

특 집(Special Review) – 순환기 분야에서 최근 개정된 새로운 가이드라인

최신 콜레스테롤 치료 가이드라인: 2013 ACC/AHA Guideline and 2014 NICE Draft Guideline

계명대학교 의과대학 계명대학교 동산의료원 심장내과

허 승 호

Recent Guidelines on the Management of Blood Cholesterol: 2013 ACC/AHA Guidelines and 2014 NICE Draft Guidelines

Seung-Ho Hur

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol plays a major role in the development and progression of atherosclerosis. Numerous studies have demonstrated that the management of cholesterol, mainly treated with statins, can reduce LDL cholesterol levels and improve clinical outcomes. The American College of Cardiology (ACC) and American Heart Association (AHA) recently released new guidelines that included the new concept of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and pooled cohort equations for estimation of the 10-year ASCVD risk in individuals. Conversely, the draft National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline is currently being updated following its publication in 2008. This draft guidance introduced the QRISK2 risk assessment tool for the risk of development of cardiovascular disease in the next 10 years and combined with cost effectiveness. Importantly, both guidelines suggested moderate- to high-intensity statin therapy for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. In this article, we focus on the new risk assessments and recommendations for the use of lipid-lowering therapy in each guideline. (Korean J Med 2014;87:142-150)

Keywords: Guideline; Cholesterol; Statins; HMG-CoA; Cardiovascular diseases

서 론

동맥경화증에 발생에 있어 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)이 주요 원인으로 밝혀지면서 혈중 콜레스테롤의 조절은 임상적으로 매우 중요하

게 다루어져 왔으며 현재까지 많은 가이드라인에서 환자의 상태에 따라 적절한 목표 수치와 함께 치료 방법으로 생활 습관인자 조절과 약물 치료들을 소개했다. 특히 대규모 무작위 대조군 임상연구들의 결과가 발표되면서 가이드라인의 변경을 가져왔고 이에 2013년 후반에서 2014년 초반에 걸쳐 새로

Correspondence to Seung-Ho Hur, M.D.

Division of Internal Medicine, Keimyung University Dongsan Hospital, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea

Tel: +82-53-250-7034, Fax: +82-53-250-7949, E-mail: shur@dsmc.or.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

운 지질 가이드라인들이 발표되었는데 미국심장학회(American College of Cardiology, ACC)와 미국심장협회(American Heart Association, AHA) 가이드라인과 영국 국립 보건 임상연구원(National Institute for Health and Care Excellence, NICE) 가이드라인이다. ACC/AHA 가이드라인은 2004년 NCEP (National Cholesterol Education Program) ATP 3 (Adult Treatment Panel III) 개정판 이후 오랫동안 기다려왔던 NCEP ATP 4차 보고서를 대신하고 있으며, NICE 가이드라인은 2008년 지질 가이드라인에 이어 2014년 새로운 지질 관리 가이드라인의 발표를 예정하면서 지난 2월 의학단체와 정부기관, 환자단체의 의견을 수렴하기 위한 목적으로 새로운 지질 관리 가이드라인의 draft본이 공개된 것이다. 두 가이드라인은 혈중 콜레스테롤 조절을 심혈관 질환을 감소시키는 치료전략의 하나로 인식하고 있으며 무작위 대조군 임상연구 결과들을 바탕으로 근거중심의학에 매우 강조하고 있다. 또한 두 가이드라인 모두 동맥경화증에 의한 환자의 향후 위험도를 평가할 수 있는 새로운 방법(ACC/AHA 가이드라인: 10-year ASCVD risk prediction, NICE 가이드라인: QRISK2 assessment)들을 각각 제시하면서 심혈관 질환 1차 및 2차 예방이 필요한 환자 및 관리 지침을 담고 있다는 공통점이 있다. 본문에서는 개정된 두 가이드라인에서 새로워진 항목으로 소개되고 있는 주요 이슈에 대해 알아보려고 한다[1,2].

ACC/AHA 가이드라인[1]

무작위 대조군 임상연구 결과에 대한 엄격한 검증과정을 통하여 스타틴 약물요법으로 인해 atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) 사건들(관상 동맥 심장 질환, 심혈관 사망, 치명적 및 비치명적 뇌졸중 포함)의 빈도가 감소되는 즉, 스타틴 약물요법의 위험대비 혜택이 최대화되는 환자들을 4개군으로 분류하여 명시하였다. 물론 새로운 가이드라인에서도 생활습관인자 조절(건강식단, 규칙적인 운동 습관, 금연, 체중 유지)은 콜레스테롤을 저하시키는 약물복용과 함께 ASCVD 위험을 감소시키는 중요 요소로 강조하고 있다.

스타틴 약물요법이 명확히 도움이 되는 4개군(four major statin benefit groups)과 각 군에서 권고되는 스타틴 전략(Fig. 1) [3,4]

1) 임상적 ASCVD 환자군(급성 관상동맥증후군, 심근경색

증 과거력, 안정형 또는, 불안정형 협심증, 관상동맥 및 기타 말초혈관 재관류 중재술, 뇌졸중, 일과성 허혈 또는 동맥경화증 위험이 높은 말초동맥 질환 환자), 단 뉴욕심장협회(New York Heart Association, NYHA) Class II-IV 심부전 또는 혈액 투석을 받는 환자는 제외하였다. 고강도(high-intensity) 스타틴이 권고되며 고령인 경우 중강도(moderate-intensity) 스타틴을 고려한다.

2) 저밀도 지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)이 190 mg/dL 이상인 환자군으로 가능한 high-intensity 스타틴이 권고된다(이 환자군은 먼저 이차성 이상지혈증(Table 1)이나 중성지방이 500 mg/dL 이상인 복합형 이상지혈증 여부를 반드시 검토해야 한다).

3) 40-75세이면서 임상적 ASCVD는 없으나 LDL-C가 70-189 mg/dL인 당뇨병 환자군으로 최소한 중강도 스타틴이 권고되며 10년 내 ASCVD 위험도가 7.5% 이상이면 고강도 스타틴이 권고된다(Table 1).

4) 40-75세이면서 임상적 ASCVD 또는 당뇨병은 없으나 LDL-C 70-189 mg/dL이고 10년 내 ASCVD 위험도가 7.5% 이상인 환자군으로 중강도에서 고강도의 스타틴이 권고된다[4].

정리해 보면 스타틴 약물요법이 명확히 도움이 되는 4개군을 알고리즘에 따라 순차적으로 치료하도록 하였다. 알고리즘에 의하면 ASCVD가 있는 환자에 대해서 이차 예방을 목적으로 스타틴 약물요법이 우선적으로 적용되며 이후 LDL-C 수치 정도, 당뇨병 유무 마지막으로 10년 내 ASCVD 위험도의 산출 결과를 기준으로 스타틴 약물요법을 일차 예방 목적으로 적용하였다. 한편 스타틴 약물요법이 명확히 도움이 되는 4개군에 해당되지 않는 환자에서 스타틴 약물요법의 ASCVD 예방 효과는 명확하지 않은데, 10년 내 ASCVD 위험도가 7.5% 미만이거나 스타틴 약물요법에 대한 결정이 불확실할 때에는 조기 ASCVD의 가족력, LDL-C가 160 mg/dL 이상, hs-CRP가 2 mg/dL 이상, 관상동맥 석회화 지수가 300 agatston 단위 이상, 연령, 성별, 인종에서 75% 이상 그리고 발목상완 지수가 0.9 미만 또는 ASCVD의 평생위험도가 증가된 경우에는 이를 고려하여 스타틴 약물요법을 결정할 수 있다.

고강도(high-intensity) 및 중강도(moderate-intensity) 스타틴 약물요법(Table 2)

고강도 스타틴 약물요법은 1일 용량으로 치료 시작 전 기

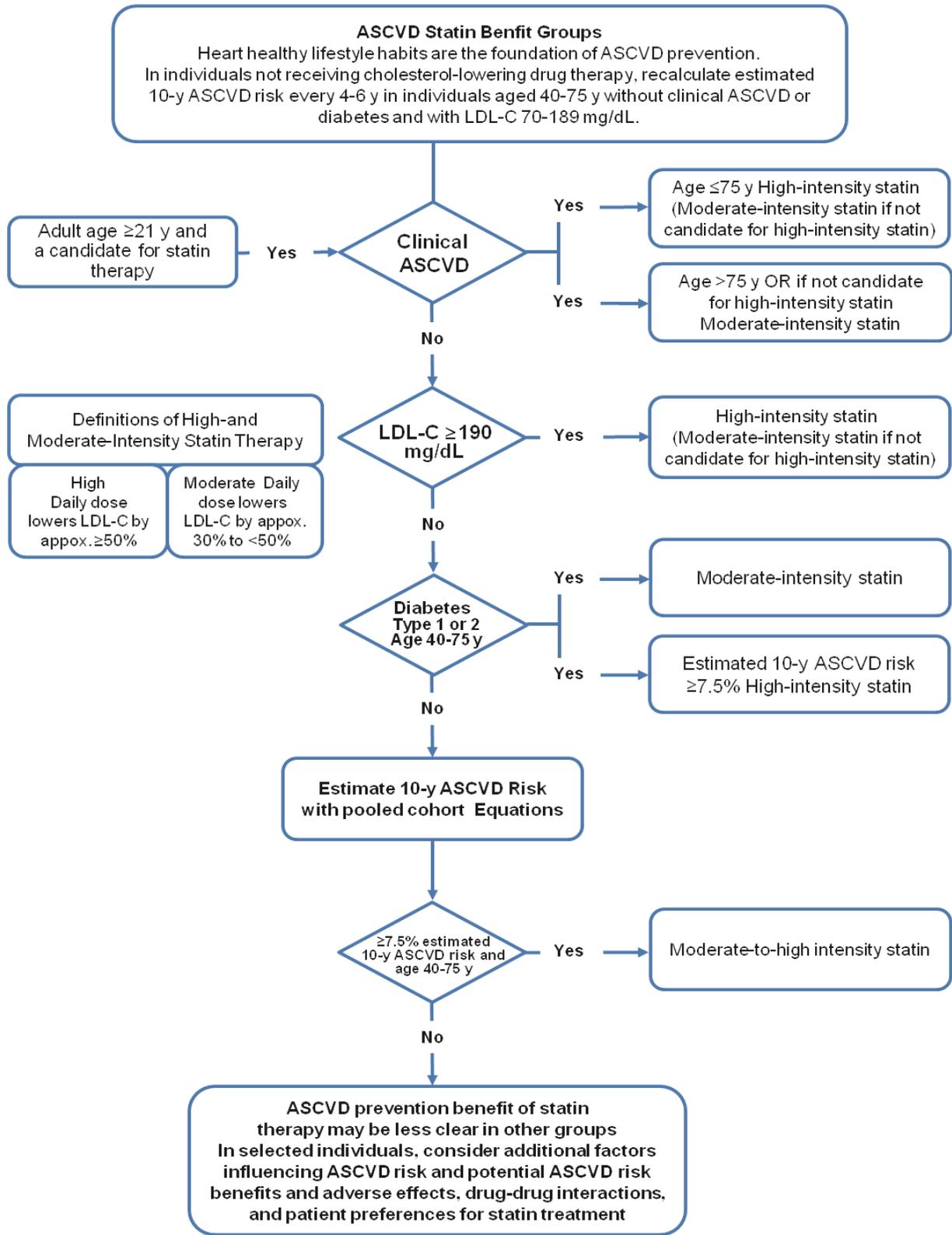


Figure 1. Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention. From Stone NJ. Circulation 2014; 129(25 Suppl 2): S1-45 [1].

Table 1. Secondary causes of hyperlipidemia most commonly encountered in clinical practice

Secondary cause	Elevated LDL-C	Elevated triglycerides
Diet	Saturated or trans fats, weight gain, anorexia	Weight gain, very low-fat diets, high intake of refined carbohydrates, excessive alcohol intake
Drug	Diuretics, cyclosporine, glucocorticoids, amiodarone	Oral estrogens, glucocorticoids, bile acid sequestrants, protease inhibitors, retinoic acid, anabolic steroids, sirolimus, raloxifene, tamoxifen, beta blockers (not carvedilol), thiazides
Disease	Biliary obstruction, nephrotic syndrome	Nephrotic syndrome, chronic renal failure, lipodystrophies
Disorders and altered states of metabolism	Hypothyroidism, obesity, pregnancy ^a	Diabetes (poorly controlled), hypothyroidism, obesity; pregnancy ^a

From Stone NJ. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S1-45 [1].

^aCholesterol and triglycerides rise progressively throughout pregnancy; treatment with statins, niacin, and ezetimibe are contraindicated during pregnancy and lactation.

LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

저 LDL-C 대비 평균 50% 이상 감소, 중강도 스타틴 치료는 평균 30-49% 감소하는 경우로 정의한다. 75세 이하뿐 아니라 75세를 초과하는 경우라도 ASCVD를 동반한 모든 환자들은 고강도 스타틴 약물요법을 원칙으로 한다. 다만, 고강도에 적합하지 않은 경우에는 적어도 중강도 스타틴 치료를 받아야 한다. 고강도 스타틴 약물요법으로는 atorvastatin 80 mg (40 mg if unable to tolerate), rosuvastatin 20 (40*) mg이며, 중강도 스타틴 약물요법은 atorvastatin 10 (20*) mg, rosuvastatin 10 (5*) mg, simvastatin 20-40 mg, pravastatin 40 (80*) mg, lovastatin 40 mg, fluvastatin XL 80* mg, fluvastatin 40 mg bid (twice daily), pitavastatin 2-4* mg (*, U.S. FDA에서 승인되었으나 무작위 대조군 임상연구에서 증명되지 않은 경우)으로 분류하였다. LDL-C가 190 mg/dL 이상인 환자군은 고강도 또는 중강도 스타틴 약물요법을 받아야 하며 다른 종류의 콜레스테롤 강하제 병용으로 LDL-C를 더 강하시킬 것을 권고하였다. 10년 내 ASCVD 위험도가 7.5% 이상인 당뇨병 환자에서는 고강도 스타틴 약물요법이, 7.5% 미만의 경우에는 중강도 스타틴 약물요법이 권고된다. 또한 10년 내 ASCVD 위험도가 7.5% 이상인 40-75세 환자는 고강도 혹은 중강도 스타틴 약물요법이 권고된다.

변화된 혈중 콜레스테롤 강하 전략

'Treat to Target' 전략을 권고사항에서 제외

새로운 가이드라인에서는 기존 가이드라인에서 환자의

위험 정도에 따라 제시하였던 LDL-C 혹은 비고밀도 지단백 콜레스테롤(non-high density lipoprotein cholesterol, non-LDL-C)의 목표치를 더 이상 권고하지 않고 있다. 또한 ATP 3에서 급성 관상동맥증후군과 같은 초고위험군과 2011년 유럽 심장학회(European Heart Association, EHA) 이상지질혈증 가이드라인에서도 심혈관 질환의 과거력, 당뇨병, 중등도 혹은 중증 만성 콩팥병 환자와 같은 초고위험군에서 LDL-C를 70 mg/dL 미만까지 강하시키는 치료 전략을 포기하였다[5]. 즉, 새로운 가이드라인에서는 환자의 위험 정도에 따른 LDL-C 목표치를 지표로 하는 스타틴 약물요법은 더 이상 권고하지 않으며 ASCVD 유무 및 10년 내 ASCVD 발생 위험도를 중심으로 스타틴 약물요법이 위험대비 혜택이 큰 4개군의 환자들에게 금기가 없는 한 고강도 스타틴 약물요법을 권고하고 있다. 이러한 치료 전략이 변화하게 된 배경에는 많은 임상연구의 결과 분석에서 지질의 목표치에 따른 임상적 치료 효과가 명확하지 않았고, 현재까지 어떠한 임상연구에서도 LDL-C나 non-HDL-C 목표치에 따른 스타틴 용량 조절의 치료 전략이 ASCVD 결과를 개선시켰다는 자료가 불충분했기 때문이다.

'Lowest is the Best' 전략을 권고사항에서 제외[5]

"The lower, the better" 즉, LDL-C 수치가 낮으면 낮을수록 임상적 결과들이 향상된다는 가설을 더 이상 인정하지 않았다. 이 역시 수치가 낮을수록 ASCVD가 어느 정도 감소하는지에 대한 자료가 불충분하였고 LDL-C 강하를 위한 다량의

Table 2. High-moderate- and low-intensity statin therapy (Used in the randomized clinical trials reviewed by the Expert Panel)

High-intensity statin therapy	Moderate-intensity statin therapy	Low-intensity statin therapy
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C on average, by $< 30\%$
Atorvastatin (40)-80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20-40 mg ^a Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

From Stone NJ. Circulation 2014;129(25 Suppl 2) S1-45 [1].

^aAlthough simvastatin 80 mg was evaluated in RCTs, initiation of simvastatin 80 mg or titration to 80 mg is not recommended by the FDA due to the increased risk of myopathy, including rhabdomyolysis. LDL-C, low density lipoprotein cholesterol.

약제 사용이 유발하는 부작용들을 고려하지 않았다는 이유에서다.

'Non-statin therapy' 전략을 권고사항에서 제외

임상연구를 통해 LDL-C 목표치에 도달한 환자에서 non-HDL-C 치료를 위한 비스타틴계 약물요법이 추가적인 ASCVD의 감소 효과를 나타내지 못했다. AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) trial이 대표적인 연구로 LDL-C 수치가 40-80 mg/dL인 환자에서 니아신 치료를 통한 추가적인 non-HDL-C의 감소가 이루어졌으나 ASCVD의 추가적인 감소 효과는 나타내지 못했다[6]. 따라서 현시점에서는 ASCVD 위험도를 감소시키기 위한 추가적인 비스타틴계 약물요법은 권고하지 않았다.

'10-year ASCVD Risk Prediction' 제시 및 'Treat Level of ASCVD Risk' 전략 권고

일차예방을 위한 10년 내 ASCVD 위험도 예측(10-year ASCVD Risk Prediction)을 새로이 제시하였다. 10년 내 ASCVD 위험도란 10년 내 비치명적 심근경색, 관상동맥 질환으로 인한 사망, 치명적 혹은 비치명적 뇌졸중을 포함하는 첫 ASCVD 사건이 발생될 수 있는 위험으로 정의하며 40-79세의 African-American과 non-Hispanic 남녀 모두에서 적용될 수 있다. 위험도 예측에 사용되는 인자는 연령, 성별, 인종, 총 콜레스테롤, HDL, 수축기 혈압, 혈압 약 사용 유무, 당뇨병 유무, 흡연 유무이다(see <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator>). 하

지만 한국인을 포함한 아시아인을 고려한 산출방법은 소개되지 않아 백인과 동등하게 분류하여야 위험도를 계산할 수 있다. ASCVD의 위험인자들은 ASCVD가 없는 20-79세 성인에서 매 4-6년마다, 10년 내 ASCVD의 위험도는 ASCVD가 없는 40-79세 성인에서 매 4-6년마다 측정 할 것을 권고하고 있다. 하지만 ASCVD 위험도 예측에 있어 apolipoprotein B (apo B), 만성 콩팥병, 알부민뇨, 심폐운동 유무의 역할은 현 단계에서는 명확하지 않고 경동맥 내중막 두께의 일상적 (routine) 측정은 권고되지 않았다. 스타틴 약물치료의 새로운 전략은 환자의 ASCVD 위험도 감소와 약물 부작용을 동시에 고려하고 있으며, 스타틴으로 도움을 받는 환자들을 명확히 4개군으로 분류함으로써 과거 치료 전략에 비해 간편하고 쉽게 실제 임상에서 적용할 수 있다. 또한 스타틴 약물요법의 시작이나 유지가 권고되지 않는 예외 환자군(NYHA Class II-IV에 해당되는 심부전 환자나 혈액투석을 받는 환자)을 명시하였는데, 이는 atorvastatin과 rosuvastatin의 효과를 관찰한 임상연구에서 ASCVD의 의미 있는 감소 효과가 없었기 때문이다. 하지만 향후 스타틴 약물요법의 ASCVD 감소 효과와 부작용, 약제 상호 간의 작용에 대한 새로운 연구의 필요성을 제시하여 여운을 남겼다.

스타틴 약물요법의 안전성을 위한 권고사항

스타틴 약물요법에 대한 부작용이 나타날 수 있는 환자군은 신기능이나 간 기능의 장애를 포함하는 타 질환이 동반되는 경우, 과거 스타틴 약물요법에 과민반응이나 근육 질환이 있

었던 경우, ALT가 상한기준치의 3배 이상 증가했던 경우, 스타틴 대사에 영향 줄 수 있는 약물을 복용하는 경우, 75세를 초과하는 경우이며 출혈성 뇌졸중 과거력이 있거나 아시아인은 고강도 스타틴 약물요법을 조정할 수 있는 인자로 규정하였다. 스타틴 약물요법에서 CK (creatinine kinase)나 ALT (alanine transaminase) 측정은 치료 시작 전에 기저치 측정이 필요하나 치료 중에는 부작용이 의심되는 경우에만 추적검사를 시행할 것을 권고하였다. 또한 스타틴 약물치료 도중 2번의 연속적 측정에서 LDL-C가 40 mg/dL 미만일 경우 스타틴 용량을 조절할 것을 권고하였다. 스타틴의 초기치료 혹은 증량치료를 simvastatin 80 mg은 권고하지 않으며 스타틴 약물요법을 받는 환자들에서 최근 당뇨병 선별 가이드라인에 따라 새로운 당뇨병 발생 위험에 대비한 검사를 시행하도록 권고하였다.

스타틴 약물요법의 시작과 모니터링(initiating and monitoring of statin therapy) 시 고려사항

ASCVD 유무에 상관없이 환자가 스타틴 처방을 받지 않고 있다면 스타틴 약물치료 전에 공복 지질 검사, ALT, CK (if indicated)를 측정하고 고지혈증을 초래할 수 있는 이차적 원인 (포화지방 또는 트랜스지방과 같은 음식, 이노제, cyclosporine, glucocorticoids, amiodarone과 같은 약물, 담도 질환이나 신증후군과 같은 질환, 갑상선기능저하증, 비만)들이 존재하는지 또는 스타틴의 안전성에 영향을 줄 수 있는 사항들이 있는지 알아봐야 한다. Monitoring에 있어서는 임상연구를 근거로 환자의 순응도를 확인하기 위해 치료 시작 전 기저 공복 지질 검사(total cholesterol, triglycerides, HDL-C, calculated LDL-C)와 스타틴 약물요법 시작 후 4-12주에 두 번째 지질 검사를 시행한다. 이후에는 임상적으로 필요한 경우 매 3-12개월마다 평가(assessment)를 실시한다. 특히, 스타틴 약물요법 후 환자의 지질강화 정도가 예상에 못 미치는 경우에는 약물에 대한 순응도를 다시 강조하고 이차성 고콜레스테롤혈증을 배제하기 위한 노력을 기울여야 하는데, 이후에도 지질강화가 충분하지 않으면 스타틴의 강도를 증가시키거나 비스타틴계 약물요법을 추가한다.

NICE 가이드라인[2]

NICE 가이드라인은 검색 가능한 최고의 근거 자료를 기

초로 하여 권고사항을 개발하였음을 언급하였고 근거 자료의 확보 및 평가를 위해 11개의 구체적인 review question을 제시하였다. Review question은 2개의 진단(prognostic) 관련 질문, 8개의 치료법(intervention) 관련 질문, 그리고 1개의 관찰 연구 타입의 질문으로 구성되었고 임상 효과와 함께 특히 비용적인 측면을 고려하였다는 점에서 ACC/AHA 가이드라인과 차별화하고 있다. Review question에 대한 통합 분석적인 결과를 도출하기 위해 임상 문서의 검색은 2013년 11월까지 MEDLINE, Embase, and the Cochrane Library에 업데이트 된 자료를 기준으로 하였고 비용에 관한 근거 자료는 NHS Economic Evaluation Database (NHS EED), Health Technology Assessment database (HTA), Health Economic Evaluations Database (HEED 및 MEDLINE, Embase)에서 2010년 이후 발표된 비용 관련 자료를 기준으로 하였다.

심혈관 질환 위험도 평가 및 일차 예방이 필요한 환자의 선별

이번 NICE 가이드라인에서는 일차 예방이 필요한 환자들의 선별과 이들에 대한 적극적인 관리를 강조하고 있다. 심혈관 질환 위험도가 높을 것으로 간주되는 40-74세 성인들에서 환자 선별을 강조했고 QRISK2 평가도구를 활용해 심혈관 질환 위험도를 평가하도록 하였으며 10년 발생 위험도가 10% 이상이면 우선 관리하도록 하였다. 이는 우선 10년 발생 위험도 20% 이상일 때를 권고했던 2008년 가이드라인에 비교하면 더 조기에 더 많은 환자들을 대상으로 심혈관 질환 일차 예방을 고려하도록 한 것이다. 또한 당뇨병 및 만성 신질환을 동반한 환자의 심혈관 질환 위험도 측정법을 제시하였다. 또한 심혈관 질환 위험도가 높을 것으로 예측되는 1형 당뇨병과 3기 이상의 만성 신질환 환자는 위험도 평가도구 사용을 권고하지 않았고 2형 당뇨병을 동반한 경우 UKPDS 위험도 평가도구를, 1-2기 만성 신질환 동반 환자는 QRISK2 평가도구 사용을 권고하였다. 이와 함께 정기적으로 인종, 체질량지수(BMI), 심혈관 질환 가족력에 대한 내용을 확인하고 지질 관리전략을 시행하기 전에 1회 이상 지질 검사를 시행하도록 하였다. 지질 검사에서는 LDL-C를 대신하여 non-HDL-C가 추가되어 더 이상 공복 검사를 시행하지 않고, 총 콜레스테롤, HDL-C, non HDL-C, 중성지방을 포함하고 있다.

QRISK2 평가도구

관상 동맥 질환, 뇌졸중, 일과성 허혈 발작으로 정의되는 심혈관 질환의 향후 10년 이내 발생 위험도를 평가할 수 있는 평가도구로 QRISK 2 평가도구를 권고하였다. QRISK 2 평가도구는 심혈관 질환이 없는 25-84세의 성인에게 적용할 수 있고, 예측에 사용되는 인자로는 기존에 사용하던 Framingham risk equation에서 사용되었던 연령, 성별, 총 콜레스테롤, HDL-C, 수축기 혈압, 당뇨 유무, 흡연 유무를 포함하고 인종, 60세 이전 심장 질환 조기 발병의 가족력, 만성 신질환 유무, 심방세동 유무, 류마티스 관절염 유무, BMI에 Townsend deprivation score를 통한 사회경제적인 요소도 추가적으로 포함하고 있다. Framingham risk equation은 1960-1980년대 북미 인구를 기반으로 도출된 tool로서 유럽 인구에서는 50-100% 과대평가되고 당뇨 환자, 남아시아 남성, 고위험군 환자에서 위험도가 과소평가될 수 있다. 한편 QRISK2는 1993-2010년의 15년간 영국에서 수집된 실제 진료 데이터를 분석하고 나이에 따른 위험 요인을 고려하고 Framingham risk equation에서 배제된 위험요인을 추가하였고 Framingham risk equation과 비교하여 개인별 심혈관 일차 위험도를 더 정확하게 예측할 수 있다는 평가를 받고 있다. 실제 영국과 웨일즈를 대상으로 한 cohort 연구(Hippisley-Cox J, et al. BMJ 2008;336:a332)에서 변별력과 타당성을 입증한 바 있다. 이 연구에서는 Framingham 위험척도 개정판과 비교한 결과 심혈관 일차 예방에 대한 치료 결정에 더 효과적임을 보고하였다.

심혈관 질환의 일차 예방[6]

QRISK2 평가 도구를 통해 10년 심혈관 질환 위험도를 평가했을 때 10% 이상인 환자

일차 예방을 목적으로 고강도 스타틴의 투여를 제시하였고, 고강도 스타틴으로는 atorvastatin 20 mg을 권고하였다. 위험도 평가와 고강도 스타틴 치료는 치료의 위험 대비 혜택, 치료에 대한 환자의 선호도, 치료가 부적절할 수 있는 동반 질환 유무를 고려하여 진행되어야 하며, 85세 이상 고령 환자에서도 스타틴 치료의 위험 대비 혜택 평가에서 문제가 없다면 고강도 스타틴을 투여할 수 있다. 기존 가이드라인에서는 10년 심혈관 질환 위험도가 20% 이상인 환자를 대상으로 simvastatin 40 mg 또는 그와 유사한 효과 및 비용을 가진 약물을 권고하였고 고용량 스타틴의 지속적인 사용을 권고

하지 않았다. 가이드라인에서 atorvastatin 20 mg은 고강도, simvastatin 40 mg을 중강도의 스타틴으로 분류하였다.

당뇨병 환자

심혈관 질환이 없는 1형 당뇨병 환자의 경우 위험도 평가 과정을 거치지 않고 심혈관 질환의 일차 예방을 위해 고강도 스타틴 치료인 atorvastatin 20 mg을 권고하였다. 2형 당뇨병 환자의 경우 UKPDS 평가도구를 사용하고 심혈관 발생 위험이 10%를 초과하는 경우 고강도 스타틴 치료로 atorvastatin 80 mg 권고하고 잠재적 약물 상호작용, 유해반응 위험도, 환자의 선호도에 따라 용량을 감량하도록 하였다.

만성 신질환 환자

1-2기 만성 신질환 환자에서는 심혈관 질환 유무에 따라 치료 기준을 구분하였다. 심혈관 질환이 없지만 QRISK2 척도로 평가했을 때 10년 심혈관 질환 위험도가 10% 이상인 환자는 atorvastatin 20 mg으로 치료를 시작하도록 했다. 심혈관 질환이 동반된 1-2기 및 3기 만성 신질환 환자에서는 atorvastatin 20 mg으로 치료를 시작하되 non-HDL이 40% 이상 감소하지 않는 경우 용량을 증가하도록 하였다. 4기 이상의 만성 신질환 환자의 경우 atorvastatin 20 mg으로 치료를 시작하고 용량을 증가 시에는 신장전문의와 상의하도록 하였다.

심혈관 질환의 이차 예방[7]

심혈관 질환을 동반한 환자들의 경우 atorvastatin 80 mg으로 스타틴 치료를 시작하고 잠재적 약물 상호작용, 유해반응 위험도, 환자의 선호도에 관한 문제가 있을 경우에는 감량해서 사용하도록 하였다. 심혈관 이차 예방을 위한 스타틴 치료가 다른 위험 요소 관리로 인해 후순위가 되지 않아야 하며, 특히 급성 관동맥증후군의 경우 입원 시 지질 상태를 평가하고 지체 없이 치료를 시작하되, 3개월 후 추가적으로 지질 상태를 추적관찰하도록 하였다.

스타틴 복용 환자의 추적 관찰[7]

고강도 스타틴 치료의 목표는 non HDL-C 40% 이상 감소로 제시되었고 3개월 후 총 콜레스테롤, HDL-C, non HDL-C를 측정하여 목표 달성 여부를 확인한다. Non HDL-C 40% 이상 감소를 달성하지 못한 경우 약물복용 이행도, 복용 시점, 식이요법 및 생활 습관의 이행도를 확인한 후 atorvastatin 80 mg까지 증량할 수 있도록 하고 순응도가 낮은 경우 허용

가능한 최대용량으로 치료하도록 하였다. 그리고 스타틴 투여로 인한 근육통과 간 기능 이상을 모니터링 하되 다른 원인이 있는지 확인하고 가능한 스타틴 치료를 유지하도록 하였다. 약물 상호작용이나 중도 발생한 질환으로 인해 스타틴 복용을 중단한 경우에도 재치료의 필요성을 설명하도록 하였다. 또한 스타틴 치료의 복약 순응도를 높이기 위한 coenzyme Q10이나 비타민 D의 투여는 권고하지 않았다.

심혈관 질환의 예방에서 비스타틴계 약물의 사용[7]

심혈관 질환 일차 및 이차 예방을 위한 지속적인 fibrat제 투여는 권고하지 않았고 nicotinic acid, bile acid sequestrants, omega-3 fatty acid compounds의 단독 및 스타틴과의 병용투여도 권고하지 않았다. 한편 ezetimibe는 일차성 고콜레스테롤혈증 환자에서 고려하도록 하였다.

강도(intensity)에 따른 스타틴의 분류 및 가장 비용 효과적인 스타틴의 평가

스타틴의 비용 효과적인 면을 평가하기 위해 LDL-C를 낮추는 강도(intensity)에 따라 스타틴을 3그룹으로 분류하였다. 치료 시작 전 기저치 대비 LDL-C 감소 비율에 따라 20-30% 감소는 저강도, 31-40% 감소는 중강도, 40% 이상 감소는 고강도 스타틴으로 분류하였다. 고강도 스타틴 약물 요법에는 simvastatin 80 mg, atorvastatin 20, 40, 80 mg, rosuvastatin 10, 20, 40 mg이 해당되고, rosuvastatin 80 mg은 강력한 LDL-C 감소 효과를 나타내지만 영국에서 사용할 수 없는 용량으로 분류되었다. 가장 비용 대비 효과적인 스타틴 선택을 위해 18세 이상의 심혈관 질환 과거력 없는 환자, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 심부전, 심혈관 질환 동반 환자를 대상으로 simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin의 저강도, 중강도, 고강도 투여 또는 위약 투여 시 심혈관 질환 예방 효과, 삶의 질, 이상반응을 분석하여 평가하였는데 atorvastatin 20 mg이 일차 예방에 있어 비용 대비 가장 효과적인 약물로 제시하였다. 또한 atorvastatin은 용량 증가할수록 비용 대비 효과가 증가하므로 위험도가 높거나 추가적인 요인을 가진 경우 atorvastatin 40 mg, 80 mg로의 증량을 권고하여 최종적으로 atorvastatin 80 mg을 심혈관 질환의 이차 예방에 있어 비용 대비 가장 효과적인 약물로 제시하였다. 2형 당뇨병 환자는 심혈관 질환 환자와 비슷한 위험을 가진 군으로 가능한 빠른 시간 내에 atorvastatin 80 mg 처방을 권고하고 1형

당뇨병 환자는 2형 당뇨병과 비슷한 위험을 가질 것으로 예상은 되나 risk tool의 부재로 atorvastatin 20 mg부터 처방을 시작하도록 하였다. 만성 신질환 환자에서는 고용량 스타틴에 대한 부작용이 증가할 수 있고 약물에 따른 주의사항을 고려해 atorvastatin 20 mg에서 처방을 시작하여 증량하도록 하였다. 한편 simvastatin 80 mg은 atorvastatin보다 비용이 높은 반면 LDL-C 및 심혈관 사건 감소 효과가 낮으며, rosuvastatin의 경우 높은 약가에 비해 atorvastatin에 비해 더 높은 효과를 입증하지 못했다.

결 론

2013 ACC/AHA 지질 가이드라인과 2014 NICE 가이드라인 모두 현재까지 발표된 양질의 임상연구들의 결과를 바탕으로 한층 근거중심의학을 강조하고 있다. ACC/AHA 가이드라인에서는 스타틴 치료가 도움이 되는 환자를 4군으로 간편화하면서 명확히 표기하였고 기존 가이드 라인에서 권고했던 LDL-C와 non-HDL-C의 목표치 치료 전략과 비스타틴계 약물요법을 더 이상 권고하지 않았다. 스타틴 약물요법에 있어 약제는 고강도, 중강도 및 저강도 약물요법으로 분류하고 스타틴 약물요법이 위험대비 혜택이 크다고 판단되는 환자들에서는 ASCVD 위험도 감소를 위해 가능하다면 고강도 또는 적어도 중강도 스타틴 약물요법을 권고하였다. 또한, 환자들 개인의 위험인자를 고려한 10년 내 ASCVD 위험도 예측을 새로이 도입하여 스타틴 약물의 일차 예방 치료 기준을 제시하면서 향후 지속적인 임상연구 결과들의 축적이 이루어질 경우, 차후 지질 가이드라인에 반영될 것임을 언급하였다. NICE 가이드라인 draft에서는 심혈관 10년 발생 위험도의 정확도를 높이기 위해 QRISK2 assessment tool을 도입하였고 심혈관 10년 발생 위험도를 10% 이상으로 하여 스타틴 치료가 필요한 환자의 범위가 확대되었으며 비용 대비 효과적인 측면을 고려하여 심혈관 일차 예방에 스타틴 약제중 atorvastatin 20 mg, 이차 예방에 atorvastatin 80 mg을 권고하고 있다. 결론적으로, 새로운 두 가이드라인의 등장으로 기존가이드 라인에 따른 지질 치료 전략은 수정이 불가피해 보인다. 다만, 현재 개정된 국내 지질 가이드라인은 위험요인 혹은 기존 질환을 바탕으로 LDL 또는 TG 수치를 기준으로 하고 있는 반면, 새로운 지질 가이드라인은 대부분의 환자에서 고강도 또는 적어도 중강도 스타틴 약물요법을 권

고하고 있고 대상 범위도 확대되었다는 점에서 국내 환자들에게 어느 정도로 적용될지는 향후 상당한 시간과 많은 국내 자료의 축적이 필요할 것으로 예상된다.

중심 단어: 가이드라인, 콜레스테롤, 스타틴, HMG-CoA, 심혈관계 질환

REFERENCES

1. Stone NJ, Robinson J, 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(25 Suppl 2):S1-45.
2. National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification (update): draft full guideline. England: National Institute for Health and Care Excellence, 2014. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-CGWAVER123/Documents>
3. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-590.
4. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
5. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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;106:3143-3421.
6. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
7. National Institute for Health and Care Excellence. 2014 NICE LIPID modification draft for consultation. England: National Institute for Health and Care Excellence, 2014. Available from: <http://www.nice.org.uk/Guidance/InDevelopment/GID-CGWAVER123/Documents>