

심장과 혈관

Cardiovascular Update

죽상동맥경화증의 관리: 이상지질혈증 치료 중심



Topic 1

국내의 이상지질혈증 진료지침의 변화



Topic 2

잘 조절되지 않는 LDL 콜레스테롤의 관리



Topic 3

Non LDL 콜레스테롤 관리의 효과

Topic 4

아스피린의 효과와 한계

the 1st & Only

Powerful 3-in-1!

세비카HCT[®]는 고혈압 치료에 있어 국내 **최초**로 선보이는 세 가지 성분을 가진 고정복합제입니다.

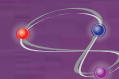


One tablet, Excellent Control!

SEVIKAR HCT[®]는

- ▶ 2제 병용요법에 비해 우수한 목표 혈압 달성률을 나타내었습니다.¹
- ▶ 세 가지 이상의 항고혈압 약제를 처방해야 하는 중증도 이상의 고혈압 환자에게 더욱 편리하게 처방이 가능합니다.¹⁻³

Reference 1. Oparil S, et al, Clin Ther 2010; 32(7):1252-1269 2. Jackson KC, et al, Clin Ther, 2008;30(8):1558-1563
3. Brixner DI, et al, Curr Med Res Opin, 2008;24(9):2597-2607.



SEVIKAR HCT[®]
Amlodipine / Olmesartan / Hydrochlorothiazide
5/20/12.5, 5/40/12.5, 10/40/12.5 mg



대웅제약



한국다이이찌산쿄주식회사

• 편집위원장

유규형 한림대학교 의과대학

• 편집위원 (가나다 순)

김성해 건국대학교 의과대학

박성하 연세대학교 의과대학

윤호중 가톨릭대학교 의과대학

이해영 서울대학교 의과대학

임세중 연세대학교 의과대학

정남식 연세대학교 의과대학

한성우 한림대학교 의과대학

한주용 성균관대학교 의과대학

심장과 혈관

Cardiovascular Update

심장과 혈관은

새로운 임상지식, 증례를 통한 해설, 새로운 치료지침, 그리고 독자들이 원하는 분야의 임상적 주제를 다루어 개원의나 전공의의 교육에 도움을 주고자 발간되는 최신 의학정보지입니다.

심장과 혈관은

매호 주요 심혈관질환을 주제로 그에 따른 세부 토픽을 국내 전문의가 직접 집필하고 9명의 심장 전문의로 구성된 편집위원회의 감수를 거쳐 발행됩니다. 따라서 “심장과 혈관”은 심혈관질환에 대한 최신 지식의 정기적 전달로 지속적 의학교육(Continuing Medical Education)과 정보 교류에 이바지하여 심혈관질환의 진료와 처치에 향상을 기하고자 합니다.

본지와 관련하여 기타 문의사항이나 건의사항이 있으시면 발행사인 엠엠케이 커뮤니케이션즈(주)로 연락하여 주시기 바랍니다.

심장과 혈관 홈페이지
<http://cvupdate.co.kr>

발행사 엠엠케이커뮤니케이션즈(주)
대표 : 이영화
편집 : 양관재, 김소민, 안수연
디자인 : 윤지원
서울시 강남구 논현로 523 노바빌딩 3층
Tel. 02-2007-5400 Fax. 02-3452-5984
<http://www.mmk.co.kr> E-mail: smkim@mmk.co.kr

발행일 2019년 3월 25일



“ 이상지질혈증의 치료를 중심으로
죽상동맥경화증의 관리에 대해
다루어 보았습니다. ”

권두언

싸늘하던 바람도 점점 따스한 기운을 머금고, 파릇파릇한 새싹과 아름다운 꽃들이 봄의 시작을 알리고 있습니다. 아름다운 풍경 속에서 봄의 따스함을 마음껏 누리시길 바랍니다.

이번 호에서는 죽상동맥경화증의 관리와 관련하여 국내외 이상지질혈증 진료지침의 변화, 이상지질혈증의 관리, 그리고 최근 일차 예방 효과에 대한 논란이 있는 아스피린의 효과와 한계에 대해 다루었습니다.

심혈관질환의 발생이 점차 증가함에 따라 위험인자인 이상지질혈증의 진단 및 치료가 중요해졌습니다. 따라서 국내외 이상지질혈증의 진료지침 변화와 최근 국내에서 발표된 제4판 이상지질혈증 치료지침에 대해 정리하였습니다.

이상지질혈증 환자의 일부는 치료를 받음에도 불구하고 LDL-C가 잘 조절되지 않는 경우가 있습니다. 그 원인에 대해 살펴보고 대처 방법에 대해 알아보았습니다.

이상지질혈증은 LDL-C 조절 외에도 추가적인 위험인자, 특히 중성지방을 많이 포함한 non LDL-C의 관리를 고려할 필요가 있습니다. 죽상경화성 혈관질환의 예방과 치료, 심혈관질환 사망 감소를 위해 non LDL-C, 특히 중성지방 관리를 어떻게 해야 하는지에 대하여 고찰해보았습니다.

마지막으로 과거 심혈관질환의 일차 예방 목적으로 복용하던 아스피린의 효과와 한계에 대해 살펴보았습니다. 아스피린의 효과에 대한 다양한 연구 결과에 대해 알아보고, 현재 아스피린을 복용하고 있는 환자가 궁금해할 점들에 대한 답변을 정리하였습니다.

이번 호 심장과 혈관에서 다룬 내용이 선생님의 실제 임상 진료에 도움이 되기를 희망합니다.
감사합니다.

편집위원장 유규형



Contents

• 죽상동맥경화증의 관리: 이상지질혈증 치료 중심

Topic 1. 국내외 이상지질혈증 진료지침의 변화	07
---	----

정인경 / 경희의대 내분비대사내과

Topic 2. 잘 조절되지 않는 LDL 콜레스테롤의 관리	11
---	----

이상학 / 연세의대 심장내과

Topic 3. Non LDL 콜레스테롤 관리의 효과	15
--	----

김상현 / 서울의대 순환기내과

Topic 4. 아스피린의 효과와 한계	21
------------------------------------	----

이해영 / 서울의대 순환기내과



TOPIC 1. 국내외 이상지질혈증 진료지침의 변화

정인경 | 경희의대 내분비대사내과

서론

심혈관질환의 발생이 전 세계적으로 증가하면서 우리나라에서도 중요한 사회경제적 문제가 되었고 이런 죽상동맥경화증의 가장 중요한 위험인자인 이상지질혈증에 대한 진단과 치료가 중요하게 되었다. 그 후 이상지질혈증의 적극적인 치료가 심혈관질환의 발생을 예방 또는 감소시킬 수 있음이 많은 대규모 연구를 통해 확인됨에 따라 이상지질혈증의 진료에 대한 가이드라인이 발표되었다. 이 장에서는 국내외 이상지질혈증의 진료지침의 변천사를 정리해보고, 최근 국내에서 발표된 제4판 이상지질혈증 진료지침의 핵심 내용을 요약 및 정리하고자 한다.

국내외 이상지질혈증 진료지침의 변천사

먼저 국내외 이상지질혈증의 진료지침의 역사를 정리해보면, 미국에서 1998년 NCEP-ATP I이 처음으로 발표되어 LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol)에 대한 치료 기준이 확립되었고, 우리나라 한국지질동맥경화학회도 유관 학회와 함께 1996년 처음으로 진료지침서를 발표하였다. 그 후 미국은 1993년에 NCEP-ATP II가 발표되었으며 2001년 NCEP ATP III 가이드라인이 발표되어 심혈관질환의 위험도에 따라 LDL-C와 non HDL-C에 대한 치료목표를 제시하였으며 심혈관질환이나 말초혈관질환, 당뇨병 등을 고위험군으로 제시하고 LDL-C 100 mg/dL 미만으로 치료할 것을 권고하였다. 이때 유럽에서도 처음으로 2003년 이상지질혈

증 치료 가이드라인이 발표되었고, 우리나라도 2003년에 이상지질혈증 제2판이 발표되었으며 10년 이상 이 지침을 사용하여 왔다. 그러던 중 2013년 11월 가장 많은 변화를 가져온 ACC/AHA 가이드라인이 발표되었다. 이전 가이드라인에서 제시하였던 LDL-C 치료목표를 없앴고, 대신 LDL-C를 감소시키는 정도에 따라 스타틴을 고강도, 중강도 스타틴으로 분류하였다. 스타틴 치료로 유익한 효과를 얻을 수 있는 4가지 경우를 제시하였는데 1) 이전에 동맥경화성 심혈관질환을 앓았던 경우, 2) LDL-C가 190 mg/dL 이상으로 가족성 고콜레스테롤혈증이 의심되는 경우 3) 40세 이상의 제1형 또는 제2형 당뇨병 환자에서 LDL-C가 70-189 mg/dL일 때, 4) 40세 이상 성인에서 10년 후 동맥경화성 심혈관질환의 발생위험도가 7.5% 이상인 경우였고, 이 경우 각각 고강도 또는 중강도 스타틴을 적절하게 권고하였다. 이런 외국 지침의 변화에 따라 2014년 국내에서도 한국지질동맥경화학회가 주축이 되고 18개 유관 학회 및 기관이 의견을 모아 2015년 제3판 이상지질혈증 진료지침이 발표되었다. 미국의 AHA/ACC 가이드라인과 달리 여전히 심혈관질환의 위험도에 따라 LDL-C 치료목표를 두었고, 고강도 또는 중강도 스타틴 보다는 한국인 대상 스타틴 치료 효과를 연구한 결과들을 정리하여 실제 국내에서 발표된 각각의 스타틴별로 LDL-C의 감소 효과를 제시하고 적절한 LDL-C 감소 효과를 가진 약제를 선택할 수 있도록 하였다. 그 후에 유럽에서는 2016년 이상지질혈증의 진료지침을 발표하고 다시 심혈관질환의 위험도에 따라 여전히 LDL-C 치료목표를 고수하였으며, 초

고위험군(심혈관질환이 있었던 사람, 심한 신부전환자, 당뇨병으로 인한 표적장기손상이 있는 경우)에서는 LDL-C 70 mg/dL 미만을 치료목표로 권고하였다. 그 다음해인 2017년 미국의 American Association of Clinical Endocrinologist (AACE)에서는 extreme risk (극초고위험군)로 1) LDL-C가 70 mg/dL 미만이라도 불안전성 협심증을 포함한 동맥경화성 심혈관질환이 진행되는 경우, 2) 확실하게 임상적으로 심혈관질환이 있는 당뇨병 환자, 3) 심혈관질환이 있는 만성 신부전 3, 4기 환자, 4) 심혈관질환이 있는 가족성 고콜레스테롤혈증 환자, 5) 조기 동맥경화성 심혈관질환(남자 55세 미만, 여자 65세 미만)의 과거력이 있는 환자로 5가지 경우를 정의하고 LDL-C를 55 mg/dL 미만으로 치료할 것을 권고하였다. 이런 가이드라인에서 치료목표뿐 아니라 치료약제도 변화되었는데, 최근에 발표되었던 simvastatin/ezetimibe의 IMPROVE-IT 연구나 PCSK9 억제제의 많은 연구 결과들이 반영되어 이상지질혈증의 치료제로 스타틴 이외에 비스타틴 제제인 ezetimibe나 PCSK9 억제제가 스타틴으로 충분한 효과를 얻지 못하는 경우에 병합요법으로 사용할 수 있음을 권고하였다. 따라서 새롭게 출시되는 이상지질혈증의 치료제와 최근 보고된 많은 임상 연구 결과 및 해외 치료 가이드라

인을 바탕으로 국내에서도 2018년 제4판 이상지질혈증 치료 지침이 발표되었다.

국내 이상지질혈증 치료지침 제4판 요약

1. 이상지질혈증의 진단 기준

과거에는 총콜레스테롤 240 mg/dL 이상인 경우를 고콜레스테롤혈증으로 정의하였으나, 제4판에서는 제3판과 같이 LDL-C 160 mg/dL 이상이거나, 중성지방이 200 mg/dL 이상이거나 또는 HDL-C이 40 mg/dL 미만인 경우 중 한가지만 이상이 있어도 이상지질혈증으로 정의하였다. 이에 따라 국내 2014-2016 Korea National Health and Nutritional Examination Survey 역학자료를 분석하여 한국지질동맥경화학회에서 발표한 Dyslipidemia Factsheet 2018에 의하면 30세 이상 한국인의 40.5%, 남자는 47.9% 여자 34.3%가 이상지질혈증을 가지고 있다.

표1. 위험도 분류에 따른 LDL-C 및 non HDL-C 치료목표치

위험도	LDL 콜레스테롤(mg/dL)	Non-HDL 콜레스테롤(mg/dL)
초고위험군 관상동맥질환 죽상경화성 허혈뇌졸중 및 일과성 뇌허혈발작 말초동맥질환	<70	<100
고위험군 경동맥질환 ¹⁾ 복부동맥류 당뇨병 ²⁾	<100	<130
중등도 위험군 주요위험인자 ³⁾ 2개 이상	<130	<160
저위험군 주요위험인자 ³⁾ 1개 이하	<160	<190

1)유익한 경동맥 협착이 확인된 경우.

2)표적장기손상 혹은 심혈관질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 경우 환자에 따라서 목표치를 하향조정할 수 있다.

3)연령(남≥45세, 여≥55세), 관상동맥질환 조기발병 가족력, 고혈압, 흡연, 저HDL 콜레스테롤.

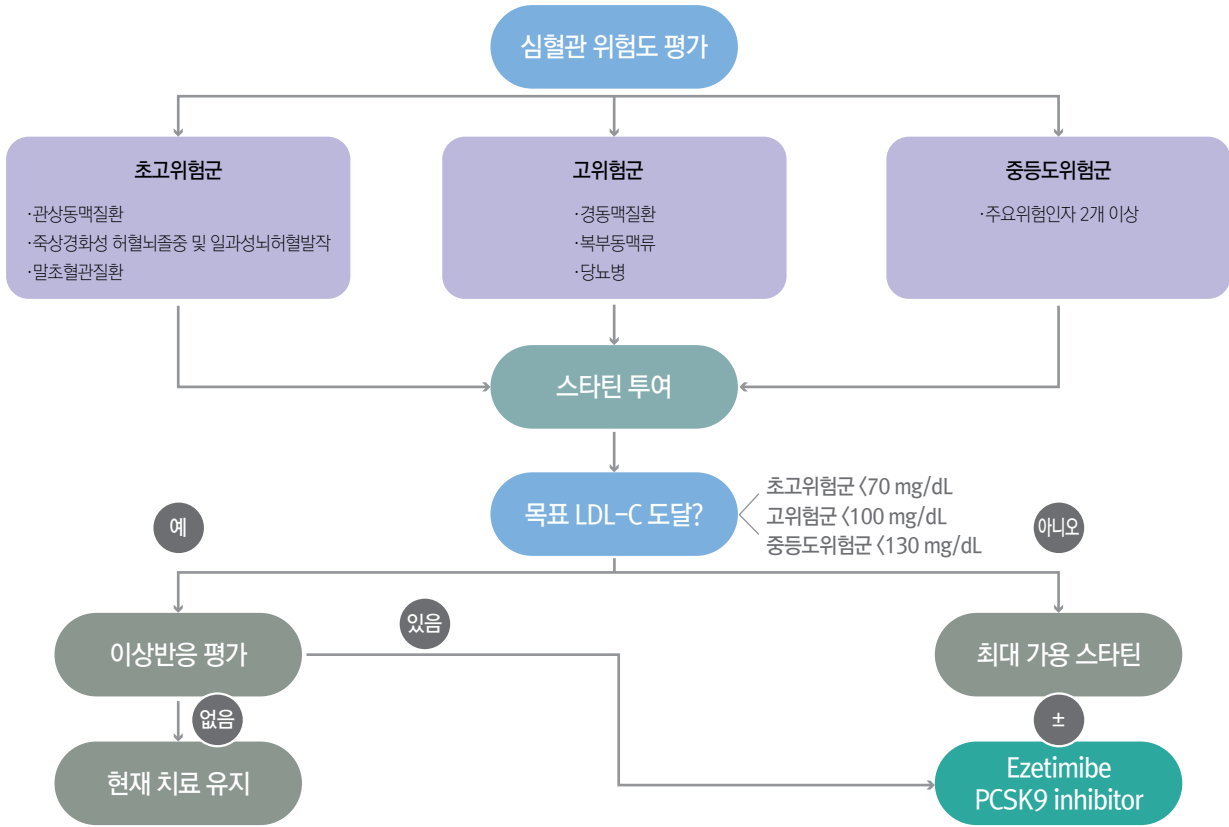


그림 1. 고콜레스테롤혈증의 약물 치료 전략

2. 심혈관질환의 위험도 및 LDL-C 농도에 따른 치료 기준

심혈관질환의 위험도를 초고위험군, 고위험군, 중등도위험군, 저위험군으로 나누고 각각 LDL-C 및 non HDL-C 치료 목표치를 제시하였다(표 1). 제3판과 달라진 점은 첫째, 50% 이상의 경동맥 협착이 확인된 경우를 고위험군으로 하였으나 실제 협착의 정도뿐만 아니라 경동맥 경화반의 성상도 중요하기 때문에 제4판에서는 앞으로 심혈관질환의 사건을 일으킬 것으로 예측되는 유의한 경동맥질환으로 수정하였다. 둘째로는 당뇨병을 단순히 고위험군으로만 배정하지 않고 표적 장기 손상 혹은 심혈관계질환의 주요 위험인자를 가지고 있는 당뇨병 환자는 위험도를 상향조정하였다. 그 외에 2017년도 AACE 가이드라인에서는 LDL-C 치료 목표치를 55 mg/dL 미만으로 낮추는 극초고위험군이 있었으나, 아직 국내에서는 충분한 전문가 합의가 필요하므로 4판 내용에는 포함

시키지 않았다.

3. 이상지질혈증의 약물 요법

이상지질혈증 치료의 일차목표는 LDL-C이며, 초고위험군이나 고위험군에서는 LDL-C 목표 기준에 도달할 수 있도록 스타틴 치료를 해야 한다. 또한 중등도 위험군이나 저위험군은 수주 또는 수개월간 생활요법에도 목표 LDL-C로 감소하지 못하면 스타틴을 사용해야 한다. 그리고 최대 가용 용량의 스타틴을 투여해도 LDL-C 목표 수치에 도달하지 못하면 ezetimibe나 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할 수 있다(그림 1). 제3판과 달라진 점이라면 첫째, 니코틴산은 여러 대규모 임상 연구에서 심혈관질환의 예방에 대한 이득을 증명하지 못했고 오히려 안면홍조나 당대사 이상의 부작용이 심했으며, 실제 국내 사용 가능한 약제도 없어서 삭제하였다. 둘

째, 스타틴 사용에도 LDL-C 목표에 도달하지 못하는 경우는 ezetimibe의 병합요법을 먼저 권고하였다. 셋째, 새로 출시된 PCSK9 억제제의 작용 기전, 효과 및 부작용에 대한 내용을 추가하였고, 초고위험군의 경우 최대 가용 용량의 스타틴 투여에 ezetimibe를 병용한 후에도 LDL-C 목표에 도달하지 못하면 PCSK9 억제제를 병용하여 사용할수 있음을 권고하였다. 넷째, 초고위험군에 급성심근경색증 환자뿐만 아니라 관상동맥중재술을 받은 환자도 추가시켜서 이런 경우는 LDL-C이 70 mg/dL 미만이라도 스타틴 치료를 시작할 수 있음을 권고하였다.

이상지질혈증 치료의 이차목표는 non HDL-C이며, LDL-C 목표에 30 mg/dL을 더한 수치이다. Non HDL-C는 총콜레스테롤에서 HDL-C를 뺀 값으로 중성지방이 많은 VLDL이나 IDL이 포함된 값이며 LDL-C보다 심혈관질환의 위험을 보다 더 잘 예측함이 알려져 있다. 당뇨병이나 대사증후군 환자는 인슐린 저항성이 증가되어 중성지방이 높으며, 작고 밀도가 높은 small dense LDL-C의 입자개수가 더 많아 동맥경화증의 위험이 더 높다. FIELD (fenofibrate intervention and event lowering of diabetes) 연구나 ACCORD-Lipid (action to control cardiovascular risk in diabetes-lipid) 연구의 하위분석에서 중성지방이 204 mg/dL 이상, HDL-C 34 mg/dL 이하인 경우는 fibrate 투여로 심혈관 사건의 빈도가 감소함이 보고되었다. 따라서 생활습관 교정과 스타틴 사용-후에도 중성지방이 200 mg/dL 이상이라면 중성지방을 저하시키기 위한 약물 치료(fibrate 또는 오메가-3 지방산)를 고려해볼 수 있다.

고중성지방혈증의 치료는 중성지방의 농도에 따라 약제 치료지침이 구분된다. 중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우 급성췌장염의 예방을 위해 즉각적인 fibrate 나 오메가-3 지방산과 생활습관 개선이 중요하다. 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우는 LDL-C 목표 달성 후에 중성지방이 200 mg/dL 이상이고 심혈관질환의 위험인자가 있거나, non HDL-C가 목표치 이상이면 중성지방을 저하시키기 위한 약물 치료를 고려할 수 있다.

결론

심혈관질환의 일차 또는 이차 예방을 위해 이상지질혈증의 진단과 적극적인 치료가 중요해짐에 따라 이상지질혈증의 기준, 심혈관질환의 위험도에 따른 치료 기준, 스타틴을 포함한 ezetimibe와 PCSK9 억제제의 치료 가이드라인이 포함된 제4판 이상지질혈증의 치료지침이 도움이 되기를 기대한다. 향후 국내 치료지침의 개발을 위해 한국인 대상 심혈관질환의 위험도 평가 도구 개발과 검증에 대한 연구 및 한국인 대상 심혈관질환의 생체표지자 발굴에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참고 문헌

1. 2018 이상지질혈증 치료지침 제4판, 한국지질동맥경화학회 진료지침위원회 2018
2. 2015 이상지질혈증 치료지침 제3판, *J Lipid Atheroscler* 2015;4:61-2.
3. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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.
4. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
5. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE - EXECUTIVE SUMMARY (Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>). *Endocr Pract* 2017;23:479-97.
6. American Diabetes Association. 9. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S86-S104.



TOPIC 2. 잘 조절되지 않는 LDL 콜레스테롤의 관리

이 상 학 | 연세의대 심장내과

서론

스타틴은 심혈관질환 예방에 대한 현대 약물요법의 근간이다. 하지만 일부 환자에서 이상지질혈증이 기대했던 만큼 조절되지 않는 경우가 있는데, 여기서는 그 원인과 대처 방법에 대해 알아본다.

스타틴 저항성(resistance), 이차성 원인, 대처

흔히 쓰이는 용어는 아니나, 스타틴 복용자 중 콜레스테롤 강하 효과가 충분치 않으며 LDL-C 목표치에 도달하지 못할 때 스타틴 저항성이 있다고 한다. 실제 상황에서 스타틴 저항성의 제일 흔한 원인은 환자의 약물 순응도나 약물 지속도가

낮은 것이 스타틴 저항성 사례 중 상당수로 추정된다. 스타틴 저항성은 HMGCR을 포함한 몇 가지 유전자 다형성의 영향이 보고되었지만, 스타틴 치료 시작 전에 약물유전학 검사의 필요성에 대해서는 증거가 충분치 않다. 한편 체내 염증이 있는 상태도 스타틴에 대한 반응을 둔화시킬 수 있다.

고콜레스테롤혈증의 이차성 원인은 약제로 잘 치료되지 않을 때와 처음 고콜레스테롤혈증으로 진단할 때를 모두 고려한다. 대표적인 이차성 원인에는 1. 포화지방산이나 트랜스지방산 과다 섭취, 2. 이노제, 싸이클로스포린, 글루코코티코이드, 아미오다론 같은 약제, 3. 담관폐쇄나 신증후군 같은 기저질환, 4. 갑상선기능저하증, 비만, 임신 등이 대표적으로 거론된다.

표 1. Lifestyle recommendation

Diet
Intake of vegetables, fruits, whole grains Low-fat dairy products Limits sweets, red meats
Fish, especially oily fish, ≥2/week
Plant stanols/sterols, soluble fiber
<7% calories from saturated fat <200 (or 300) mg cholesterol Reduce transfat
Physical activity
Weight reduction Increase physical activity, 3-4/week, 40 minutes Moderate to vigorous intensity

치료가 잘 되지 않을 경우 생활 습관 교정과 함께 약물 순응도를 높이는 것이 좋다. 2013년 미국심장협회 지침에서 지질 치료목표가 달성되지 못할 경우 여러 권고사항을 제시하였는데, 여기에 이 두 가지가 권고되고 있다. 또한 내약 가능 최고 용량 스타틴에도 충분한 지질 조절이 안될 경우 또는 스타틴 과민성이 있는 경우, 임상적인 이득이 큰 경우에 한하여 비스타틴 사용을 권고하였다. 이상지질혈증에 대한 2016년 유럽심장학회 지침을 보면 생활 습관 교정에는 금연, 식사 치료, 운동이 포함되는데, 몇몇 요령을 예로 들면 1. 공식적 프로그램을 이용하는 것이 효과적이며, 2. 당뇨병, 고혈압, 고지혈증 개별 위험인자를 여러 의사가 관리하는 것 보다는 의사 한 사람이 통합적으로 관리하고, 필요하면 가족 중심으로 접근할 수도 있다. 약물 순응도가 낮은 이유에는 의학적 이유 외의 이유도 포함되고 상당히 복잡할 수 있는데, 이를 증진하는 방법으로는 의사소통 기법 개선, 지시사항 간결화 등이 있다. 고정용량 복합제(fixed-dose combination)가 순응도를 높인다는 보고도 있다. 식사 내용에 문제가 있는 경우 미국 지침에 따르면 다음과 같은 권고사항이 있다: 야채, 과일, 전곡, 저지방 유제품 섭취가 권장되며, 사탕과 적색 육류는 제한하도록 한다. 또한 포화지방산은 총 칼로리의 7% 미만, 콜

레스테롤은 200-300 mg 미만으로 제한하며, 트랜스지방 감량도 권고된다(표 1).

스타틴 과민증(intolerance)

근육병증이나 간효소 수치 상승 등 부작용 때문에 스타틴을 전혀 또는 필요한 용량만큼 복용할 수 없을 때를 과민증이라고 한다. 임상적으로 스타틴 과민증 때문에 이상지질혈증(혹은 고콜레스테롤혈증) 조절을 충분히 못하게 되는 경우도 생길 수 있는데, 심혈관 고위험군일 경우 치료 계획에 차질이 생길 수 있다. 스타틴 관련 근육병증은 증상이 없는 것부터 횡문근 용해증까지 그 정도가 다양하다. 근육병증 정도는 개인차의 영향도 있으나, 스타틴 용량, 병용 약물 등 다른 조건의 영향도 받는다.

가족성 고콜레스테롤혈증 (familial hypercholesterolemia, FH)

잘 조절되지 않는 고콜레스테롤혈증 중 중요한 원인 중 하나는 FH일 것이다. 이형접합 FH (heterozygous familial hypercholesterolemia, heFH)의 경우 구미의 조사에서 인

표 2. 가족성 고콜레스테롤혈증 환자 진단과 치료에 대한 권고사항

내용	권고수준	근거수준
55세 미만 남자 혹은 60세 미만 여자에서 관상동맥질환이 있을 때, 조기심혈관질환 혹은 황색종의 가족력이 있거나, 환자에 심한 고콜레스테롤혈증(16세 이상에서 LDL-C >190 mg/dL, 16세 미만에서 LDL-C >150 mg/dL)이 있으면 FH를 의심해야 한다.	I	C
진단은 임상 기준으로 할 것이 권고되며, 사용이 가능하면 유전자 검사를 한다	I	C
FH 환자가 진단되면 가족에 대한 cascade screening이 권고된다.	I	C
고강도 스타틴으로 치료해야 하며, 흔히 에제티미브를 병합한다.	I	C
LDL-C 치료 목표치는 100 mg/dL 미만이며, 심혈관질환이 있는 경우 <70 mg/dL로 한다. 목표치 도달이 안될 경우 약제를 적절히 병합하여 LDL-C를 최대한 낮춰야 한다.	IIa	C
FH에서 PCSK9 항체는 심혈관질환이 있는 환자, 또는 관상동맥질환 초고위험군에 합당한 인자가 있는 경우, 또는 스타틴 불내성이 있는 경우 고려할 수 있다.	IIa	C
소아에서 동형접합 FH가 의심될 경우 5세부터 검사가 권고된다.	I	C
FH가 있는 소아는 적절한 식사 교육이 필요하며, 8-10세부터 스타틴 치료를 시작한다. 10세 이후 치료 목표치는 LDL-C <135 mg이다.	IIa	C

표 3. 이형접합 FH 진단을 위한 Simon Broome 기준

Definite heFH	아래 기준 중 최소 한가지를 만족할 때 1) *콜레스테롤 기준에 맞으면서 본인이나 **일, 이단계 친척에게 건의 황색종이 있는 경우 2) LDL 수용체 돌연변이, familial defective apoB-100, PCSK9에 대한 DNA 기반 증거가 있는 경우
Possible heFH	*콜레스테롤 기준을 만족하고 아래 기준 중 최소 한가지를 만족할 때 1) 심근경색의 가족력: 이단계 친척 중 50세 미만, 일단계 친척 중 60세 미만 2) 고콜레스테롤혈증 가족력: 일, 이단계 16세 이상 친척 중 총콜레스테롤 >290 mg/dL 혹은 16세 미만의 자녀, 형제, 자매 중 총콜레스테롤 >260 mg/dL

* 콜레스테롤 기준: (16세 미만) 총콜레스테롤 >260 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >155 mg/dL (16세 이상) 총콜레스테롤 >290 mg/dL 혹은 LDL 콜레스테롤 >190 mg/dL

** 일단계 친척: 부모, 형제, 자녀/ 이단계 친척: 조부모, 부모의 형제

구 500명 당 한 명의 빈도로 알려져 있다. 제일 흔한 원인 유전자는 LDLR 유전자이며, 평생 높은 LDL-C에 노출되기 때문에 심혈관 위험도가 뚜렷하게 높다. 해당 환자를 일찍 적절하게 진단하고 혈관 합병증을 예방하는 것이 매우 중요하다.

55세 미만 남자 혹은 60세 미만 여자에서 조기 관상동맥질환이나 FH의 가족력이 있을 때 가족성 고콜레스테롤혈증을 의심할 수 있다(표 2).

물론 이차성 고콜레스테롤혈증 원인이 없는지 확인해야 한다. 진단은 임상 기준 혹은 DNA 돌연변이에 기반하는데, 임상 기준으로는 Simon Broome 기준, Dutch 기준, MEDPED 기준 등이 있다(표 3). 이형접합 FH 가족에 대해서는 연쇄 검진을 하는 것이 좋다.

이형접합 FH의 관리는 생활 습관 교정, 지질강하제, 죽상경화성 심혈관질환(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)에 대한 검사를 포함한다. 생활 습관 교정은 위에 언급된 내용과 거의 같다. 치료의 첫 목표는 스타틴을 이용해 LDL-C를 50% 이상 낮추는 것이고, 이후에는 LDL-C <100 mg/dL (혈관질환 혹은 주요 위험인자가 없는 경우) 혹은 <70 mg/dL (혈관질환 혹은 주요 위험인자가 있는 경우)이 목표이다. 일차 약제는 스타틴을 사용하며, 내약 가능 최대 용량을 이용해 LDL-C 목표치 도달을 시도하며, 도달되지 않을 경우 ezetimibe를 추가한다. 상당수 환자들이 이 두 가지로 목표치에 도달하지 못할 수 있는데, 이 때 담즙산 수지 혹은 PCSK9 억제제를 추가할 수 있다.

PCSK9 억제제

위에 언급되었듯이, 최근 지침들에서 FH를 포함하여 잘 조절되지 않는 고지혈증 환자에서 PCSK9 억제제를 사용할 수 있다는 조항이 추가되고 있다. PCSK9 억제제인 evolocumab과 alirocumab은 최근 outcome 연구들에서 심혈관 위험도에 대한 임상적 이득이 증명되었으며, 2018년 미국심장협회의 콜레스테롤 치료지침에 관련 조항이 삽입되었다. 대표적인 조항은 초고위험에 해당하는 ASCVD 환자에서 내약 가능 최고용량 스타틴과 에제티미브를 사용해도 LDL-C ≥ 70 mg/dL인 경우 PCSK9 억제제를 추가하는 것이 적절하다. 이때 초고위험에 해당하는 ASCVD 환자는 여러 번의 주요 ASCVD 사건 혹은 한번의 주요 ASCVD 사건에 여러 개의 고위험 조건이 동반된 경우를 포함한다.

결론

잘 조절되지 않는 이상지질혈증 환자에는 스타틴 저항성, 이차성 원인, 낮은 순응도, FH 등 여러 가능성을 고려할 필요가 있다. 초기 대처 방법에는 생활 습관 교정과 순응도 개선이 중요하며, 이후 내약 가능한 최고용량 스타틴과 에제티미브에도 충분한 지질조절이 안되는 고위험군 환자에서 PCSK9 억제제가 새로운 약제로 주목되고 있다.

참고 문헌

1. Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:1057-66.
2. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 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.
3. Catapano AL, Graham I, De Backer G, *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
4. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD, *et al.* The agenda for familial hypercholesterolemia: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2015;132:2167-92.
5. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK, *et al.* 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017;0:1-13.
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;S0735-1097(18)39033-8.



TOPIC 3. Non LDL 콜레스테롤 관리의 효과

김 상 현 | 서울의대 순환기내과

서론

Non LDL 콜레스테롤(non LDL-C) 용어를 정의해보면, 혈중 킬로마이크론, VLDL, IDL, HDL 지단백의 콜레스테롤이라 할 수 있으며, 이는 non HDL-C 및 HDL-C에서 LDL-C를 제외한 것이다. LDL-C가 죽상경화 예방과 치료의 제 1 목표인 것은 두말할 나위가 없다. 또한 LDL-C 조절 이후에도 추가적인 위험인자, 특히 중성지방을 많이 포함한 non LDL 및 non HDL-C, 즉 중성지방이 풍부하게 함유된 지단백(triglyceride-rich lipoprotein, TRL) 콜레스테롤 관리를 고려할 필요가 있다.

최근에 발표된 ASCEND, VITAL 그리고 REDUCE-IT 연구결과를 보면, non LDL-C에 대한 추가적인 연구와 관리의 중요성을 더욱 고려할 필요가 있다. 중성지방혈증이 있는 죽상경화성 혈관질환자 또는 추가 위험인자를 동반한 당뇨병 고위험군 대상자들이 오메가-3 지방산의 일종인 EPA (icosapent ethyl)를 고용량, 즉 하루 4 g씩 경구 복용하여 대조군과의 차이를 분석한 REDUCE-IT 연구 결과, 주요 심혈관질환 발생이 25%, 심혈관 사망이 20% 유의하게 감소하였다. 하지만 과거에 EPA와 DHA가 복합된 오메가-3 지방산을 심근경색 환자들에게 투여한 연구들 중에 GISSI-PREVENTIONE 연구, JELIS 연구 이외의 다른 연구들은 유의한 예후개선효과를 증명하지 못하였기에, 종합적이고 균형잡힌 해석이 필요하다. 한편 HDL-C의 경우, CETP 억제제인 anacetrapib을 투여한 HPS3-REVEAL 연구에서 주요 심혈관사건 발생이 유의하게 감소하였으나(9% 감소), HDL-C 중

가로 인한 효과보다는 non HDL-C 감소 효과로 해석하는 내용들이 발표되었다. 여러 연구 결과들을 통해 혈중 HDL-C의 예후 및 관리지표로서의 유용성에 의문이 제기되었고 결국 HDL-C의 기능 저하 혹은 기능 유지가 죽상경화성 혈관질환 발생에 더 중요한 지표라고 알려졌다. 진료지침에서 HDL-C 관리에 대해 운동 이외에는 뚜렷하게 권유할 만한 내용이 없다. 2018년 미국심장학회 콜레스테롤 진료지침은 2013년 진료지침과 달리 고중성지방혈증의 관리에 대하여 자세하게 기술하고 있다.

여기에서는 죽상경화성 혈관질환, 특히 관상동맥이나 뇌동맥 질병 예방과 치료, 심혈관질환 사망 감소를 위해 non LDL-C, 특히 중성지방 관리를 어떻게 해야 할지에 대해 서술해보고자 한다.

고중성지방혈증; 위험인자로서의 의의

중성지방이 죽상경화증성 혈관질환, 특히 관상동맥질환을 유발하는 위험도가 LDL-C에 비해 강력하지는 않으나, 유의하게 동맥경화 발생의 독립적 위험인자로 작용한다는 역학 연구와 메타분석 연구 결과들이 이미 발표된 바 있다.

유럽과 북아메리카에서 수행된 대표적인 코호트 연구인 EPIC-Norfolk, Reykjavik 연구에서 중성지방은 관상동맥질환 발생 위험도 1.6 정도의 상대위험도를 보였고, 아시아에서 수행된 APCSC 연구에서도 비슷한 결과를 보였다.

68개 연구의 302,430명의 자료를 모아서 분석한 ERFC 연구에서 중성지방은 허혈성 뇌경색과 관상동맥질환의 유의한

위험인자였으나 주요 위험인자들과 HDL-C를 보정한 분석에서는 상대적 위험도가 현저히 감소하였다. 이에 대신 지표로 사용한 non HDL-C는 뇌경색, 관상동맥질환 발생 예측에 우수한 지표로 작용하였다.

ACCORD-LIPID 연구는 당뇨병 환자에서 스타틴 단독치료와 스타틴과 fenofibrate 병용치료의 효과를 비교하였다. Fenofibrate 병용 투여 군에서 주요 심혈관질환(비치명적 심근경색증, 비치명적 뇌졸중, 심혈관질환 사망)의 연 발생률(annual rate)은 2.2%, 위약 군에서는 2.4%로 별다른 차이가 없었으며, fenofibrate 병용 투여군의 모든 원인에 의한 사망 연 발생률은 1.5%, 위약군은 1.6%로, 두 군간에 심혈관질환 발생에는 차이가 없었다. 하지만 하위군 분석에서 중성지방 수치가 204 mg/dL 이상이면 HDL-C 수치가 34 mg/dL 이하였던 환자는 fenofibrate 병용 투여군에서 심혈관질환 발생률이 12.4%로 위약군의 17.3%보다 31% 감소한 유의한 효과를 보였다. 중성지방이 높고 HDL-C가 낮은 당뇨병 환자를 대상으로 치료하는 것이 기존 연구 대상자들보다 유의한 효과를 보일 수 있다는 주장이 제기되었다.

REDUCE-IT 연구는 고중성지방혈증이 있는 죽상경화성 혈관질환자 또는 추가 위험인자를 동반한 당뇨병 고위험군 대상자들이 오메가-3 지방산의 일종인 EPA (icosapent ethyl)를 고용량, 즉 하루 4 g씩 경구 복용하여 대조군과의 차이를 분석하였다. REDUCE-IT 연구 결과, 주요 심혈관질환 발생이 25%, 심혈관사망이 20% 유의하게 감소하였음이 발표되어, 중성지방 관리에 더욱 관심을 불러일으키고 있다. 하지만 추적관찰기간의 중성지방 수치가 예후와 연관성을 보이지 않았기에 중성지방 수치만으로 추적관리하는 것은 적절하지 않고, 중성지방이 풍부하게 함유된 지단백들의 콜레스테롤을 고려하는 것이 적절하다고 할 수 있다.

ASCEND 연구나 VITAL 연구에서는 오메가-3 지방산 1 g 투여가 일차 연구지표인 주요 심혈관사건 발생을 유의하게 감소시키지 못했다. 다만, VITAL 연구에서 심근경색 발생을 28% 감소시켰고 경피적 관상동맥 재개통술을 22% 유의하게 감소시켰으며 특히 생선 섭취가 적은 환자에서 유의하게 더 좋은 효과를 보였으나, 이차 연구 지표들 중의 하나이고 하위군 분석 결과라는 문제가 있다.

하지만 과거에 EPA와 DHA가 복합된 오메가-3 지방산을 심근경색 환자들에게 투여한 연구들 중 GISSI-PREVENTION 연구, JELIS 연구 이외의 Alpha-omega 연구 등 다른 연구들은 유의한 예후 개선 효과를 증명하지 못하였다. 이는 오메가-3 지방산이라 할지라도 EPA가 DHA보다 세포막 안정효과가 우수하다는 주장과, 1 g이 아닌 4 g 고용량 투여가 중요하다는 주장들이 제기된 배경이기도 하다.

위 연구들이 모두 중성지방의 수치 감소와 예후 개선과의 연관성을 보이지 않았기에, 중성지방을 추적관리 표지자로 이용하는 것은 문제가 있다. 따라서 중성지방이 자체적으로 죽상경화를 유발하는 것보다는 다른 지질단백의 구성과 대사에 영향을 미치는 효과를 통해 작용하므로, 죽상경화 발생 위험도의 중요한 표지자로 인식되는 것이 바람직하다. 또한 LDL-C 수치를 목표치 미만으로 조절한 후에는 비만, 인슐린 저항성 등 여러 위험인자를 개선하여 다른 지표들을 중심으로 조절하는 것이 심혈관질환의 예방에 중요한 요소이다.

고중성지방혈증의 역학

우리나라의 국민건강영양조사 2015-2016년 결과를 보면, 만 30세 이상의 성인에서 고중성지방혈증 유병률은 전체 16.8%, 남자 23.9%, 여자 10.4%로 남자가 더 높았다. 고중성지방혈증 유병률(만 30세 이상, 표준화, 공복 12시간 기준)은 2005년 이후 계속 약 17% 근처의 수준을 유지하고 있다. 연령별로는 40-49세 남자의 유병률이 30.0%로 높았으며, 30대와 50대의 경우 24.5% 및 24.6%를 보였다. 여성의 경우, 40대의 경우 8.9%이나 갱년기 이후에 유병률이 상승하여 50대는 13.2% 유병률을 보였다.

혈청 중성지방을 증가시키는 경우로는, 비만, 과체중, 육체적 활동 부족, 과도한 흡연, 과도한 음주, 고탄수화물 식이(전체 칼로리의 60% 초과), 만성 질환(제2형 당뇨병, 만성 신부전, 신증후군), 약제(corticosteroid, estrogen, retinoids, high doses of beta-adrenergic blockers), 그리고 유전적인 소인(가족성 복합 고지혈증, 가족성 고중성지방혈증, 가족성 이상베타지단백혈증) 등 대단히 광범위한 경우들이 포함되어 이차적으로 나타날 수 있다. 이러한 각각의 경우들에 따른 원인 제거를 통해 고중성지방혈증을 조절하는 것이 좋으며, 특

히 과도한 탄수화물 섭취를 삼가는 식사조절과 운동 등 건강한 생활습관 개선을 통해 비만이나 인슐린 저항성 개선과 함께 고중성지방혈증 개선 효과를 쉽게 얻는 것이 바람직하다.

죽상동맥경화에서 고중성지방혈증의 역할

중성지방이 죽상경화에 영향을 미치는 기전으로는 small dense LDL, apo B, apo B48, apo CIII, HDL-C에 대한 영향 등이 있다.

1. Small dense LDL

중성지방이 죽상경화에 영향을 미치는 기전 중의 첫 번째는 small dense LDL과 관련된다. 혈중 중성지방의 증가는 small dense LDL의 생성을 촉진한다.

Small dense LDL은 간세포 LDL 수용체와의 친화력이 약하여 간을 통한 제거가 원활하게 이루어지지 않아 혈중에 오래 존재하면서, 산화되기가 쉽다. 또한 혈관 내막 투과성이 높으며 혈관벽내 내막하 결체조직에 침착이 용이하여 죽상경화증의 발생과 진행을 촉진한다. 이런 기전으로 관상동맥질환의 발생과 진행에 큰 영향을 미친다고 밝혀져 있다.

당뇨병 환자를 대상으로 실시한 DAIS (Diabetics Atherosclerosis Intervention Study) 연구 결과 LDL-C 수치가 낮은 군에서도 small dense LDL이 많을수록 관상동맥의 협착이 심하게 진행 할 위험도가 증가하였다.

2. Apo B100, apo B48, apo CIII and triglyceride-rich lipoprotein

두번째 기전은 apo B, apo B48, apo CIII 와의 연관성으로 설명할 수 있다. Quebec Cardiovascular Study에서는 7년 추적연구 결과 apo B 수치와 LDL-C 입자 크기를 모두 감안하면 관상동맥질환 위험도를 좀 더 정확하게 예측할 수 있음을 보였고, 13년에 걸친 장기 추적 결과에서도 LDL-C 수치가 높으면서 apo B도 높은 경우에 허혈성 심질환의 상대위험도가 증가하는 것으로 나타났다. 또한 INTERHEART 연구에 의하면 apo B/apo A1 비율이 관상동맥질환 위험도를 가장 잘 나타내는 것으로 나타났다. Apo B와 중성지방의

연관성에 대한 연구 중의 하나인 ACCESS 연구는, 각 지질 수치들이 apo B에 어떤 영향을 미치는가를 규명하였다. 특히 관상동맥질환 위험성이 높거나 중성지방 수치가 높은 경우에 apo B와 non HDL-C의 연관성이 더욱 더 높다는 것을 보고하였다. 최근에는 식후 증가하는 triglyceride-rich lipoprotein (TRL), 연구 결과 CMR (chylomicron-remnant lipoprotein)에 포함된 apo B48과 VLDL, LDL-C에 포함된 apo B100이 죽상경화에 중요한 요소로 작용한다고 알려져 있어, 중성지방의 역할이 매개됨을 알 수 있다. 이외에도 apo CIII는 중성지방 대사에 관여하면서 고중성지방혈증과 관련된 죽상경화 발생을 촉진하는 역할을 한다고 알려져 있다.

3. CETP와 HDL-C

세번째 기전으로는 HDL-C에 대한 중성지방의 영향을 생각할 수 있다. 중성지방이 증가하면 HDL-C가 낮아진다. HDL-C가 40 mg/dL 미만으로 낮은 원인 중의 하나로 높은 중성지방 수치를 들 수 있다.

말초혈액이나 지방조직에 있는 콜레스테롤이 다시 간으로 재회수되는 콜레스테롤 역수송 과정은 HDL-C를 매개로 이루어진다. 중성지방이 높으면 VLDL 생성이 증가하고 CETP의 기능이 활성화되어 HDL-C 내의 콜레스테롤 에스테르가 VLDL로 전달된다. 그리고 VLDL의 중성지방이 HDL-C로 전달되어 지방분해효소의 가수분해 작용을 받아 HDL-C 입자가 작아져서 간세포에 포획되거나 신장으로 배설되어 혈중 HDL-C가 감소하게 된다.

또한 중성지방이 증가하는 인슐린 저항성 등의 환경에서는 HDL-C의 기능이 저하되어 있다는 것을 감안하면, 이러한 환경 자체가 죽상경화 호발의 배경임을 알 수 있다.

고중성지방혈증의 관리

1. 고중성지방혈증의 치료 관리 표지자

임상 진료에서 중성지방의 조절에 따른 심혈관질환에 대한 영향을 판정하는 데 유용한 표지자로 여러 가지가 거론되고 있는데, 그 중에서 LDL 입자 크기는 임상에서 쉽게 측정하

기 어려우며, 그 대신에 non HDL-C과 TG/HDL 비율이 유용하다고 알려져 있다.

증가된 혈청 중성지방이 관상동맥질환의 위험인자라는 사실은 중성지방이 풍부한 지단백의 일부가 동맥경화 유발 과정에 중요한 역할을 한다는 것을 의미하며, 부분적으로 대사된 초저밀도지단백 콜레스테롤인 잔여 지단백(remnant lipoprotein) 등이 바로 주원인이 된다. 임상 진료에서는 초저밀도지단백 콜레스테롤이 잔여 지단백을 예측하는 지표가 될 수 있으며, 비고밀도지단백 콜레스테롤(non HDL-C = LDL-C + VLDL-C = total cholesterol - HDL-C)을 고중성지방혈증 환자들에서의 유용한 치료 지표로 사용한다. 초저밀도지단백 콜레스테롤의 정상 혈청치가 ≤ 30 mg/dL이기 때문에, non HDL-C의 치료목표치는 LDL-C의 치료목표치에 30 mg/dL을 더한 것이 된다(표 1).

2018 미국진료지침은 중성지방 수치가 175 mg/dL 이상이면 고중성지방혈증으로 관리할 것을 권유하고 있고 non HDL-C에 대한 언급은 없다. 또한 고위험군의 분류도 심혈관질환 발생 10년 위험도 7.5% 이상을 기준으로 제시하였으며, 약물 치료가 필요한 경우 스타틴을 주로 권유하고, 취약 위험의 경우에만 오메가-3 지방산 및 fibrate를 고려하도록 하고 있어서 한국이나 유럽 진료지침과는 차이가 있다. 하지만 중성지방 관리에 대해 별다른 내용을 제시하지 않은 2013년 미국진료지침에 비해 많은 관심을 표명한 새로운 진료지침이다(표 2).

두번째 표지자는 LDL 입자 크기로서, 중성지방이 증가함에 따라 LDL의 입자크기는 작아지고 HDL이 증가할수록 LDL 입자 크기는 커진다. 하지만 이는 임상적으로 쉽게 검사

하기 어렵기에 TG/HDL 비율을 이용하면 도움이 된다. TG/HDL 비율이 커질수록 small dense LDL의 비율이 증가하고 관상동맥질환의 발생 위험도가 증가하는데, 4.0 이상일 경우 small dense LDL이 많은 phenotype B의 가능성이 80%에 이른다.

2. 고중성지방혈증의 치료

LDL-C는 죽상경화의 직접적인 발생, 진행에 관여하는 중요한 인자이고, HDL-C는 죽상경화를 예방하는 좋은 인자이다. 또한 중성지방은 이러한 LDL-C, HDL-C에 영향을 미치는 조절인자로서 죽상경화에 간접적으로 영향을 미치므로, 세 가지 지질수치에 모두 관심을 갖고, 총체적으로 조절하는 노력을 기울이는 것이 필요하다.

LDL-C 수치가 낮음에도 불구하고 중성지방의 수치가 높으면 small dense LDL이 증가하여 관상동맥질환을 일으킬 수 있기에 LDL-C 수치를 목표치 미만으로 조절한 후에는 비만, 인슐린 저항성 등 여러 위험인자를 개선하여 중성지방을 조절하는 것이 중요하며 non HDL-C를 유효한 지표로 이용하는 것이 좋다.

즉, 죽상경화증의 원인을 고려할 때, 단순히 중성지방 수치만을 고려할 것이 아니라 식사조절과 운동 등 건강한 생활습관 개선을 통해 비만이나 인슐린 저항성 개선과 함께 고중성지방혈증을 개선하는 것이 바람직하다.

고중성지방혈증의 일차적인 치료목표는 LDL-C이며, LDL-C 치료목표가 달성된 후에는 대사증후군이 동반되어 있는 경우 체중의 감량과 규칙적인 운동, 식사 조절을 시행하고, 중성지방을 상승시키는 이차적인 원인을 제거해야 한다.

표 1. 위험군별 저밀도지단백 및 non HDL-C 목표치

위험군 분류	LDL-C Goal (mg/dL)	non HDL-C Goal (mg/dL)
초고위험군	<70	<100
고위험군	<100	<130
중등도위험군	<130	<160
저위험군	<160	<190

표 2. 고중성지방혈증의 관리

COR	LOE	Recommendations
I	B-NR	1. In adults 20 years of age or older with moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 175-499 mg/dL [1.9 to 5.6 mmol/L]), clinicians should address and treat lifestyle factors (obesity and metabolic syndrome), secondary factors (diabetes mellitus, chronic liver or kidney disease and/or nephrotic syndrome, hypothyroidism), and medications that increase triglycerides.
IIa	B-R	2. In adults 40 to 75 years of age with moderate of severe hypertriglyceridemia and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to reevaluate ASCVD risk after lifestyle and secondary factors are addressed and to consider a persistently elevated triglyceride level as a factor favoring initiation of intensification of statin therapy
IIa	B-R	3. In adults 40 to 75 years of age with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]) and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to address reversible causes of high triglyceride and to initiate statin therapy.
IIa	B-NR	4. In adults with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.7 mmol/L]), and especially fasting triglycerides $\geq 1,000$ mg/dL [11.3 mmol/L]), it is reasonable to identify and address other causes of hypertriglyceridemia, and if triglycerides are persistently elevated or increasing, to further reduce triglycerides by implementation of a very low-fat diet, avoidance of refined carbohydrates and alcohol, consumption of omega-3 fatty acids, and, if necessary to prevent acute pancreatitis, fibrate therapy.

이를 통해서 고중성지방혈증을 조절하는데, non HDL-C를 치료목표로 하여 치료하는 것이 좋다.

고중성지방혈증의 치료는 그 원인과 심한 정도에 따라 원칙을 정하게 된다. 중성지방이 150-199 mg/dL인 경우에는 체중감량과 운동, 식사 및 음주 조절을 주요 치료방법으로 강조한다. 중성지방이 200-499 mg/dL인 경우에는 non HDL-C를 치료목표로 하여, 체중 감량과 운동 이외에도 고위험군에서는 약물치료를 고려하게 된다. 2018 미국심장학회 진료지침에서는 중성지방이 175-499 mg/dL인 경우에는 생활습관 개선과 이차적인 고중성지방혈증 상승 원인 제거를 권유하고, 심혈관질환 발생 10년 위험도가 7.5% 이상이면 스타틴 약물 치료를 시작하거나 기존 스타틴 용량을 증량하도록 권유하고 있다.

첫째로 LDL-C와 고중성지방혈증이 모두 높다면 스타틴

을 투여하거나 용량을 증가시키는 치료가 가장 적절하다. 둘째로 중성지방이 높다면 스타틴 치료를 일차적으로 시행하고 이후에도 중성지방이 낮아지지 않으면 LDL-C를 낮추는 EPA 등의 오메가-3 지방산, fenofibrate 약물치료를 통해 non HDL-C를 낮추는 것을 고려할 수 있다.

중성지방이 500 mg/dL 이상인 경우의 초기 치료의 목표는 중성지방을 낮춤으로써 급성 췌장염을 예방하는 것이다. 초저지방 식이(열량 섭취의 15% 이하), 체중 감량, 육체적 활동 증가, fibrate, 오메가-3 지방산 등 중성지방 강하 약제 투여 등을 통해 이루어지며, 500 mg/dL 이하로 낮아진 후에는 동시에 LDL-C 강하에 중점을 둔다.

결론

LDL-C 조절 이후에는 추가적인 위험인자, 특히 중성지방을 많이 포함한 non LDL-C, 즉 중성지방이 풍부하게 함유된 지단백 콜레스테롤 관리를 고려할 필요가 있다. 중성지방은 인슐린 저항성, 비만 등의 위험인자 관리와 밀접하게 연관되어 있기에, 중성지방 수치에 대한 관리만 하는 것보다는 비만과 인슐린 저항성 등 다른 위험인자들의 조절을 동반한 총체적인 관리를 통해 non LDL-C 및 전체 건강 관리를 하는 것이 바람직하다.

우리나라 및 유럽 치료 지침에서는 고위험군의 경우에 중성지방이 높고 HDL-C가 낮은 상황에서 생활습관 개선 노력을 우선적으로 진행하고, 고위험군에서는 약물 치료를 통해 추가적으로 관리할 것을 권유하고 있다. 2018년 미국심장학회 진료지침에서는 중성지방 수치가 175 mg/dL 이상이면 고중성지방혈증으로 관리할 것을 권유하고 있고, 고위험군에서 약물 치료가 필요한 경우에는 스타틴을 우선적으로 투여할 것을 권유하고 있다.

참고 문헌

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;S0735-1097(18)39033-8
2. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
3. The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
4. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP. Implications of the ACCORD lipid study: perspective from the Residual Risk Reduction Initiative. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1793-7.
5. Bhatt DL, Steg PG, Miller M *et al.* for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.
6. Manson JE, Cook NR, Lee IM *et al.* for the VITAL Research Group. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:23-32.
7. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-26.



TOPIC 4. 아스피린의 효과와 한계

이 해 영 | 서울의대 순환기내과

동맥경화증에서의 혈전 합병증의 발생 위험성

고혈압 및 동맥경화증에서 혈전 생성 및 혈액 응고 경향이 증가되는 현상은 여러 임상 연구에서 관찰되는데, 염증 반응 및 내피 세포 기능 부전이 원인 기전으로 제시되고 있다. 특히 고혈압에 노출된 혈관에서는 출혈성 경향보다는 역설적으로 혈전 성향이 지배적으로 나타나는데 이를 '고혈압의 역설적 혈전 생성 증가 현상(thrombotic paradox of hypertension 또는 Birmingham paradox)'이라고 한다. 이

러한 혈전 생성 증가 현상은 고혈압에서의 표적 장기 손상 및 예후와 관련이 있는 것으로 알려져 있다(표 1).

아스피린은 혈소판 내의 cyclooxygenase를 비가역적으로 차단하여 혈소판 응집에 필요한 thromboxane A₂의 생성을 막아 혈전 형성을 억제한다. 안정형 협심증이나 급성 심근경색증을 포함한 급성 관상동맥 증후군과 같은 관상동맥질환이나 허혈성 뇌경색과 같은 죽상혈전성 질환의 치료에 필수적이며 심혈관질환의 병력을 가진 환자에서 이차 예방에 효

표 1. 고혈압과 혈액 응고 증가 현상의 연관성을 확인한 역학 연구 결과

Study	Population and study type	Key points
Framingham Off-spring study	건강한 중년 남성 및 여성 2652명 대상 cross-sectional 연구	PAI-1 및 tPA 혈중 농도는 SBP 및 DBP와 분명한 연관이 있으며 여성에서 혈장의 점도는 혈압의 증가와 연관성이 있었음.
Edinburgh Artery study	55-74세의 건강한 남성 및 여성 1592명 대상 cross-sectional 연구	혈장 점도 및 fibrinogen은 SBP와 연관이 있었음. DBP는 점도와는 관련이 있지만 fibrinogen과는 관련이 없었음.
Scottish Heart Health study	25-64세의 건강한 남성 및 여성 1264명 대상 cross-sectional 연구	혈액 점도, 적혈구용적률 및 혈장 점도는 혈압과 연관이 있었으며 여성에서 더 높은 상관관계를 보임.
Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial	심혈관질환 고위험군인 고혈압 환자 165명 대상 cross-sectional 연구	고혈압 환자는 혈압, vWF, 피브리노겐 수준이 유의하게 높았음. 다른 하위군 연구에서는 혈액의 유변학적 마커 개선을 보였음.
Lip, et al.	고혈압 클리닉에서 모집한 건강한 환자 178명 대상 follow-up 연구	혈장 vWF 및 fibrin D-dimer 농도의 증가는 이상반응과 관련이 있었음.
Agewal, et al.	고혈압 치료를 받았으며 최소 1개 이상의 심혈관 위험인자를 가지고 있는 56-77세 남성 131명 대상 follow-up 연구	고혈압 환자에서 프로트롬빈 fragment 1+2 및 C-reactive 단백질은 주요 관상동맥 사건의 독립적 예측인자였음.

DBP, diastolic blood pressure; PAI, plasminogen activator inhibitor; SBP, systolic blood pressure; tPA, tissue plasminogen activator; vWF, von Willebrand factor

표 2 아스피린의 심혈관질환 일차 예방 효과에 대한 2000년대 초반의 무작위 임상연구 개요

	BDT	PHS	TPT	HOT	PPP	WHS
Year	1988	1989	1989	1989	2001	2005
Duration of Therapy (yrs)*	5.8	5	6.8	3.8	3.6	10.1
Men/Women	5,139/0	22,071/0	2,540/0	18,790/8,883	4,495/2,583	0/39,876
Aspirin therapy dose (n)	500 mg/d, 300 mg/d if requested later (3,429)	325 mg qod (11,037)	75 mg/d (controlled release; 1,268)	75 mg/d (9,399)	100 mg/d (2,226)	100 mg qod (19,934)
Control (n)	No placebo (1,710)	Placebo (11,034)	Placebo (1,272)	Placebo (9,391)	No placebo (2,231)	Placebo (19,942)
Additional therapies	None	β-carotene (50% of patients)	Warfarin†	Felodipine with or without ACE inhibitor or β blocker	Vitamin E	Vitamin E
Subjects	Healthy men	Healthy men	Men at high risk of CHD	Men and women with DBP 100-115 mmHg	Men and women with >1 risk factor for CHD	Healthy women
Age (yrs)	<60 (46.9%); 60-69 (39.3%); 70-79 (13.9%)	Mean 53 (range 40-84)	Mean 57.5 (range, 45-69)	Mean 61.5 (range 50-80)	<60 (29%); 60-69 (45%); 70-79 (24%)	45-64 (60.2%); 55-64 (29.5%); ≥65 (10.3%)

*Values are means except for the TPT value, which is the median.

†Data from patients who received warfarin are not included in this table.

ACE, angiotensin-converting enzyme; DBP, diastolic blood pressure; qod, every other day.

과적임은 여러 연구를 통해 인정되고 있다. 10년 전에 발표된 항혈전 협동 연구(Antithrombotic Trialists' Collaboration) 메타분석 결과에 따르면 심뇌혈관질환에서 아스피린의 사용은 심근경색증, 뇌졸중 및 혈관 사망의 위험을 각각 35%, 25% 및 15% 줄인다. 즉 뇌졸중과 심근경색 후 아스피린을 사용하면 1,000명의 환자 중 심근경색증, 뇌졸중, 혈관 사망의 재발을 36 건 줄이는 반면, 1-2 건의 주요 출혈 위험을 증가시키는 좋은 위험-대비-효과를 나타내게 된다.

그러나 심혈관질환의 병력이 없는 비교적 건강한 사람에서 뇌졸중이나 심근경색증과 같은 심혈관질환의 발생이나 그로 인한 사망을 줄일 수 있는 일차 예방 효과 여부에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 또 아스피린이 장출혈이나 출혈성 뇌경색의 발생과 같은 심각한 출혈성 합병증의 위험을 가지고 있음을 고려할 때 합병증의 위험과 항혈소판 작용으로 얻을 수 있는 효과와 부작용 간의 균형을 고려하여 사용을 결

정해야 한다. 그러나 현재 병원에서뿐 아니라 일반인 사이에서도 예방 효과만이 홍보되어 과다 사용되는 경향이 있다. 특히 2018년 하반기에 출간된 3개의 대규모 임상 연구 결과로 아스피린 치료의 일차 예방 효과는 크게 위협받고 있다.

2000년대 초반까지 진행된 아스피린의 심혈관질환 일차 예방 연구 결과

2000년대 초반까지 Physicians' Health Study (1989), Women's Health Study (2005) 등 대규모 일차 예방 연구가 진행되었다(표 2).

심혈관질환의 과거력이 없는 환자를 대상으로 한 대규모, 무작위 추출 일차 예방 연구들을 체계적으로 메타분석한 결과 아스피린은 총 관상동맥질환(비치명적 및 치명적 심근경색과 관상동맥질환으로 인한 사망), 비치명적 심근경색 및 총 심혈관사건(심혈관 사망, 심근경색 및 뇌졸중의 복합)의

발생을 감소시켰으나 뇌졸중, 치명적인 관상동맥질환 및 모든 원인의 사망에 대해서는 유의한 효과를 보이지 않았다. 이들 연구를 바탕으로 2016년까지의 심혈관질환 가이드라인에서는 고위험군 환자에서 일차 예방을 위한 아스피린의 사용을 권유하고 있었는데 주로 10년간 심혈관질환 발생 위험성이 10-15% 이상인 고위험군이 대상이었다. 경도 이상의 신부전을 동반하였거나, 50세 이상인 경우, 표적 장기 손상이 동반된 경우와 대사증후군 및 당뇨병을 가진 고혈압 환자가 이에 해당한다.

2016년 발표한 US Preventive Services Task Force 결과에 따르면 일차 예방 환경에서 아스피린의 사용은 20%의 심혈관질환 위험 감소를 가져오는 대신 주요 출혈의 상대 위험을 60% 높이는 것으로 나타났으며 출혈성 뇌경색의 빈도도 30% 높였다. 반면 다른 체계적 문헌 고찰에서는 결장 직장암의 발생률을 20-24% 감소시키고 결장 직장암에 의한 사망률 역시 33% 감소시키는 것으로 나타났다.

위와 같은 데이터에 근거해서 10년 이상 심혈관질환 위험이 10% 이상이며, 출혈의 위험이 높지 않은 50-59세 중년 남성에서 저용량의 아스피린(하루 165 mg)을 적어도 10년 복용할 것을 권유하고 있으며 60-69세의 경우 개별적인 위험-대비-효과를 고려하여 결정하기를 권유하고 있다. 2012년 American College of Chest Physicians 학회나, 2013년 American Diabetes Association, 2002년 American Heart Association에서도 비슷한 수준의 권고를 하고 있으나, 2016년 개정된 European Society of Cardiology 진료 지침에서는 일차 예방을 위한 아스피린의 사용을 권유하지 않고 있다.

2018년 발표된 3가지 일차 예방 연구: ARRIVE, ASPREE, ASCEND

2018년 하반기에 당뇨병 환자 대상의 ASCEND, 비당뇨병 고위험군 대상의 ARRIVE, 노인 대상의 ASPREE 등 3개의 대규모 일차 연구 결과가 일제히 발표되어 일차 예방 약제로서의 아스피린의 역할은 큰 타격을 받게 되었다.

1. ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) 연구

ASCEND 연구는 40세 이상의 1형/2형 당뇨병을 보유하고 심뇌혈관질환의 과거력이 없는 15,480명의 참가자를 대상으로 아스피린 1일 100 mg과 오메가-3-지방산의 효능을 위약 대조 2X2 디자인으로 확인하였다. 평균 추적 기간 7.4년 동안 1차 종결점인 심혈관 사망/심근경색증/뇌졸중/일과성허혈성뇌증의 발생률은 아스피린 군에서 8.5%, 위약 대조군에서 9.6% 였다(상대 위험비 0.88; 95% 신뢰 구간 0.79-0.97; $p=0.01$). 따라서 아스피린의 사용은 주요 심혈관 사건의 발생률을 12% 유의하게 감소시켰다. 그러나 주요 출혈 합병증 발생률이 29% 유의하게 증가하였다(아스피린군 4.1% vs. 위약 대조군 3.2%; 상대 위험비 1.29; 95% 신뢰 구간 1.09-1.52; $p=0.003$). 위험 대비 효과로 볼 때 주요 심혈관 사건의 비치명적 심근경색은 많은 경우 경미한 허혈 소견임을 감안하면 치료 효과는 더욱 줄어들게 된다. 즉 위험-대비-효과는 크지 않으며 양군간의 사망률 역시 유의한 차이가 없었다(상대 위험비 0.94; 95% 신뢰 구간, 0.85-1.04).

2. ARRIVE (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) 연구

ARRIVE 연구는 남자 55세, 여자 60세 이상에서 예상 10년 심혈관질환 발생률 10% 이상 고위험군 환자 12,546명을 대상으로 아스피린 1일 100 mg의 효능을 위약 대조 디자인으로 확인하였다. 평균 추적 기간 5년 동안 실제 관찰된 10년 예측 심혈관 사건 발생률은 당초 예측보다 낮아 고위험군만 아닌 저위험군-중등도 위험군 환자가 모두 포함된 결과로 생각해야 한다. 1차 종결점인 복합 심혈관 사건(심근경색증, 뇌졸중, 불안정성협심증, 일과성허혈성뇌증, 심혈관 사망)의 발생률이 아스피린군에서 4.3%, 위약군에서 4.5%로 유의한 차이가 없었다(상대 위험비 0.96; 95% 신뢰 구간 0.81-1.13; $p=0.60$). 반면 위장관 출혈의 빈도는 아스피린군에서 위약 대조군의 두배 이상 유의하게 많이 발생하였다

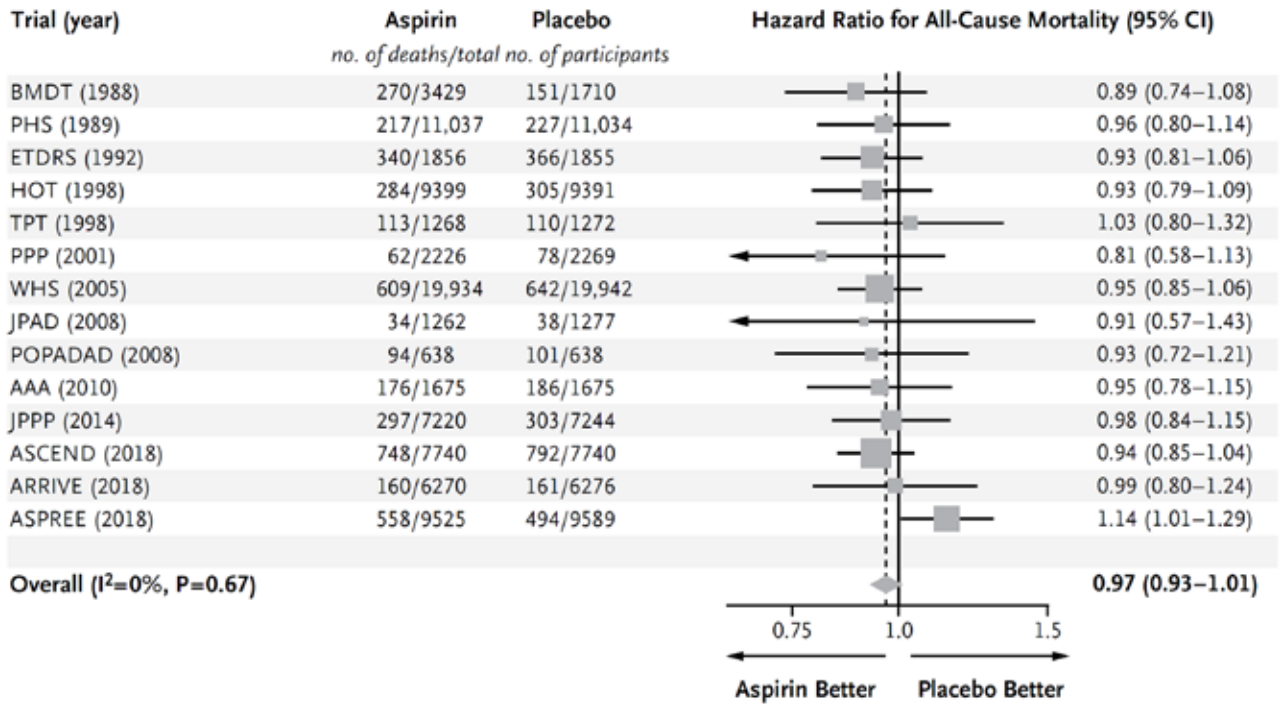


그림 1. Aspirin and All-Cause Mortality in 14 Primary Prevention Trials

(상대 위험비 2.1; 95% 신뢰 구간 1.36–3.28; $p<0.001$). 주요 출혈 합병증과 총사망률은 양 군간 차이가 없었다(상대 위험비 0.99; 95% 신뢰 구간 0.80–1.24; $p=0.95$).

3. ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly) 연구

New England Journal of Medicine 같은 호에 3편으로 나뉘어 전체 내용이 실린 ASPREE 연구는 오스트레일리아와 미국에서 70세 이상의 심혈관질환/치매/중증 장애가 없는 노인 인구를 대상으로 아스피린 1일 100 mg의 효능을 위약 대조 디자인으로 확인하였다. 최대 5년간 추적 관찰한 결과 1차 복합 종결점인 사망, 치매, 영구적인 신체 장애의 사건 발생에 양 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았다(상대 위험비 1.01; 95% 신뢰구간 0.92–1.11; $p=0.79$). 1차 복합 종결점의 개별 사건 발생은 절반이 사망, 치매 30%, 영구적 신체 장애가 20% 였다. 심혈관 질환의 발생 역시 양 군간 차이

를 보이지 않으나(상대 위험비 0.95; 95% 신뢰 구간 0.83–1.08), 주요 출혈 합병증의 발생은 아스피린군에서 유의하게 높게 나타났다(상대 위험비 1.39; 95% 신뢰 구간 1.18–1.62; $p<0.001$). 특히 유의한 점은 총 사망률의 경우 아스피린군에서 위약 대조군에 비해 14% 유의하게 높게 나타났다는 점이다(상대 위험비 1.14, 95% 신뢰 구간 1.01–1.29). 위와 같은 예상 외의 결과는 오스트레일리아에서 등록된 환자에서 주로 관찰되었고 악성 종양과 관련된 사망이었다(상대 위험비 1.31; 95% 신뢰 구간 1.10–1.56). 이러한 사망률 증가는 이전 연구와 다른 양상이지만 적어도 아스피린이 결장 직장암의 발생이나 이로 인한 사망을 줄인다는 이전 권유와는 정면으로 배치되는 소견이었다.

4. ARRIVE, ASPREE, ASCEND 연구를 결합한 메타 분석 결과의 균일한 결론

2000년대 초반의 연구 결과들과 2018년 발표된 3개의 대

규모 임상 연구 결과를 합친 메타 분석의 결과 아스피린의 일차 예방 효과는 유의하지 않았으며 연구간 특별한 이질성도 보이지 않았다(random effects model로 확인한 이질성 검증, $p=0.67$). 반면 거의 모든 연구에서 아스피린 사용은 출혈 합병증을 유의하게 높였다(그림 1).

결론

과거 심혈관질환에 대한 예방 전략이 부재하였고, 흡연율이 높던 시기에는 아스피린이 효과적인 심혈관질환 일차 예방 전략이었음은 분명하다. 그러나 최근에는 당뇨병 환자와 같은 고위험군에서 흡연율이 줄어들고, 혈압 조절률이 올라가며, 특히 스타틴으로 대표되는 고지혈증의 조절 효과가 탁월해짐에 따라 아스피린의 역할은 없어졌다고 생각한다.

문제는 아스피린이 의학적인 견해를 넘어 심혈관질환을 막는 마술 탄환으로 인식되고 있는 현실이며, 기왕의 많은 환자가 일차 예방 목적으로 아스피린을 복용하고 있는 상황에서 환자들의 질문에 어떻게 답하는가 하는 점이다. 이에 대해 필자가 대답하는 내용을 독자에게 참고가 되고자 정리한다.

1. 환자가 스텐트 시술을 받았거나 뇌졸중을 경험한 경우: 아스피린은 심혈관질환의 재발을 막기 때문에 반드시 복용하셔야 합니다. 단지 속이 쓰린 경우 위산 억제제를 같이 드시거나 가격은 10배 비싸지만 쓰리지 않은 약제(clopidogrel)를 대신해 드실 수도 있습니다.

2. 환자가 심혈관질환의 발생을 예방하고자 아스피린을 복용하기 원하는 경우: 이전에 효과적인 고혈압, 고지혈증 조절 약제가 없던 시절에는 아스피린이 도움이 되었지만, 담배를 피우지 않고, 고혈압/고지혈증이 잘 조절될 경우에는 아스피린 복용의 효과는 미미한 반면 속쓰림 부작용은 확실히 많습니다. 아스피린 드실 정성으로 담배를 끊으시고 특히 콜레스테롤을 100% 조절하시면 충분합니다.

3. 기왕 아스피린을 복용하고 계시던 환자가 문의할 경우: 최근의 연구에서 아스피린의 복용 효과는 생각보다 적었고

속쓰림 부작용은 이전과 같이 많았습니다. 미미하지만 효과는 있었기 때문에 만약 드시던 중에 속쓰림 부작용이 없었다면 계속 복용하며 이득을 보실 수 있습니다. 그러나 조금이라도 속이 쓰리거나 약이 많아 불편하시다면 이를 무릅쓰고 계속 드실 이유는 없으므로 끊으셔도 됩니다.

참고문헌

1. Kakar P and Lip GY. Hypertension: endothelial dysfunction, the prothrombotic state and antithrombotic therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5:441-50.
2. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
3. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036-46.
4. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1499-508.
5. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509-18.
6. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1519-28.

심장과 혈관은 연 4회 발행되며, 매호마다 다음과 같은 주제를 상세히 조명하여 심혈관질환에 대한 이해를 높이고 있습니다.

제 1호	VOL 1 NO 1	1999	고혈압
제 2호	VOL 1 NO 2	1999	협심증
제 3호	VOL 2 NO 1	2000	고지혈증
제 4호	VOL 2 NO 2	2000	심장부정맥
제 5호	VOL 2 NO 3	2000	심부전증
제 6호	VOL 2 NO 4	2000	심장판막증
제 7호	VOL 3 NO 1	2001	심장질환 환자의 비심장 수술에 있어서의 수술전·후 관리
제 8호	VOL 3 NO 2	2001	대동맥과 말초혈관질환
제 9호	VOL 4 NO 1	2002	심근 및 심낭질환
제10호	VOL 4 NO 2	2002	당뇨병과 심장혈관질환
제11호	VOL 4 NO 3	2002	항혈전제와 혈전용해제
제12호	VOL 4 NO 4	2002	심혈관 보호 약물
제13호	VOL 5 NO 1	2003	관동맥질환의 진단
제14호	VOL 5 NO 2	2003	급성관동맥증후군
제15호	VOL 5 NO 3	2003	고혈압
제16호	VOL 5 NO 4	2003	대사증후군
제17호	VOL 6 NO 1	2004	심방세동
제18호	VOL 6 NO 2	2004	뇌졸중
제19호	VOL 6 NO 3	2004	이상지질혈증
제20호	VOL 6 NO 4	2004	죽상동맥경화
제21호	VOL 6 NO 5	2004	돌연심장사
제22호	VOL 7 NO 1	2005	심부전
제23호	VOL 7 NO 2	2005	성인 선천성 심장질환
제24호	VOL 7 NO 3	2005	심혈관 생체표식인자
제25호	VOL 7 NO 4	2005	심장판막질환의 진단과 치료에서 새로운 이해
제26호	VOL 7 NO 5	2005	전신성 질환
제27호	VOL 7 NO 6	2005	임신과 심혈관질환
제28호	VOL 8 NO 1	2006	스트레스와 심혈관질환
제29호	VOL 8 NO 2	2006	알코올과 심혈관질환
제30호	VOL 8 NO 3	2006	운동과 심혈관질환
제31호	VOL 8 NO 4	2006	흡연과 심혈관질환
제32호	VOL 8 NO 5	2006	당뇨병과 심혈관질환
제33호	VOL 8 NO 6	2006	급성심근경색증
제34호	VOL 9 NO 1	2007	심장질환에서 Device 치료
제35호	VOL 9 NO 2	2007	Cardiac Emergency
제36호	VOL 9 NO 3	2007	고혈압
제37호	VOL 9 NO 4	2007	심방세동
제38호	VOL 9 NO 5	2007	폐동맥고혈압
제39호	VOL 9 NO 6	2007	Key Issues in New Guidelines
제40호	VOL 10 NO 1	2008	대동맥과 말초혈관질환
제41호	VOL 10 NO 2	2008	혈관기능의 평가
제42호	VOL 10 NO 3	2008	심혈관계 수술의 최신 지견
제43호	VOL 10 NO 4	2008	이상지질혈증
제44호	VOL 10 NO 5	2008	심부전
제45호	VOL 10 NO 6	2008	심혈관질환에서 레닌-안지오텐신계의 차단
제46호	VOL 11 NO 1	2009	부정맥
제47호	VOL 11 NO 2	2009	고혈압 합병증 관리
제48호	VOL 11 NO 3	2009	협심증
제49호	VOL 11 NO 4	2009	급성 심근경색증
제50호	VOL 11 NO 5	2009	대사증후군

CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE

CARDIOVASCULAR UPDATE

THE MOST ADVANCED CONTINUING MEDICAL EDUCATION SERVICE

제51호	VOL 11 NO 6	2009	심근증
제52호	VOL 12 NO 1	2010	심혈관질환 진단의 최신 영상 기법
제53호	VOL 12 NO 2	2010	심장질환 환자에서 비심장 수술 전·후의 평가와 관리
제54호	VOL 12 NO 3	2010	스타틴의 역할
제55호	VOL 12 NO 4	2010	심장질환의 비약물적 접근
제56호	VOL 12 NO 5	2010	당뇨병과 심혈관질환
제57호	VOL 12 NO 6	2010	고혈압 치료의 최신 지견
제58호	VOL 13 NO 1	2011	부정맥의 최신 지견
제59호	VOL 13 NO 2	2011	증상에 따른 심혈관질환의 접근 방법
제60호	VOL 13 NO 3	2011	심장판막증
제61호	VOL 13 NO 4	2011	심부전
제62호	VOL 14 NO 1	2012	새로운 심혈관계 약물
제63호	VOL 14 NO 2	2012	심혈관질환의 새로운 증재적 치료법
제64호	VOL 14 NO 3	2012	여성고 심장
제65호	VOL 15 NO 1	2013	최근 고혈압 치료의 변화
제66호	VOL 15 NO 2	2013	심혈관질환의 위험도 평가 지표
제67호	VOL 15 NO 3	2013	심부전 치료의 최신 지견
제68호	VOL 15 NO 4	2013	급성심근경색증
제69호	VOL 16 NO 1	2014	폐동맥 고혈압
제70호	VOL 16 NO 2	2014	심혈관질환 관련 최신 진료 지침
제71호	VOL 16 NO 3	2014	심장판막질환 치료의 최신 지견
제72호	VOL 16 NO 4	2014	수면무호흡증
제73호	VOL 17 NO 1	2015	당뇨병과 심혈관질환
제74호	VOL 17 NO 2	2015	심방세동
제75호	VOL 17 NO 3	2015	이상지질혈증 치료에 있어서의 쟁점들
제76호	VOL 17 NO 4	2015	심근병증
제77호	VOL 18 NO 1	2016	대사증후군
제78호	VOL 18 NO 2	2016	외래에서 흔히 접하는 심혈관질환 관련 증상
제79호	VOL 18 NO 3	2016	말초혈관질환
제80호	VOL 18 NO 4	2016	심장질환에서의 Device 치료
제81호	VOL 19 NO 1	2017	고혈압
제82호	VOL 19 NO 2	2017	심혈관질환에서 당뇨병 치료의 최신 지견
제83호	VOL 19 NO 3	2017	심부전 I
제84호	VOL 19 NO 4	2017	심부전 II(심부전의 Device 및 수술 치료)
제85호	VOL 20 NO 1	2018	최신 진료지침
제86호	VOL 20 NO 2	2018	폐고혈압
제87호	VOL 20 NO 3	2018	심장판막질환
제88호	VOL 20 NO 4	2018	부정맥
제89호	VOL 21 NO 1	2019	죽상동맥경화증의 관리: 이상지질혈증 치료 중심
제90호	VOL 21 NO 2	2019	고령 환자의 심혈관질환 관리



피타바스타틴

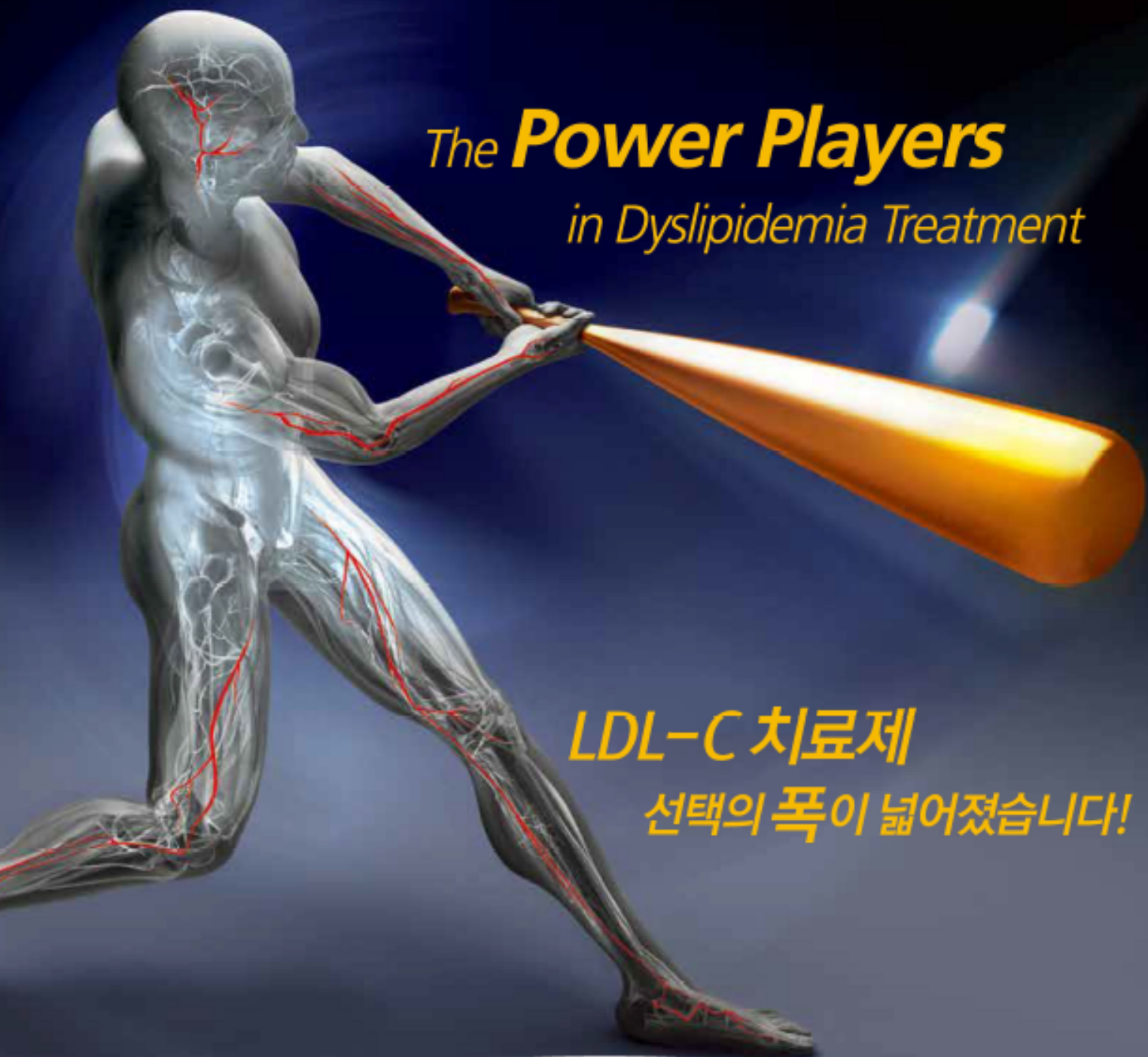
발사르탄

“ 당뇨병 발생으로부터
안전한 만남 리바로브이® ”

피타바스타틴 + 발사르탄 복합제
이제 한 알로 고지혈증과 고혈압 치료를 동시에 극복하세요!

- 리바로브이정® 은 국내 3상 임상시험에서 각각의 단일제와 동등한 LDL-C 저하 및 SBP/DBP 감소효과를 입증하였습니다.①
- 리바로브이정® 은 당뇨병 발생률에 안전한 유일한 조합입니다.②③
- 리바로브이정® 은 단일제와 모양과 크기가 동일하여 환자의 복약순응도를 개선하였습니다.
- 리바로브이정® 은 각각의 단일제를 병용한 경우와 생물학적 동등성을 입증하였습니다.
- 리바로브이정® 은 다양한 제형으로 처방선택의 폭을 넓혔습니다.
(2mg/80mg, 2mg/160mg, 4mg/80mg, 4mg/160mg)





The **Power Players**
in Dyslipidemia Treatment

LDL-C 치료제
선택의 폭이 넓어졌습니다!

더 강력한 지질 감소를 위한 두가지 선택!!

모노로바[®]정 5mg
10mg
20mg

(로수바스타틴칼슘)

A New Standard in Hyperlipidemia Treatment

로수바미브[®]정 10mg/5mg
10mg/10mg
10mg/20mg

(에제티미브/로수바스타틴칼슘)

A New Paradigm in Hyperlipidemia Treatment

※ 자세한 사항은 제품설명서를 참고하십시오. 홈페이지 : www.yuhan.co.kr / 소비자상담실 : 080-024-1188(수신자 요금부담)

심장과 혈관

Cardiovascular Update