으며( $P = 0.0001$ ), 표준적인 치료를 시행한 하위 그룹과 비교하였을 때, 적극적인 치료를 시행한 그룹에서 statin-ezetimibe 병용치료군과 statin 단독치료군 모두 LDL 콜레스테롤과 비HDL 콜레스테롤이 유의하게 감소하였다( $P = 0.0001$ ). 또한 36개월 후 경동맥 내중막 두께 변화는 표준치료군의 두께 증가와 비교하여 적극적인 치료군에서 의미 있게 감소하였으나( $P < 0.0001$ ), 적극적인 치료군 내 statin-ezetimibe 병용치료군과 statin 단독치료군의 경동맥 내중막 두께 변화는 거의 비슷한 수준으로 확인되었다.

### 4) The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection); a randomised placebo-controlled trial, SHARP<sup>22</sup>

SHARP 연구는 심근경색 또는 관상동맥 재관류술의 병력이 없는 만성신장질환 환자 9,270명을 대상으로 1일 1회 simvastatin 20 mg과 ezetimibe 10 mg을 복용하는 치료군과 위약군으로 무작위 분류하여 평균 4.9년 관찰하였다.

1차 결과는 주요 죽상경화질환 사건(비치명적 심근경색 또는 관상동맥질환으로 인한 사망, 비출혈성 뇌졸중, 동맥재관류술)의 첫번째 발생으로, simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 526명(11.3%), 위약군에서 619명(13.4%) 발생였으며, 대조군에 비해 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 유의미하게 주요 죽상경화성질환 사건 발생이 17% 낮은 것으로 확인되었다(RR 0.83; 95% CI, 0.74 to 0.94,  $P = 0.0021$ ). 비치명적 심근경색 또는 관상동맥 질환으로 인한 사망 발생은 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 213명(4.6%), 위약군에서 230명(5.0%)로 두 군간 통계적 의미있는 차이가 없었으나(RR 0.92; 95% CI, 0.76 to 1.11,  $P = 0.37$ ), 비출혈성 뇌졸중은 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 131명(2.8%), 위약군에서 174명(3.8%) 발생하였고, 동맥 재관류 술은 simvastatin-

ezetimibe 병용치료군에서 284명(6.1%), 위약군에서 352명(7.6%)로 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 유의미한 감소를 보였다. 비혈관질환으로 인한 사망에 대해 두 군간 유의미한 차이는 확인되지 않았다. SHARP 연구에서 ezetimibe를 사용한 군과 위약군에서 새로운 암 발생에 차이가 없다는 것이 밝혀지면서, SEAS 연구에서 보여줬던 ezetimibe 군에서의 새로운 암 발생 증가는 통계적 우연성이었음을 보여주었다.

### 5) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes (improved reduction of outcomes; VYTORIN efficacy international trial, IMPROVE-IT)<sup>23</sup>

IMPROVE-IT 연구는 급성 관상동맥 증후군으로 10일 이내 입원한 환자 중 지질저하제 치료를 받고 있지 않는 경우 LDL 콜레스테롤 수치가 50–125 mg/dl인 환자와 지질저하제 치료를 받는 경우 LDL 콜레스테롤 수치가 50–100 mg/dl인 환자 18,144명을 대상으로, 무작위로 simvastatin 40 mg과 ezetimibe 10 mg을 함께 투여하는 병용치료군과 simvastatin 40 mg만 투여하는 단독치료군으로 분류하여 평균 6년 관찰하였다. 그 결과, simvastatin-ezetimibe 병용치료군은 LDL 콜레스테롤이 평균적으로 53.7 mg/dl, simvastatin 단독치료군은 LDL 콜레스테롤이 평균 69.5 mg/dl로 유지되었다. 1차 종료점은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색증, 재입원이 필요한 불안정 협심증, 관상동맥 재관류 및 비치명적 뇌졸중 발생으로, 연구 7년째에 1차 종료점 발생률은 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 2572명(32.7%), simvastatin 단독치료군은 2742명(34.7%)로 절대 위험률 감소는 2.0%로 확인되었고 이는 통계적으로 유의하였다(HR 0.936; 95% CI, 0.89 to 0.99,  $P = 0.016$ ).

심혈관계 원인 및 다른 원인에 의한 사망 위험과 출혈성 뇌졸중 발생 위험은 두 군간 유의미한 차이는 없었으나, simvastatin 단독치료군에 비해 simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 심근경색 발생률은 1.7% (HR 0.87; 95% CI, 0.80 to 0.95,  $P = 0.002$ ) 및 허혈성 뇌졸중 발생률은 0.7% (HR 0.79; 95% CI, 0.67 to 0.94,  $P = 0.008$ ) 유의하게 낮았다. 또한, simvastatin-ezetimibe 병용치료군에서 심혈관계 질환 및 심근경색, 뇌졸중에 의한 사망 복합 종료점 발생률은 1.8% (HR 0.90; 95% CI, 0.84 to 0.96,  $P = 0.003$ ) 낮았으며, 관상동맥 심장질환에 의한 사망, 심근경색, 뇌졸중 또는 30일 이후 관상동맥 재관류술의 발생과 같은 주요 혈관 사건의 복합 종료점 발생률은 2.2% (HR 0.928; 95% CI, 0.88 to 0.98,  $P = 0.007$ ) 낮았다. 특히 simvastatin-ezetimibe 병용 치료는 75세 이상 당뇨병 환자에서 효과가 큰 것으로 확인되었다. 간, 담낭, 근육 관련 이상반응 및 암 관련 이상반응은 두 치료군 간 유의미한 차이를 보이지 않았다.

## 6) Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older, EWTOPIA 75<sup>24</sup>

EWTOPIA 75 연구는 LDL 콜레스테롤 상승이 확인된 관상동맥 질환 병력이 없는 75세이상 환자 3,796명을 대상으로 ezetimibe 10 mg 복용군과 대조군으로 무작위 분류하여 식이 조절을 동시 진행하여 평균 4.1년 관찰하였다. 1차 결과는 급성 심장 사망, 심근경색, 관상동맥 재관류술, 뇌졸중 발생으로, ezetimibe 복용군에서 89명(5.2%), 대조군에서 133명(7.8%) 발생하였다(HR 0.66; 95% CI, 0.50 to 0.86, P = 0.002). 심장 사건(급성 심장 사망, 치명적 또는 비치명적 심근경색) 발생(HR 0.60; 95% CI, 0.37 to 0.98, P = 0.039) 및 관상동맥 재관류술(HR 0.38; 95% CI, 0.18 to 0.79, P = 0.007)은 유의하게 감소하였으나, 뇌졸중의 발생(HR 0.78; 95% CI, 0.55-1.11, P = 0.17) 및 전체 사망 발생(HR 1.09; 95% CI, 0.89 to 1.34, P = 0.43)에는 두 군간 유의미한 차이가 없었다. 또한 5년간의 경과 관찰 기간 동안, LDL 콜레스테롤, 비HDL 콜레스테롤 및 중성지방의 감소 비율은 대조군에 비해 ezetimibe복용군에서 크게 나타났다.

## Fibrates

### 1. 작용기전

Fibrate는 peroxisome proliferator - alpha agonist이다. Fibrate는 lipoprotein lipase (LPL)를 증가시키고, 간에서 LPL의 강력한 억제제인 apoC-III의 합성을 감소시킨다. ApoC-III 합성 감소는 결과적으로 VLDL 입자의 분해를 증가시키는 등, TG rich lipoproteins (TRLs)을 감소시킨다. Fibrate는 간으로의 지방산 흡수 유도 및 간에서의 중성지방 생성을 감소시킨다. 이렇게 fibrate에 의해서 TRLs이 감소하게 되면 HDL에서 TRLs으로의 cholesteryl ester (CE) 이동이 감소하게 되면서 HDL의 CE 함량이 높아지고, TG 함량은 감소하게 된다. Fibrate는 그 이외에도 간에서 직접적으로 apoA-I과 apoA-II 합성을 증가시켜 HDL 농도를 증가시킨다. 또한 fibrate는 LDL입자와 LDL 수용체간의 결합력을 강화시키고, LDL의 cholesteryl ester 함량을 증가시켜 LDL을 더 크고, 덜 단단한 입자로 유도한다. 따라서 fibrate는 small dense LDL (sdLDL)을 감소시키는 효과가 있다.<sup>25-30</sup>

## 2. 임상연구결과

### 1) The fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD)<sup>31</sup>

FIELD 연구는 제2형 당뇨병 환자에서 환자의 심혈관 사건에 대한 fenofibrate의 효과를 평가하기 위해서 설계되었다. 50-75세 사이의 제2형 당뇨병 환자 중, 연구 시작 시점에 statin을 복용하지 않는 참가자 9,795명을 대상으로 한 다국적, 무작위 대조 시험이었다. 이 중 심혈관 질환이 있는 피험자는 2,131명, 심혈관 질환이 없는 피험자는 7,664명이었다. 연구의 1차 종료점은 관상동맥 사건(관상동맥질환으로 인한 사망 또는 비 치명적 심근경색)이었다. 미리 계획된 하위 분석으로 총 심혈관사건(심혈관질환 사망, 심근경색, 뇌졸중, 관상동맥 및 경동맥의 재관류)이 있었다. 그 결과 관상동맥 사건은 위약군에서 5.9% (288명), fenofibrate 군에서 5.2% (256명)에서 발생하였으나, 통계적으로 유의성을 입증하지 못했다(HR 0.89; 95% CI, 0.75 to 1.05, P = 0.16). 그러나 하위 분석에서 비 치명적 심근경색은 통계적으로 24% 유의하게 감소(HR 0.76; 95% CI, 0.62 to 0.94, P = 0.010)하였고, 총 심혈관사건 역시 13.9% 에서 12.5%로 유의하게 (HR 0.89; 95% CI, 0.80 to 0.99, P = 0.035) 감소하였다.

### 2) The action to control cardiovascular risk in diabetes lipid trial (ACCORD lipid)<sup>32</sup>

ACCORD lipid 연구는 심혈관 질환 위험이 높은 제2형 당뇨병 환자에서 statin과 fibrate의 병용 요법이 statin 단독 요법에 비해 심혈관 질환의 위험도를 줄이는지 여부를 조사했다. Simvastatin으로 치료를 받고 있는 제2형 당뇨병 환자 5,518명을 위약군과 fibrate 투여군으로 무작위 할당했다. 1차 종료점은 비 치명적 심근경색, 비 치명적 뇌졸중, 심혈관 질환으로 인한 사망이었고, 평균 추시 기간은 4.7년이었다. 1차 결과의 연간 발생 비율은 위약 그룹에서 2.4%, fibrate 투여군에서 2.2% 였다(RR 0.92; 95% CI, 0.79 to 1.08, P = 0.32). 연간 사망률도 fibrate 군에서 1.5%, 위약군에서 1.6%로 두 군간의 유의한 차이는 보이지 않았다(HR 0.91; 95% CI, 0.75 to 1.10, P = 0.33).

## Omega-3 Fatty Acid (오메가-3 지방산)

### 1. 작용기전

오메가-3 지방산은 다중불포화지방산(PUFA)이며, 그 종류로는 알파리놀렌산( $\alpha$ -linolenic acid: ALA), 스테아리돈산(stearidonic acid: SDA), 에이코사펜타엔산(eicosapentaenoic acid: EPA), 도코사펜타엔산(docosapentaenoic acid: DPA) 및 도코사헥사엔산

(docosahexaenoic acid: DHA)이 있다. EPA 및 DHA와 같은 장쇄 오메가-3 지방산은 주로 생선의 체내 지질, 흰살 생선의 간, 해양 포유류의 지방에서 발견되며, 종쇄 오메가-3 지방산인 ALA는 견과류 및 일부 식물성 기름에서 추출될 수 있다.<sup>33</sup> 오메가-3 지방산은 오메가-6 지방산과 함께 프로스타글란딘, 프로스타사이클린, 트롬복산, 류코트리엔 등의 에이코사노이드 합성에 필수적이며, 에이코사노이드는 염증, 혈소판 응집, 혈관 확장 및 수축, 면역 반응, 세포 성장 및 증식을 포함한 여러 생리학적 작용에 작용한다.<sup>34</sup> 오메가-3 지방산은 혈청 중성지방 농도를 25–30%까지 낮추며,<sup>35</sup> 항염증 작용 및 혈압 강하 효과도 나타낸다.<sup>36</sup> 하지만 동맥경화성 심혈관질환 위험도 감소에 대한 오메가-3 지방산의 역할에 대하여는 논란의 여지가 있다. 혈청 중성지방 감소 효과를 위하여는 4 g/day의 오메가-3 지방산을 복용하여야 하며,<sup>37</sup> 약제로는 EPA의 에틸에스테르만 함유한 아이코사펜트 에틸(icosapent ethyl)과 EPA 및 DHA를 모두 함유한 오메가-3 지방산 에틸에스테르(omega-3 fatty acid ethyl esters)가 있다.

## 2. 임상연구 결과

### 1) Japan EPA lipid intervention study (JELIS)<sup>38</sup>

JELIS 연구는 다량의 생선을 섭취하는 일본에서 총 콜레스테롤이 6.5 mmol/L 이상인 고콜레스테롤혈증 환자 18,645명을 대상으로 무작위로 EPA군과 대조군으로 분류하여 평균 4.6년 관찰하였다. 대조군은 statin만 투여하였고(n = 9,319), EPA군은 statin과 함께 매일 1800 mg의 EPA를 투여하였다(n = 9,326). 1차 종료점은 심장 돌연사, 치명적 및 비치명적 심근경색, 불안정 협심증, 그리고 혈관성형술, 스텐트 삽입술 또는 관상동맥 우회술 등의 기타 비치명적 사건을 포함한 모든 주요 관상동맥 사건이었다. 1차 종료점의 발생률은 EPA군에서 262명(2.8%), 대조군에서 324명(3.5%)으로 대조군 대비 위험도 비율(HR)은 0.81 (95% CI, 0.69 to 0.95, P = 0.011)이었다. 불안정 협심증은 EPA군에서 상대위험도가 24% 감소했으며(HR 0.76; 95% CI, 0.62 to 0.95, P = 0.014), 비치명적 관상동맥 사건 또한 EPA군에서 위험도 감소를 나타냈다(HR 0.81; 95% CI, 0.68 to 0.96, P = 0.015). 심장 돌연사 및 관상동맥질환으로 인한 사망에 있어서는 두 군간에 의미 있는 차이가 없었다. EPA 치료받은 사람들 중 관상동맥 질환 병력이 있는 환자(2차 예방군)에서 주요 관상동맥 사건은 EPA군에서 158명(8.2%), 대조군에서 197명(10.7%)로 보고되어 19%의 상대 위험도 감소를 보였다(HR 0.81; 95% CI, 0.66 to 1.00, P = 0.048). 그러나 관상동맥질환 병력이 없는 환자(1차 예방군)에 있어서는 의미 있는 결과가 보고되지 않았다.

### 2) Vitamin D and Omega-3 trial (VITAL)<sup>39</sup>

VITAL 연구는 미국의 50세 이상 남자 및 55세 이상의 여자 25,871명을 대상으로 무작위로 2 × 2 요인 설계하여 매일 2000 IU의 Vitamin D3 복용군, 매일 1 g의 오메가-3 지방산 복용군, 위약군에 대하여 주요 심혈관 질환 및 암의 위험도를 비교한 것이다. 추적 관찰은 중앙값 5.3년으로 진행되었고, 지방산군은 12,933명으로 에이코사펜트 에산(EPA) 460 mg과 도코사헥사엔산(DHA) 380 mg이 포함된 오메가-3 지방산을 매일 1 g 복용하였고, 위약군은 12,938명이었다. 1차 종료점은 주요 심혈관 사건(심근 경색, 뇌졸중 또는 심혈관 원인으로 인한 사망의 복합) 및 모든 유형의 침습성 암이었고, 2차 종료점은 복합 심혈관 평가변수의 개별 구성 요소, 복합 평가변수에 관상동맥 재관류술, 부위 특이적 암, 암으로 인한 사망으로 하였다. 1차 종료점의 주요 심혈관 사건은 805명에서 나타났고, 지방산군에서 386명, 위약군에서 419명으로 HR 0.92 (95% CI, 0.80 to 1.06, P = 0.24)였고, 침습성 암은 지방산군 820명, 위약군 797명으로 HR 1.03 (95% CI, 0.93 to 1.13, P = 0.56)으로 오메가-3 지방산의 복용은 주요 심혈관 사건 및 침습성 암의 발생률을 유의하게 낮추지는 못하였다. 2차 종료점 분석에서 심혈관 사건의 복합 종료점은 HR 0.93 (95% CI, 0.82 to 1.04), 전체 심근경색증의 경우 HR 0.72 (95% CI, 0.59 to 0.90), 뇌졸중은 HR 1.04 (95% CI, 0.83 to 1.31), 심혈관 원인으로 인한 사망은 HR 0.96 (95% CI, 0.76 to 1.21), 암으로 인한 사망의 경우 HR 0.97 (95% CI, 0.79 to 1.20)이었다. 모든 원인으로 인한 사망은 978명으로 HR 1.02 (95% CI, 0.90 to 1.15)였다.

### 3) A study of cardiovascular events in diabetes (ASCEND)<sup>40</sup>

ASCEND 연구는 죽상경화성 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자 15,480명을 대상으로 매일 아스피린 100 mg 복용군 및 위약군, 매일 오메가-3 지방산 1 g 복용군 및 위약군으로 무작위 분류하여, 아스피린군에 대하여는 심혈관질환 및 암 예방에 대한 연구를 시행하였고 지방산군에 대하여는 심혈관 질환 발생률을 비교하였다. 추적 관찰은 평균 7.4년간 시행하였고, 지방산군은 7,740명으로 에이코사펜트 에산(EPA) 460 mg과 도코사헥사엔산(DHA) 380 mg이 포함된 오메가-3 지방산을 매일 1 g씩 복용하였고, 위약군은 7,740명으로 올리브오일을 복용했다. 1차 종료점은 최초의 심각한 혈관 사건으로 하였고 이는 비치명적 심근경색 혹은 뇌졸중, 일과성 허혈 발작, 혈관성 사망을 포함하며, 두개내 출혈을 제외하였다. 2차 종료점은 최초의 심각한 혈관 사건 혹은 혈관재관류술로 하였다. 1차 종료점의 심각한 혈관 질환 발생률은 지방산군에서 689명(8.9%), 위약군에서 712명(9.2%)로 발생비(Rate Ratio)는 0.97 (95% CI, 0.87 to 1.08, P = 0.55)이었다. 2차 종료점의 심각한 혈관 사건 및 동맥 재관류술의 발생률은 지방산군에서 882명(11.4%), 위약군에서 887명(11.5%)로 발생비는



1.00 (95% CI, 0.91 to 1.09)이었으며, 모든 원인으로 인한 사망의 발생은 지방산군에서 752명(9.7%), 위약군에서 788명(10.2%)로 발생비 0.95 (95% CI, 0.86 to 1.05)로 보고되었다. 즉, 오메가-3 지방산을 매일 1 g의 저용량 섭취 후 7.4년 추적관찰 하였을 때 심혈관질환이 없는 당뇨병 환자에게서 심각한 혈관 사건 발생률이 유의하게 낮지 않았으며, 심각한 혈관 사건 또는 혈관재관류술의 발생률에 있어서도 군 간 유의한 차이가 없었다.

#### 4) Assess statin residual risk reduction with epanova in high CV risk patients with hypertriglyceridemia (STRENGTH)<sup>41</sup>

STRENGTH 연구는 심혈관 위험이 높고 고중성지방혈증 및 저 HDL 콜레스테롤혈증이 있는 statin 치료중인 환자들 13,078명을 대상으로, 매일 오메가-3 CA(오메가-3 카르복실산 제형) 복용군과 옥수수유 복용군으로 무작위로 나누어 심혈관 질환에 대한 위험도를 비교하였다. 추적관찰은 중앙값 42개월이었고 오메가-3 CA군은 6539명으로 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)가 함유된 오메가-3 CA(카르복실산) 제제를 매일 4g을 복용하였다. 연구에 참여한 환자들은 평균 연령 62.5세였고, 여성은 35%, 당뇨병 환자 70%, LDL 콜레스테롤 중앙값 75.0 mg/dl, 중성지방 중앙값 240 mg/dl, HDL 콜레스테롤 중앙값 36 mg/dl, 고감도 C-반응성 단백 농도 중앙값은 2.1 mg/L이었다. 1차 종료점은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 재관류술 또는 입원이 필요한 불안정 협심증의 복합이었고, 1차 종료점 사건이 계획된 1600건 중 1384명의 환자에게 나타났을 때, 이 시험은 옥수수유에 비해 오메가-3 CA의 임상적 이점이 없다는 중간 분석을 기반으로 연구는 조기 중단되었다. 1차 종료점 발생률은 오메가-3 CA군에서 785명(12%), 옥수수유군에서 795명(12.2%)로 HR 0.99 (95% CI, 0.90 to 1.09, P = 0.84)로 보고되었다. 즉, 심혈관 위험이 높은 statin 치료중인 환자에서 옥수수유와 비교하여 오메가-3 CA는 주요 심혈관 사건의 위험도 감소에 유의한 차이를 보이지 않았다.

#### 5) Reduction of cardiovascular events with icosapent ethyl-intervention trial (REDUCE-IT)<sup>42</sup>

REDUCE-IT 연구는 45세 이상인 심혈관 질환 환자 혹은 50세 이상인 당뇨병 및 기타 위험 요인이 있는 환자 중 statin 요법을 받고 있고 중성지방 135-499 mg/dl, HDL 콜레스테롤 41-100 mg/dl 인 환자들 8,179명을 대상으로 한 무작위, 이중맹검, 위약 대조 시험이다. 이 연구는 고도로 정제된 에이코사펜타엔산(EPA) 에틸 에스테르인 아이코사펜트 에틸(icosapent ethyl) 투여군과 위약군으로 분류하여 중앙값 4.9년간의 추적검사로 진행되었다. Icosapent ethyl은 하루 2회 2g씩, 하루 총 4g 투여하였다. 1차 종료점은 심혈관 사망, 비

치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중, 관상동맥 재관류술 또는 불안정 협심증이었고, 2차 종료점은 심혈관 사망, 비치명적 심근경색증 또는 비치명적 뇌졸중의 복합이었다. 1차 종료점 발생률은 Icosapent ethyl군에서 17.2%, 위약군에서 22.0%로 대조군 대비 위험도 비율(HR)은 0.75 (95% CI, 0.68 to 0.83, P < 0.001)이었고, 2차 종료점 발생률은 Icosapent ethyl군에서 11.2%, 위약군에서 14.8%로 상대위험도가 26% 감소한 결과를 보였다(HR 0.74; 95% CI, 0.65 to 0.83, P < 0.001). 심혈관 사망률을 포함한 추가적 허혈성 종료점에서는 Icosapent ethyl군에서 4.3%, 위약군에서 5.2%로 HR 0.80 (95% CI, 0.66 to 0.98, P = 0.03)의 결과가 보고되었다. 결과적으로 REDUCE-IT 연구는 심혈관 질환, 당뇨병 및 기타 위험 요인이 있는 환자 중 statin 요법을 시행중인 고중성지방혈증 환자에게 Icosapent ethyl 투여를 통해 심혈관 사망을 포함한 허혈성 사건의 위험을 유의하게 낮추는 것을 입증하였다.

## 가이드라인

위에서 언급한 여러 연구들과 그 외 연구들을 통해 여러 기관에서 각각의 이상지질혈증의 약물치료에 대한 가이드라인을 발표하고 있다. 특히 2019 ESC/EAS 이상지질혈증 가이드라인<sup>43</sup>에서 Class I 또는 IIa로 언급하고 있는 경구용 약물치료 부분을 살펴보면 다음과 같다.

1. 75세 이하에서, 위험 수준에 따라 일차 예방을 위해 statin으로 치료하는 것을 권고한다.
2. 제2형 당뇨병이 있는 초고위험군은 LDL 콜레스테롤 수준을 기저치 대비 50% 이하이면서 55 mg/dl 이하로, 고위험군은 기저치 대비 50% 이하이면서 70 mg/dl 이하로 조절하는 것을 권고한다.
3. 내약성을 가진 최대 용량의 statin을 사용했음에도 불구하고 LDL 콜레스테롤 수치가 목표치에 도달하지 못할 경우 ezetimibe와 병합 요법을 시행한다.
4. 고중성지방혈증(> 200 mg/dl)이 있는 고위험군 환자에서 심혈관 질환 위험을 낮추기 위해 우선적으로 사용해야 하는 약제는 statin이다.
5. 특정 위험 수준에서는 LDL 콜레스테롤의 설정된 목표치에 도달하기 위해 최대 내약 용량까지 고강도 statin을 사용할 것을 권고한다.
6. Statin 치료에도 불구하고 중성지방 수치가 135-499 mg/dl인 고위험(또는 그 이상) 환자의 경우 statin과 n-3 PUFA (icosapent ethyl 2 \* 2 g/day)의 병용을 고려해야 한다.
7. 고령에서도 동맥경화성심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)이 있는 경우, 젊은 환자나 같은 방식으로 statin으로 치료한다.
8. 심각한 신장애 및/또는 약물 상호작용 가능성이 있는 경우 statin

을 저용량으로 시작한 다음 LDL-C 치료 목표를 달성하기 위해 용량을 상향 조정하는 것을 권장한다.

9. 허혈성 뇌졸중 또는 일과성허혈발작의 병력이 있는 환자는 AS-CVD, 특히 재발성 허혈성 뇌졸중의 위험이 매우 높으므로 집중적인 저밀도 콜레스테롤 저하 요법(intensive LDL lowering therapy)을 받는 것을 권고한다.

10. 투석하지 않는 3기에서 5기의 만성 콩팥병 환자에게 이상지질혈증 관리를 위해 statin 또는 statin/ezetimibe 병용 요법을 권고한다.

## 결론

Statin 및 그 외 이상지질혈증 약제에 대한 많은 연구들은, 임상적이 이상지질혈증 환자에 대해 어떻게 치료를 하는 것이 좋을지에 대한 좋은 정보를 제공해 주었고, 환자의 심혈관질환의 일차 예방 및 이차 예방에 대해 전에 없는 큰 발전을 거두었다.

그러나 앞으로도 밝혀져야 할 부분 역시 많다. 호주에서 70세 이상의 고령의 환자를 대상으로 atorvastatin 40 mg을 사용한 일차 예방 연구인 STAREE study가 진행 중이며, 당뇨 환자에서 고중성지방혈증 및 낮은 HDL 콜레스테롤을 가지고 있는 환자에서 좀 더 강력한 fibrate로 알려져 있는 페마피브레이트를 이용한 일차 예방에 대한 PROMINENT 연구도 계획대로면 올해 종료될 예정이다. 이러한 연구 결과들이 앞으로 다시 발표될 임상진료지침에 반영될 가능성이 매우 높다.

## 이해충돌

이 논문에는 이해관계 충돌의 여지가 없음.

## 연구비 수혜

없음.

## ORCID

Yun-Ah Lee <https://orcid.org/0000-0001-8910-7143>  
 JunSeung Rho <https://orcid.org/0000-0001-8917-6667>  
 Sang-Wook Song <https://orcid.org/0000-0001-9087-5019>  
 Su-Young Jung <https://orcid.org/0000-0002-0386-4942>  
 Ji Young Kwon <https://orcid.org/0000-0001-6324-0923>  
 Sung-Goo Kang <https://orcid.org/0000-0003-4627-291X>

## 참고문헌

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al.; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
6. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al. HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31.
7. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
8. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
9. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-8.
10. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
11. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus

- moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–504. Erratum in: *N Engl J Med* 2006;354:778.
12. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–45. Erratum in: *JAMA* 2005;294:3092.
  13. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–35.
  14. Patrick JE, Kosoglou T, Stauber KL, et al. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* 2002;30:430–7.
  15. Miura S, Saku K. Ezetimibe, a selective inhibitor of the transport of cholesterol. *Intern Med* 2008;47:1165–70.
  16. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002;106:1943–8.
  17. Pandor A, Ara RM, Tumur I, et al. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med* 2009;265:568–80.
  18. Kosoglou T, Meyer I, Veltri EP, et al. Pharmacodynamic interaction between the new selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe and simvastatin. *Br J Clin Pharmacol* 2002;54:309–19.
  19. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al.; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431–43. Erratum in: *N Engl J Med* 2008;358:1977.
  20. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343–56.
  21. Fleg JL, Mete M, Howard BV, et al. Effect of statins alone versus statins plus ezetimibe on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: the SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study) trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2198–205.
  22. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al.; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–92.
  23. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97.
  24. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H, et al. Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 2019;140:992–1003.
  25. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation* 1998;98:2088–93.
  26. Staels B, Vu-Dac N, Kosykh VA, et al. Fibrates downregulate apolipoprotein C-III expression independent of induction of peroxisomal acyl coenzyme A oxidase. A potential mechanism for the hypolipidemic action of fibrates. *J Clin Invest* 1995;95:705–12.
  27. Lalloyer F, Staels B. Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:894–9.
  28. Caslake MJ, Packard CJ, Gaw A, et al. Fenofibrate and LDL metabolic heterogeneity in hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb* 1993;13:702–11.
  29. Mann CJ, Yen FT, Grant AM, Bihain BE. Mechanism of plasma cholesteryl ester transfer in hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1991;88:2059–66.
  30. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest* 1995;96:741–50.
  31. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. 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;366:1849–61. Erratum in: *Lancet* 2006;368:1420. Erratum in: *Lancet* 2006;368:1415.
  32. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–74. Erratum in: *N Engl J Med* 2010;362:1748.
  33. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and their health benefits. *Annu Rev Food Sci Technol* 2018;9:345–81.
  34. Shahidi F, Miraliakbari H. Omega-3 (n-3) fatty acids in health and disease: part 1—cardiovascular disease and cancer. *J Med Food* 2004;7:387–401.
  35. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65(5 Suppl):1645S–54S.
  36. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of car-

- diovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis* 2006;189:19–30.
37. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2019;140:e673–91.
  38. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090–8. Erratum in: *Lancet* 2007;370:220.
  39. Manson JE, Cook NR, Lee IM, et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23–32.
  40. ASCEND Study Collaborative Group, Bowman L, Maffham M, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540–50.
  41. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–80.
  42. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22.
  43. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140–205. Erratum in: *Atherosclerosis* 2020;292:160–2. Erratum in: *Atherosclerosis* 2020;294:80–2.