

# 이상지질혈증의 약물요법 II (Others including TG lowering therapy)



한국지질·동맥경화학회  
교육위원회



# 학습 목차

1 이상지질혈증의 약물요법 II(고중성지방혈증 치료 포함)

2 고중성지방혈증

3 저HDL 콜레스테롤혈증

4 비스타틴 약물요법

(1) 피브린산 유도체(fibric acid derivatives)

(2) 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids)

(3) 니코틴산(nicotinic acid)

## 이상지질혈증의 약물요법 II (1) 권고안

내용	권고등급	근거수준
중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선을 시작할 것을 권고한다.	I	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도체를 고려한다.	IIa	A
중성지방이 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 중성지방 조절을 위한 약제는 오메가-3 지방산을 고려한다.	IIa	A
중성지방이 200~499 mg/dL 인 경우, 먼저 일차적인 치료 목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며, 이를 위해 우선적으로 치료적 생활습관개선 및 스타틴 약물치료를 권고한다.	I	A
중성지방이 200~499 mg/dL 인 경우, LDL 콜레스테롤 목표달성 후 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤 목표치 이상이면 약물치료를 고려한다.	IIa	B

## 이상지질혈증의 약물요법 II (2) 권고안

내용	권고등급	근거수준
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 IPE (하루 4 g)를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 피브린산 유도체를 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	B
죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴투약후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다.	IIb	E
저HDL 콜레스테롤혈증 환자에서도 일차치료목표로 LDL 콜레스테롤을 목표 수치로 조절하는 것을 권고한다.	I	A
HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위한 약물치료는 권고하지 않는다.	III	A
Gemfibrozil과 스타틴의 병용 치료는 근육병증의 발생 위험을 증가시키므로 권고하지 않는다.	III	B

# 이상지질혈증의 분류

고콜레스테롤혈증

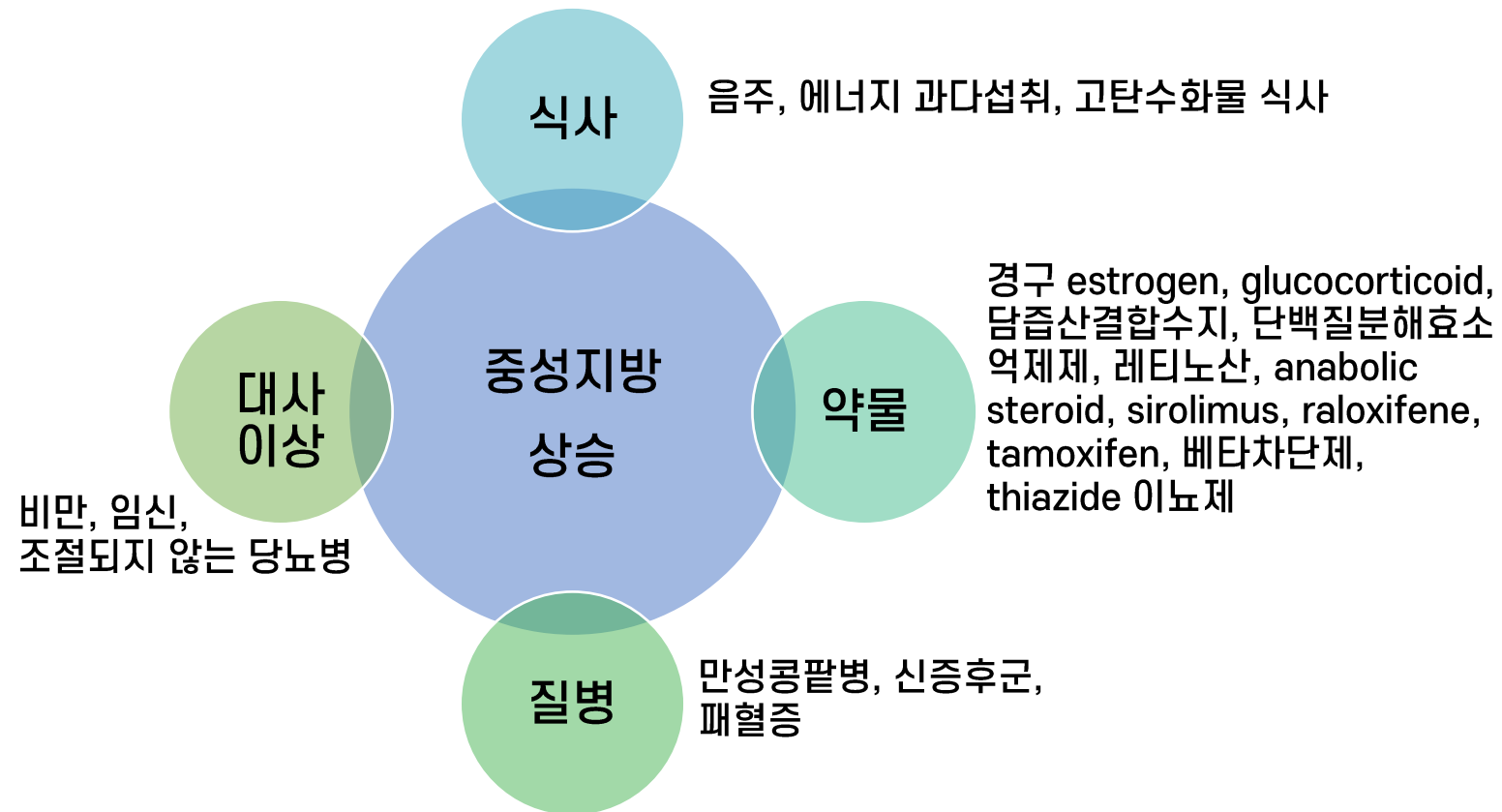
고중성지방혈증

저HDL 콜레스테롤혈증

복합형 이상지질혈증

# 고중성지방혈증의 원인

- 약물 치료를 시작하기 전에 중성지방이 상승할 수 있는 이차적인 원인을 찾는다.



## 고중성지방혈증의 치료계획

- 중성지방이 높은 경우에는, 먼저 중성지방을 이차적으로 높일 수 있는 기저 원인이 있는지 찾아 보고 심혈관 위험도를 평가하여 치료계획을 세운다.
- 먼저 심혈관 위험도를 고려하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하기 위하여 생활습관 교정과 스타틴 약물치료를 권고한다. [I, A]
- 급성췌장염의 약 10%는 고중성지방혈증으로 인해 발생한다고 알려져 있으므로, 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선이 중요하다. [IIa, A]

# 고중성지방혈증 치료(1) - 중성지방 500 mg/dL 이상

## 1. 약물치료

## 2. 생활습관개선

- 급성췌장염의 약 10%는 고중성지방혈증으로 인해 발생한다고 알려져 있으므로, 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위한 즉각적인 약물치료와 생활습관개선이 중요하다. [IIa, A]
- 먼저 저지방 식사(지방을 전체 섭취 열량의 10~15% 이하로 감소)와 완전히 금주하는 치료적 생활습관 개선이 필요하다.
- 이와 함께 약물치료를 병행하며, 중성지방을 주로 저하시키는 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산을 먼저 고려한다. [IIa, A]
- 당뇨병이 있는 경우 인슐린을 사용하여 혈당을 엄격하게 조절하는 것이 도움이 된다.
- 혈중 중성지방 수치를 빠르게 감소시켜야 할 경우 성분채집술(apheresis)을 시행할 수 있다.



## 고중성지방혈증 치료(2) - 중성지방 200~499 mg/dL

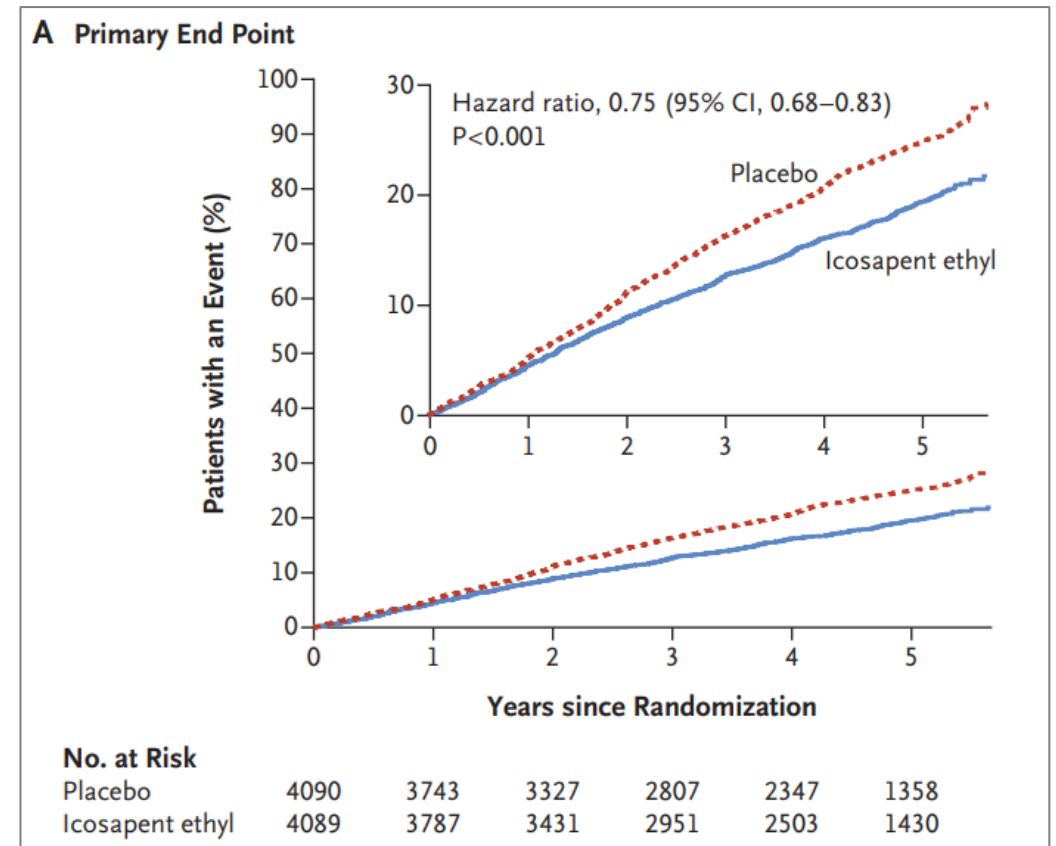
- 우선적으로 치료적 생활습관 개선과 함께 심혈관 위험도를 고려하여 LDL 콜레스테롤 목표치에 도달하기 위하여 스타틴 약물치료를 권고한다. [I, A]
- 일차적인 치료 목표는 계산된 심혈관계 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 낮추는 것이며 [I, A], 이차 목표로 non-HDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 조절한다. [IIa, B]
- 치료적 생활습관 개선과 스타틴 약물치료를 통하여 LDL 콜레스테롤을 목표치 미만으로 달성한 후에는, 중성 지방이 200 mg/dL 이상이거나 non-HDL 콜레스테롤이 목표치 이상이면, 중성지방을 저하시키기 위한 약물 치료를 고려할 수 있다. [IIa, B]
- 중성지방 조절을 위한 약제로 피브린산 유도체[IIa, B] 또는 오메가-3 지방산[IIb, E]을 사용한다.
- 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 EPA와 DHA를 혼합한 오메가-3 지방산을 추가 투약하는 것을 고려할 수 있다. [IIb, E]

## 고중성지방혈증 치료(3) - 오메가-3 지방산

- 고위험 환자에서 생활습관 개선 및 스타틴 투약 후에도 200 mg/dL 이상의 고중성 지방혈증이 지속될 때, 심혈관질환의 예방을 위하여 icosapent ethyl (IPE, 하루 4 g)를 추가 투약할 수 있다. [IIb, B]
- 그러나 아직까지 국내에서 icosapent ethyl의 처방이 불가하다. 단일 약제 투여에도 중성지방이 목표치에 도달하지 않는 경우에는 병용요법을 고려할 수도 있다. [IIa, C]
- REDUCE-IT 연구에서 죽상경화성 심혈관질환이나 당뇨병 등을 가진 고위험 환자에서 하루 4 g의 IPE를 투약하여 위약군 대비 심혈관질환의 발생률을 26% 낮춘 연구 결과가 발표되었다.

# REDUCE-IT 연구

- 고중성지방혈증 환자에서 Icosapent Ethyl (IPE)의 심혈관질환의 효과에 대한 무작위대조 3상 임상시험 연구
- 평균 경과관찰 4.9년, 8178명
- **Icosapent Ethyl(IPE) 4 g vs 위약군**
- 대상 : 4주 이상 스타틴 치료 중인 LDL 콜레스테롤의 혈중 농도가 41~100 mg/dL인 대상자 중 공복 중성지방 150~499 mg/dL 인 환자
- 일차결과변수 : 심혈관질환으로 인한 사망, 비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중의 발생, 관상동맥재개통술 및 불안정성 협심증으로 구성된 복합평가지표
- 결과 : 위약군 1차 종료점 발생률 22%, Icosapent Ethyl(IPE) 4 g 은 17.2%, 상대위험도 25% 감소 (HR 0.75, 95% CI 0.68~0.83).



## 체중감량과 혈중 중성지방

- 체중 감량: 다수의 메타분석에서 체중을 1 kg 감소하면, 혈청 중성지방이 1.9% 또는 1.5 mg/dL 정도 감소한다.
- 미국심장학회에서는 혈청 중성지방의 농도에 따라 체중 감량 정도를 제안하고 있는데, 150~199 mg/dL 이면 체중의 5%, 200 mg/dL 이상이면 체중의 5~10%를 감량하도록 권고한다.

## 저HDL 콜레스테롤혈증의 정의와 중요성

- 정의: 혈중 HDL 콜레스테롤 농도가 40 mg/dL 미만일 때
- 관상동맥질환의 위험인자
- 동반질환: 2형 당뇨병, 혼합형 이상지질혈증, 신기능 이상, 간기능 이상 및 자가 면역 질환

## 저HDL 콜레스테롤혈증의 일차치료목표

- 심혈관질환 위험도에 따라 LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 낮추는 것이다. [I, A]
- LDL 콜레스테롤을 목표치 이하로 조절하면서 HDL 콜레스테롤을 상승시키기 위하여 금연, 체중감소, 운동 등의 치료적 생활습관개선 요법을 병행한다.
- 운동이나 금연, 체중 감량 등의 생활요법으로 10% 정도의 HDL 콜레스테롤 상승을 기대할 수 있다.

## 피브린산 유도체(Fibric acid derivatives)

- 고중성지방혈증 치료에 널리 사용되는 약제이다.
- 과거부터 혈중 LDL 콜레스테롤이 심혈관질환에서 주요 위험인자로서 인정되어 왔으나, 최근 여러 연구에서 스타틴을 통하여 충분히 LDL 콜레스테롤을 감소시킨 이후에도 여전히 남아있는 심혈관질환의 잔존위험도가 알려짐에 따라 고중성지방혈증의 개선이 강조되고 있다.
- 피브린산 유도체는 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나, 스타틴과 병용하여 투여한다.

## 피브린산 유도체의 지질강하효과

- 중성지방을 25~50% 가량을 감소시킬 수 있고, 중성지방의 농도가 높은 경우 더 효과적이다.
- HDL 콜레스테롤을 10~15% 정도 증가시키는데 중성지방이 높고 HDL 콜레스테롤이 낮은 경우에 더 효과적이다.
- LDL 콜레스테롤에 대한 효과는 다양한데, LDL 콜레스테롤만 높은 경우에는 5~20% 감소시키나, 중성지방만이 높은 경우에는 LDL 콜레스테롤을 증가시킬 수 있고, 모두 높은 경우에는 변화가 거의 없다. 따라서 중성지방이 주로 증가되어 있는 경우 유용하다.



## 피브린산 유도체의 부작용과 금기증

- 가장 흔한 부작용은 소화장애이며 근육병증이 발생할 수 있으나 빈도는 높지 않다.
- 약제 투여 후 신기능(GFR)이 감소할 수 있으며 일반적으로 약제를 중단하면 신기능이 가역적으로 회복된다.
- 주의할 점은 신기능이 감소되어 있는 경우에 혈중 약물 농도가 증가하며 부작용 발생의 위험이 높아질 수 있다.
- 심한 간질환 및 담낭질환, 피브린산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우에는 절대 금기이며, 신장 기능이 저하되어 있는 경우에 주의가 필요하다.

## 피브린산 유도체 사용 요약

용법/용량	Bezafibrate: 400~600 mg/일, 1일 1~3회, 식후
	Fenofibrate: 160~200 mg/일, 1일 1회 1회, 식후 즉시
	Gemfibrozil: 600~1,200 mg/일, 1일 2회, 식전 30분(스타틴과 병용투여 피할 것)
추적 검사	지질지표, 간기능 검사, 신기능 검사, 근육효소(설명할 수 없는 근육통이나 근력 약화가 있는 경우)
부작용	소화장애, 근육병증
금기증	심한 간질환 및 담낭질환, 피브린산 유도체에 대한 과민반응이 있는 경우 절대 금기, 신장 기능이 저하되어 있는 경우 주의가 필요

## 오메가-3 지방산(omega-3 fatty acids)

- 오메가-3 지방산은 n-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFA)를 통상적으로 부르는 이름으로, 종류로는 식물 유래의 alpha-linolenic acid (ALA)와 바다 생선 유래의 EPA 및 DHA가 있다.
- 이 중 중성지방을 낮추기 위한 약물로 사용되는 것은 EPA와 DHA이다. ALA는 EPA와 DHA로 대사될 수 있지만, 인체에서 대사되는 것은 0.2~8%에 불과하여 ALA가 치료 효과에서 차지하는 부분은 적다.
- 오메가-3 지방산(EPA, DHA)은 다양한 기전으로 심장 생리와 질병 발생에 영향을 미친다.
- 오메가-3 지방산은 고중성지방혈증에 단독으로 투여하거나, 복합형 이상지혈증에 스타틴과 병용 투여할 수 있다.

## 오메가-3 지방산의 기전

- 지방산 분해를 촉진하고, 간에서 VLDL, 중성지방 합성을 줄이고 장으로의 분비를 촉진하여 혈중 중성지방을 낮춘다.
- VLDL이 LDL 콜레스테롤로 전환되는 것을 증가시키므로, 매우 심한 고중성지방혈증 환자에서는 오메가-3 지방산으로 치료하는 경우 LDL 콜레스테롤이 증가할 수 있다.

## 오메가-3 지방산의 지질강하효과

- 중성지방 감소, HDL 콜레스테롤 증가
- LDL 콜레스테롤 증가

### Effects of intervention on median lipid concentrations

Analyte <sup>b</sup>	ω-3 fatty acids ( <i>n</i> = 19)				Placebo ( <i>n</i> = 21)				Between 1 group <i>P</i> with Rx <sup>d</sup>	
	Baseline	With Rx	% Change	<i>P</i> <sup>c</sup>	Baseline	With Rx	% Change	<i>P</i> <sup>c</sup>		
TG	9.0 (801)	5.8 (512)	−38.9	0.001	8.8 (786)	7.5 (664)	−7.8	NS	0.001	
Total cholesterol	8.4 (326)	7.5 (288)	−9.9	0.004	8.5 (328)	8.5 (328)	−5.6	NS	0.099	
HDL-C	0.44 (17.0)	0.47 (18.0)	+5.9	0.057	0.46 (18.0)	0.41 (16.0)	−5.9	NS	0.023	
LDL-C	1.1 (43.0)	1.4 (53.0)	+16.7	0.007	1.6 (60.0)	1.5 (57.0)	−4.2	NS	0.013	
VLDL-C	4.8 (185)	3.5 (136)	−29.2	0.001	4.6 (179)	4.6 (177)	−7.3	NS	0.002	

## 오메가-3 지방산의 부작용과 금기증

- 치료 용량으로는 치명적인 부작용은 거의 발생하지 않는다.
- 출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과 증가의 보고가 있다.
- 소화기 계통의 구역, 구토, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느낀다는 보고가 있고, 간 수치 상승, 두통이나 가려움증, 관절통이 보고되기도 하였다.

## 오메가-3 지방산의 요약

용법/용량	1일 2~4 g
추적 검사	혈중 콜레스테롤, 중성지방, 간기능 검사를 3~6개월마다 시행
부작용	출혈성 뇌졸중, 혈당 상승, 면역 억제 효과, 구역, 구토, 트림, 생선 냄새가 나는 트림이나 생선 맛을 느끼기, 간수치 상승, 두통, 가려움증, 관절통
금기증	약물에 대한 과민 반응

## 니코틴산(nicotinic acid, niacin)

- 비타민 B의 일종인 니코틴산은 나이아신으로도 불린다.
- LDL 콜레스테롤과 중성지방을 감소시키며 HDL 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 가장 강하며, LP(a)도 감소시킨다.
- 저HDL 콜레스테롤혈증 및 고중성지방혈증에 투여할 수 있고, 혼합형 이상지질혈증에도 효과적인 약물이다.
- 스타틴과 병용 투여한 연구들에서 임상적인 예후 개선 효과가 없었고 부작용이 증가하였다.
- 국내에는 사용할 수 있는 제품이 없는 상태로, 더 이상 권고되지 않는다.



## 요약

- 혈중중성지방농도가 상승되어 있을 때 (200 mg/dL 이상) 먼저 이차적인 원인 및 지질대사의 이상을 일으킬 수 있는 유전적인 문제가 있는지 확인하는 것이 중요하다.
- 혈중중성 지방농도에 따른 치료지침은
  - 1) 중성지방 농도 200~499 mg/dL: 생활습관 개선 후에도 중성지방 농도가 200~499 mg/dL이면서 LDL 콜레스테롤이 동반되어 상승되어 있는 경우, 일차적으로 LDL 콜레스테롤 농도를 목표치까지 낮추기 위해 스타틴을 투약하는 것을 권고한다.
  - 2) 중성지방 농도 500 mg/dL 이상 상승: 중성지방농도가 지속적으로 500 mg/dL 이상인 경우, 췌장염을 예방하기 위해 피브린산 유도체나 오메가-3 지방산 등의 약물치료를 시작하는 것을 고려한다.



한국지질·동맥경화학회  
The Korean Society of Lipid and Atherosclerosis



[www.lipid.or.kr](http://www.lipid.or.kr)

