2021년 제2차 고대의료원 구로병원 가정의학과 일차의료 연수강좌

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

고대의료원 구로병원 가정의학과

KU MEDICINE KOREA UNIVERSITY MEDICINE

2021 연수강좌

개요

■ 일 시 : 2021년 12월 4일 (토) 14:00 ~ 18:15
■ 평 점 : 대한의사협회 4점

프로그램

개회사	김선미 (고대구로병원 가정의학과)
초음파의 원리와 흔한 소견 이해	박효진 (고대구로병원 가정의학과)
항응고제 사용 최신지견	노승영 (고대구로병원 순환기내과)
코로나 백신 팩트체크	송준영 (고대구로병원 감염내과)
약물 발진 - 노령화와 성인병의 그늘	전지현 (고대구로병원 피부과)
노인 고혈압 진단과 관리 Tip	신지인 (고대구로병원 가정의학과)
노인 심혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 약물치료 최신지견	손정식 (고대구로병원 가정의학과)
일차의료 골다공증 약물치료 실전	남가은 (고대구로병원 가정의학과)
일차의료 인지기능 저하 접근과 치료	김치경 (고대구로병원 신경과)

차례

1 **초음파의 원리와 흔한 소견 이해**
박효진 (고대구로병원 가정의학과)

43 **항응고제 사용 최신지견**
노승영 (고대구로병원 순환기내과)

65 **코로나 백신 팩트체크**
송준영 (고대구로병원 감염내과)

87 **약물 발진 - 노령화와 성인병의 그늘**
전지현 (고대구로병원 피부과)

119 **노인 고혈압 진단과 관리 Tip**
신지인 (고대구로병원 가정의학과)

147 **노인 심혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 약물치료 최신지견**
손정식 (고대구로병원 가정의학과)

179 **일차의료 골다공증 약물치료 실전**
남가은 (고대구로병원 가정의학과)

211 **일차의료 인지기능 저하 접근과 치료**
김치경 (고대구로병원 신경과)

개회사

김선미 (고대의료원 구로병원 가정의학과장)

약력(Profile)

~ 1991 .02 : 고려대학교 의과대학 졸업
~ 2005 .08 : 고려대학교 의학박사

경력
~ 2005 .02 : 고대의료원 안암병원 가정의학과 임상교원
2005 .09 ~ 2008 .02 : 고려대학교 의과대학 가정의학교실 조교수
2008 .03 ~ 2011 .02 : 고려대학교 의과대학 가정의학교실 부교수
2009 .09 ~ 2010 .08 : Harvard Medical School Beth Israel Deaconess Medical Center Research Fellow
2011 .03 ~ : 고려대학교 의과대학 가정의학교실 교수
2012 .02 ~ : 고려대학교 의과대학 가정의학교실 주임교수
2012 .03 ~ : 고대의료원 구로병원 가정의학과장

초음파의 원리와 흔한 소견 이해

박효진 (고대구로병원 가정의학과)

약력(Profile)

경상대학교 의학전문대학원 졸업
성애병원 가정의학과 전공의
고대구로병원 가정의학과 임상강사

고대의료원 구로병원 가정의학과

2021 연수강좌

초음파의 원리와 흔한 소견 이해

박효진
고대구로병원 가정의학과

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

초음파의 원리와
흔한 소견 이해하기

고대구로병원 가정의학과 박효진
2021.12.04

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

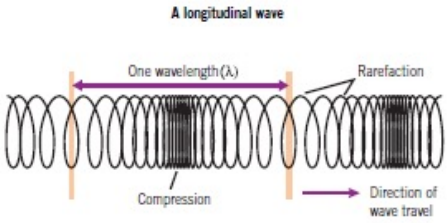
Contents

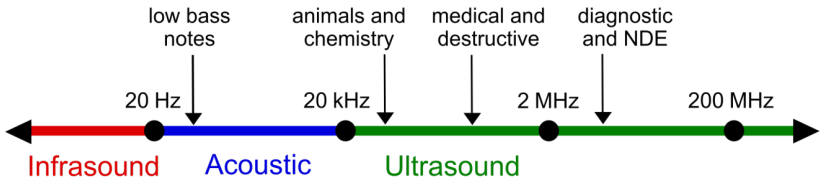
- Basic principles based on physics of ultrasound
- Interaction with matter
  - Absorption (Attenuation)
  - Reflection
  - Refraction
  - Scattering
  - Transmission
- Technical aspects of the ultrasound image
- Artifacts

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Overview

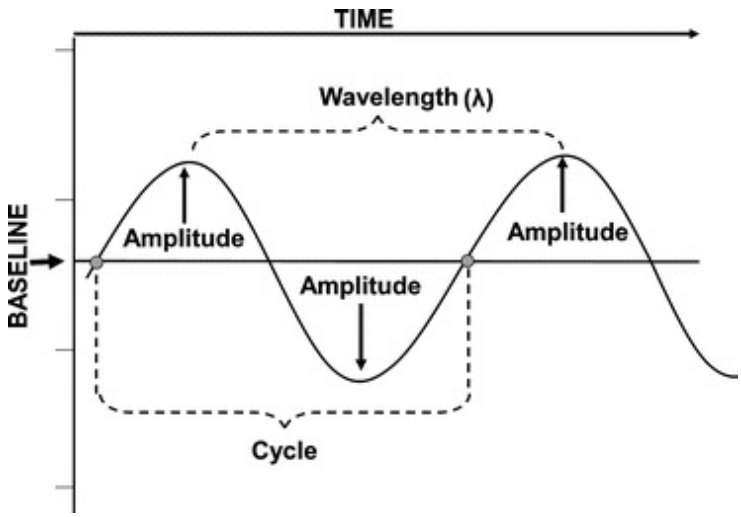
- Ultrasound
  - Sound wave
    - mechanical and longitudinal waves wave that can transfer a distance using a media
    - cannot travel through vacuum.
  - Audible sound : 20~20KHz
  - Medical uses : 2.0~15.0MHz





고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Basic ultrasound physics

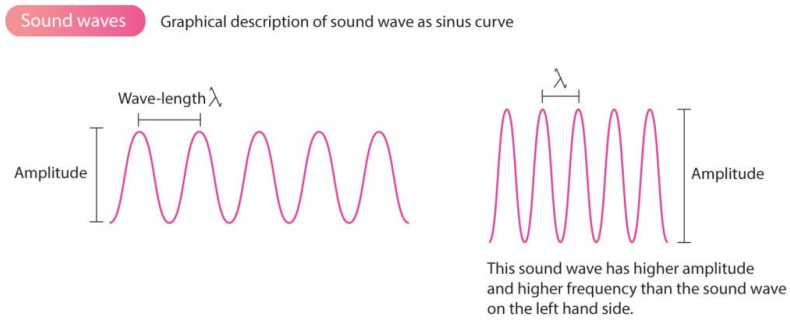


https://radiologykey.com/

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Frequency

- Number of cycles per sound

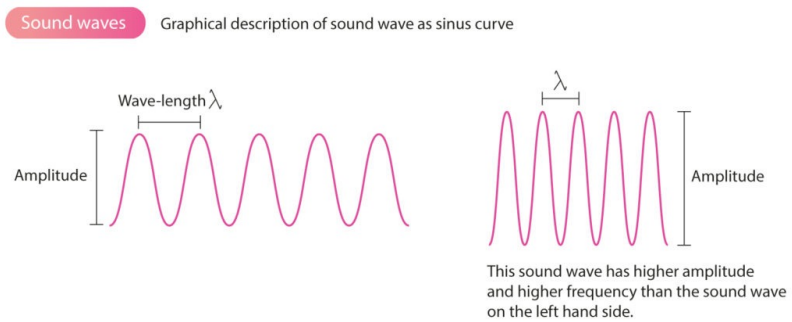


https://ecgwaves.com/topic/ultrasound-physics/

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Wavelength

- Distance over which one cycle occurs



https://ecgwaves.com/topic/ultrasound-physics/

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Velocity

- Speed at which a sound wave travels through a medium (m/sec or cm/sec)
- Determined by density and stiffness of media
  - Slowest in air/gas
  - Fastest in solids
- Average speed of ultrasound in body is 1,540m/sec

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Velocity, frequency & wavelength

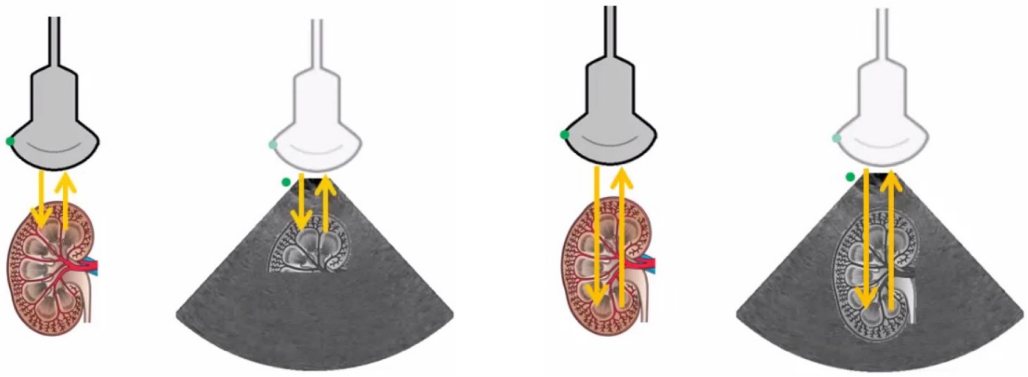
- Given a constant velocity, as frequency increases wavelength decreases
- $V=f \times \lambda$

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Velocity

Near field imaging

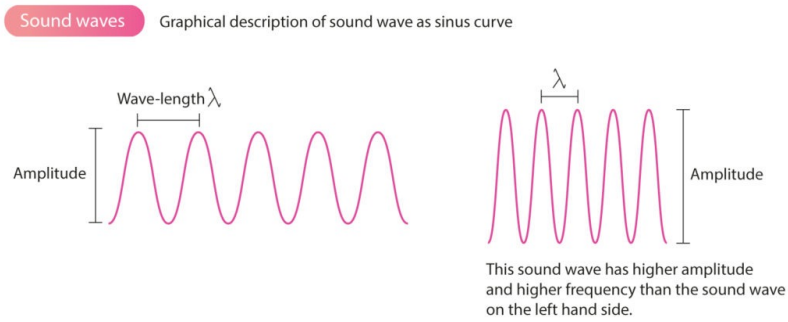
Far field imaging



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Amplitude

- The strength/intensity of a sound wave at any given time
- Represented as height of the wave
- Decreases with increasing depth



https://ecgwaves.com/topic/ultrasound-physics/

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Amplitude

- Irrespective of the Frequency the Amplitude remains constant.

- Defines the brightness of the image
  - The Higher the Amp., the brighter the image and the lower the more darker the images

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

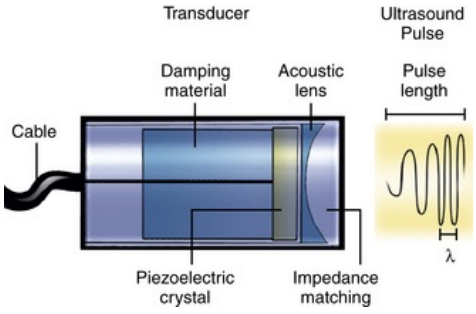
How does an ultrasound machine make an image from a body?

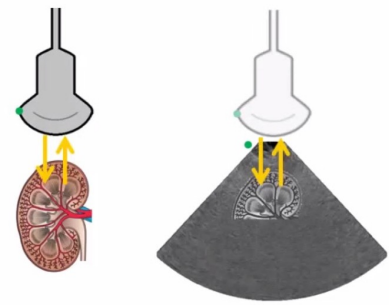
고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://thoracickey.com/principles-of-echocardiographic-image-acquisition-and-doppler-analysis/

Piezoelectric Effect of Ultrasound

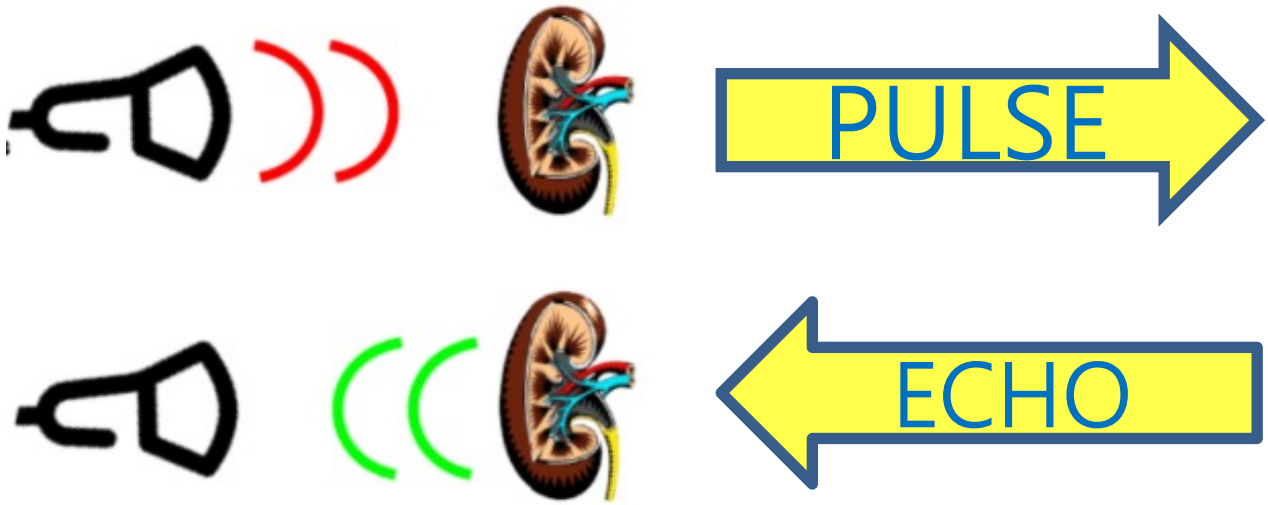
- Electrical Energy converted to Sound waves
- The Sound waves are reflected by tissues
- Reflected Sound waves are converted to electrical signals and later to Image





고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

"Pulse" vs. "Echo"



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

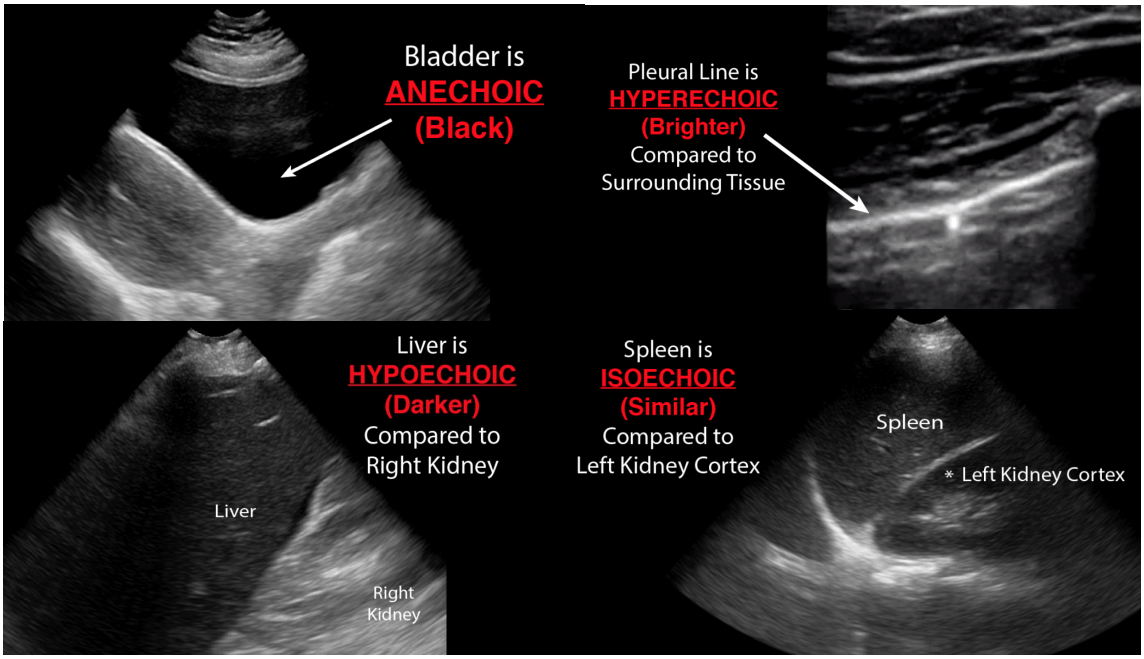
Echogenicity

- "Echogenicity" refers to how bright (echogenic) a tissue appears on ultrasound relative to another tissue.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy/#Basic_Ultrasound_Terminology_Echogenicity

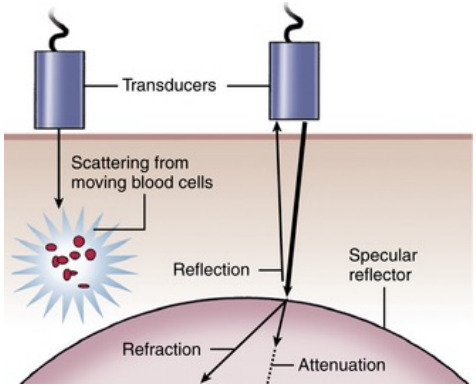
Echogenicity



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Interaction with matter

- Absorption (Attenuation)
- Reflection
- Refraction
- Scattering
- Transmission…



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Impedance

- Acoustic impedance
  - Amplitude of returning echo is proportional to the difference in acoustic impedance between the two tissues
- Using ultrasound gel at time of scanning
  - allow the ultrasound waves to pass into the body without reflecting off intervening air.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Impedance

Table 3. Acoustic impedance of different tissues in relation to density and sound propagation. Modified from Wolbarst [33]

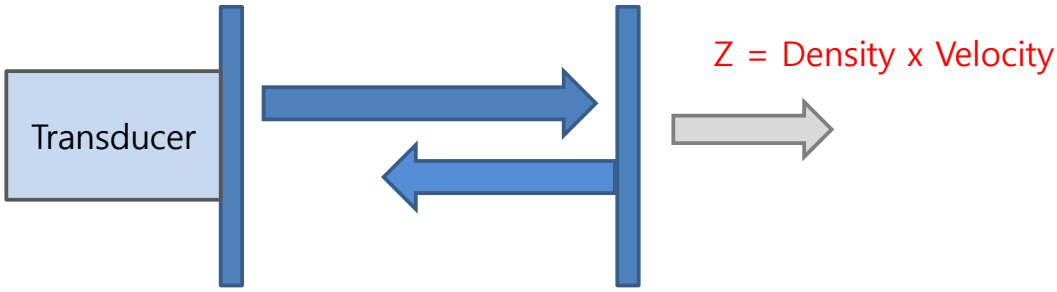
Material	Density ρ (kgm^{-3})	Speed c (ms^{-1})	Characteristic impedance Z (kgm^{-2}s^{-1}) × 10^6	Absorption coefficient α (dB cm^{-1}) at 1 MHz
Water	1000	1480	1.5	0.0022
Blood	1060	1570	1.62	(0.15)
Bone	1380–1810	4080	3.75-7.38	(14.2–25.2)
Brain	1030	1558	1.55–1.66	(0.75)
Fat	920	1450	1.35	(0.63)
Kidney	1040	1560	1.62	–
Liver	1060	1570	1.64–1.68	(1.2)
Lung	400	650	0.26	(40)
Muscle	1070	1584	1.65–1.74	(0.96–1.4)
Spleen	1060	1566	1.65–1.67	–
Air	1.29	330	0.0004	12

Tsaklis, P., 2021. Presentation of Acoustic Waves Propagation and Their Effects Through Human Body Tissues.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Reflection

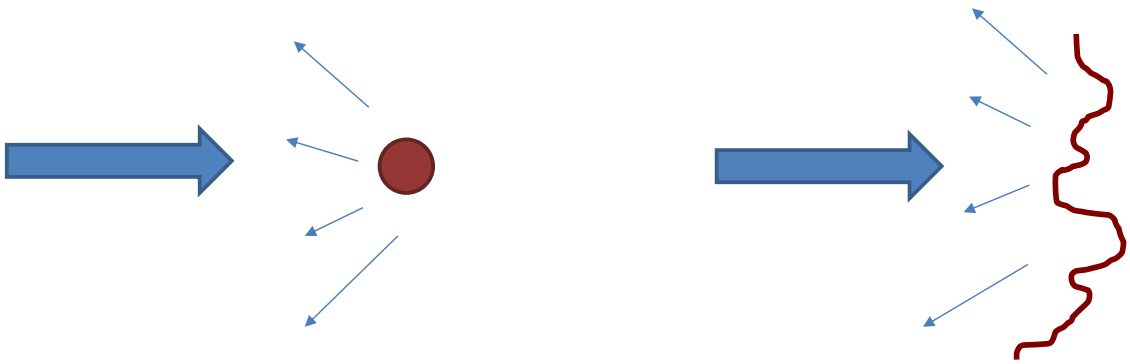
- Occurs at a boundary between 2 adjacent tissues or media
- The amount of reflection depends on differences in acoustic impedance (Z) between media
- The ultrasound image is formed from reflected echoes



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Scattering

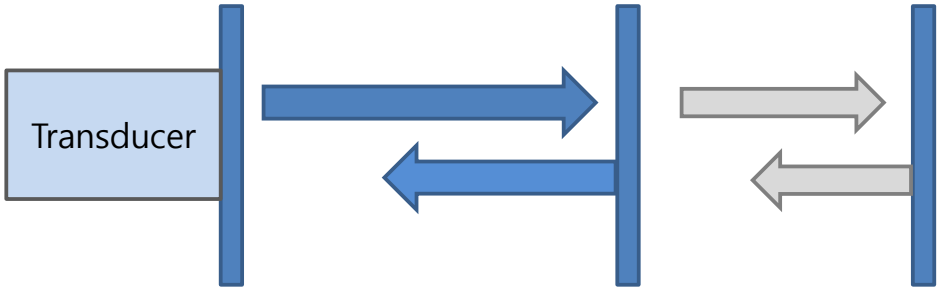
- Redirection of sound in several directions
- Caused by interaction with small reflector or rough surface
- Only portion of sound wave returns to transducer



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Transmission

- Not all the sound wave is reflected, some continues deeper into the body
- These waves will reflect from deeper tissue structures



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Attenuation

- The deeper the wave travels in the body, the weaker it becomes
- The amplitude of the wave decreases with increasing depth

ATTENUATION *is the Loss and Absorption of Ultrasound Energy Through a Medium*

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy/#Basic_Ultrasound_Terminology_Echogenicity

Attenuation

- The d weaker it becon
- The a creasing depth

ATTENUATION *is the Loss and Absorption of Ultrasound Energy Through a Medium*

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Attenuation

- The deeper the wave travels in the body, t t becomes
- The amplitude of the wave decreases with increasing depth

ATTENUATION *is the Loss and Absorption of Ultrasound Energy Through a Medium*

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Impedance and propagation

Table 3. Acoustic impedance of different tissues in relation to density and sound propagation. Modified from Wolbarst [33]

Material	Density ρ (kgm^{-3})	Speed c (ms^{-1})	Characteristic impedance Z (kgm^{-2}s^{-1}) × 10^6	Absorption coefficient α (dB cm^{-1}) at 1 MHz
Water	1000	1480	1.5	0.0022
Blood	1060	1570	1.62	(0.15)
Bone	1380–1810	4080	3.75-7.38	(14.2–25.2)
Brain	1030	1558	1.55–1.66	(0.75)
Fat	920	1450	1.35	(0.63)
Kidney	1040	1560	1.62	–
Liver	1060	1570	1.64–1.68	(1.2)
Lung	400	650	0.26	(40)
Muscle	1070	1584	1.65–1.74	(0.96–1.4)
Spleen	1060	1566	1.65–1.67	–
Air	1.29	330	0.0004	12

Tsaklis, P., 2021. Presentation of Acoustic Waves Propagation and Their Effects Through Human Body Tissues.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Impedance and propagation

Table 3. Acoustic impedance of different tissues in relation to density and sound propagation. Modified from Wolbarst [33]

Material	Density ρ (kgm^{-3})	Speed c (ms^{-1})	Characteristic impedance Z (kgm^{-2}s^{-1}) × 10^6	Absorption coefficient α (dB cm^{-1}) at 1 MHz
Water	1000	1480	1.5	0.0022
Blood	1060	1570	1.62	(0.15)
Bone	1			(14.2–25.2)
Brain				(0.75)
Fat				(0.63)
Kidney				–
Liver	1060	1570	1.64–1.68	(1.2)
Lung	400	650	0.26	(40)
Muscle	1070	1584	1.65–1.74	(0.96–1.4)
Spleen	1060	1566	1.65–1.67	–
Air	1.29	330	0.0004	12

Tsaklis, P., 2021. Presentation of Acoustic Waves Propagation and Their Effects Through Human Body Tissues.

- Fluid – Low AC – allow wave to pass
- Bones – High AC – will block

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Position of Reflected Echoes

- How does the system know the depth of the reflection?
- TIMING
  - The system calculates how long it takes for the echo to return to the transducer.
  - The velocity in tissue is assumed constant at 1,540m/sec.

$$Velocity = \frac{Distance \times 2}{Time}$$

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Gain

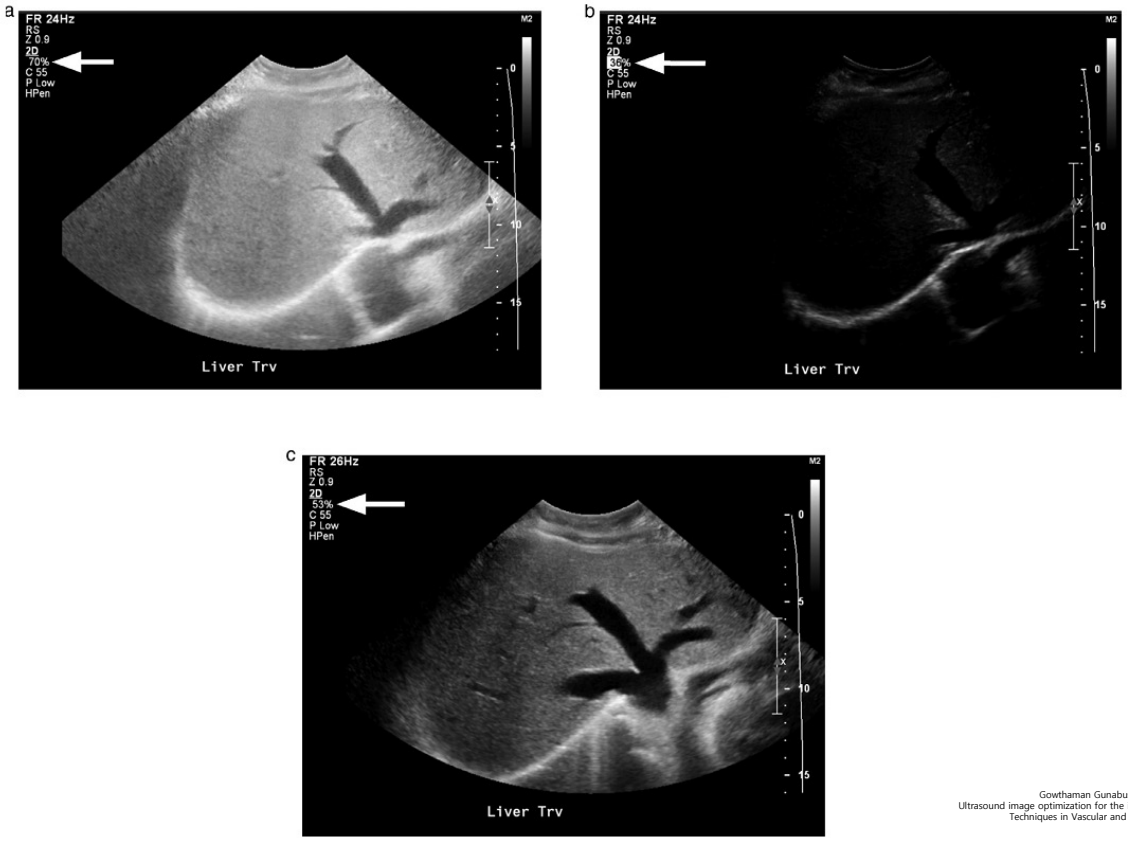
- Adjust the overall level of brightness using the gain function

low gain setting

high gain setting

optimal gain setting

고려 KOREA



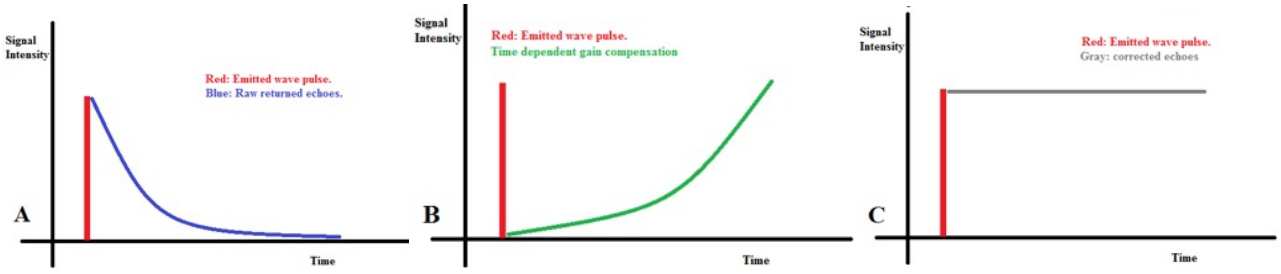
Gowthaman Gunabushanam, Leslie M. Scoutt,
Ultrasound image optimization for the interventional radiologist,
Techniques in Vascular and Interventional Radiology,
2021

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

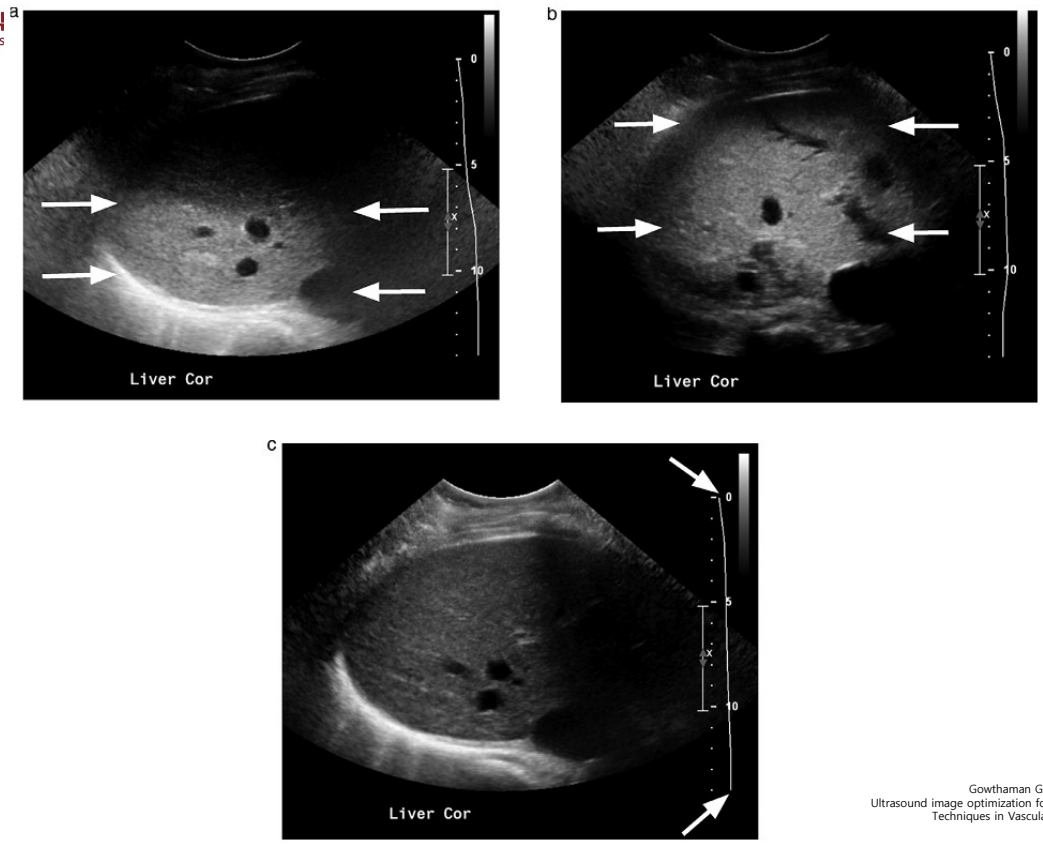
https://radiopaedia.org/articles/time-gain-compensation

Time gain compensation

- Post processing
- The Returned signal is amplified for better imaging at depths.



고려대학
KOREA UNIVERS

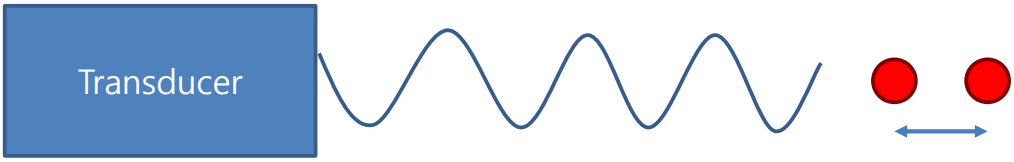


Gowthaman Gunabushanam, Leslie M. Scoutt,
Ultrasound image optimization for the interventional radiologist,
Techniques in Vascular and Interventional Radiology,
2021

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Resolution

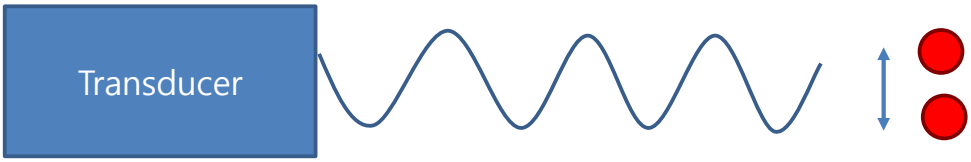
- Axial Resolution
  - specifies how close together two objects can be along the axis of the beam, yet still be detected as two separate objects
  - frequency (wavelength) affects axial resolution



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Resolution

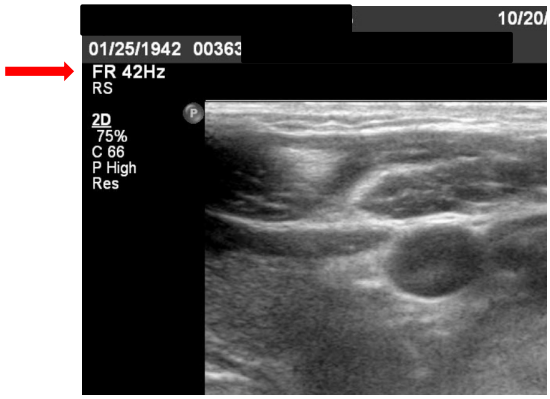
- Lateral Resolution
  - the ability to resolve two adjacent objects that are perpendicular to the beam axis as separate objects
  - Beam-width affects lateral resolution



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Resolution

- Temporal Resolution
  = 'Frame rate'
  - the ability to accurately locate the position of moving structures at particular instants in time
  - Important in cardiology



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

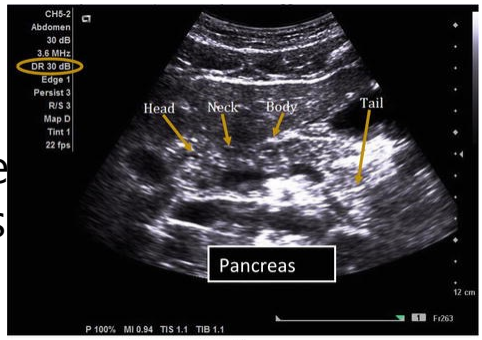
Resolution

- Contrast Resolution
  - the ability to resolve two adjacent objects of similar intensity/reflective properties as separate objects
  - Dynamic range
    - Determine the range of shades of gray

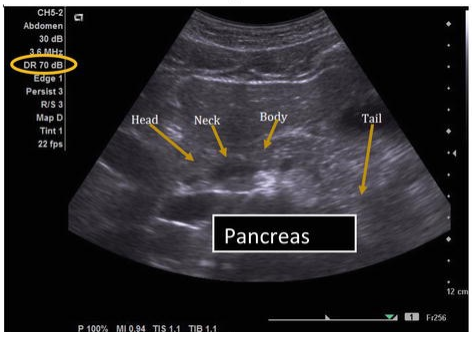
고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Resolution

- Contrast Resolution
  - the ability to resolve two adjace
    intensity/reflective properties as
  - Dynamic range
    - Determine the range of shades of



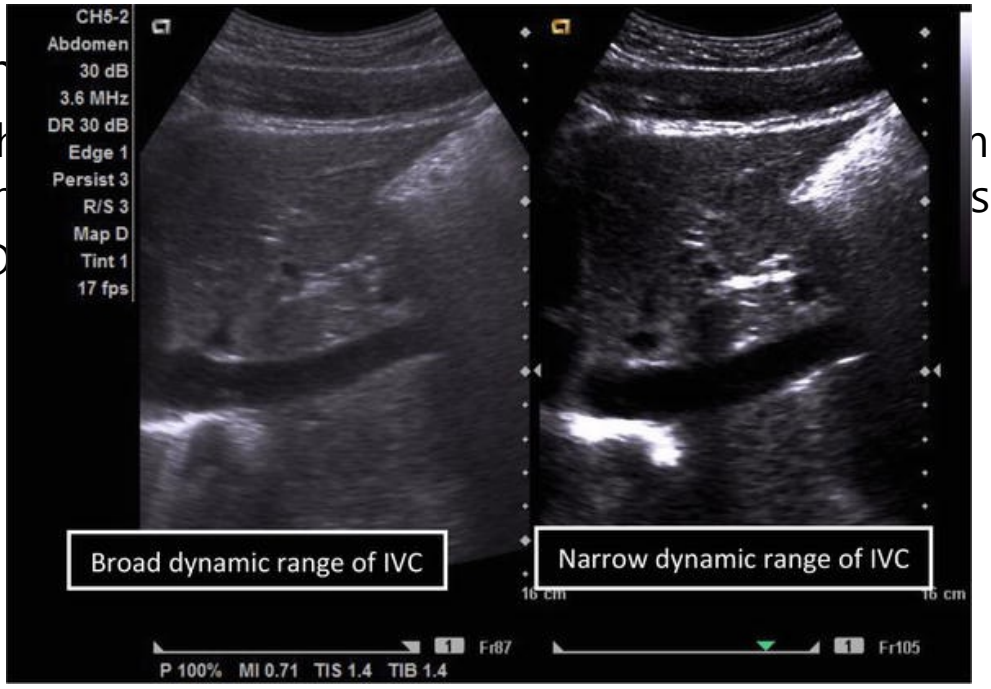
a



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Resolution

- Con
  - th ilar in s
  - D



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

What determines how far ultrasound waves can travel?

- The **FREQUENCY** of the transducer
  - The HIGHER the frequency, the LESS it can penetrate
  - The LOWER the frequency, the DEEPER it can penetrate
- Attenuation is directly related to frequency.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Frequency vs. Resolution

- The frequency also affects the QUALITY of the ultrasound image
  - The HIGHER the frequency, the BETTER the resolution
  - The LOWER the frequency, the LESS the resolution

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Transducer

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Transducer

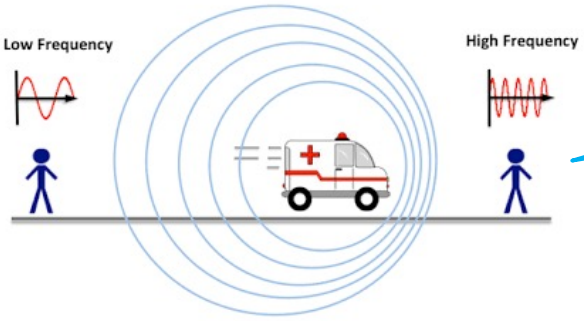
Convex transducer
초음파 영상이 사다리꼴 형태로 표현
2.0~5.0MHz로 low frequency이용
-Greater penetration
-Less resolution
즉, Deep structures

Linear transducer
초음파 영상이 직사각형 형태로 표현
7.0~15.0MHz로 high frequency이용
-Greater resolution
-Less penetration
즉, Shallow structures

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Doppler effect

- Apparent change in received frequency due to a relative motion between a sound source and sound receiver
  - Sound TOWARD receiver = ↑ frequency
  - Sound AWAY from receiver = ↓ frequency



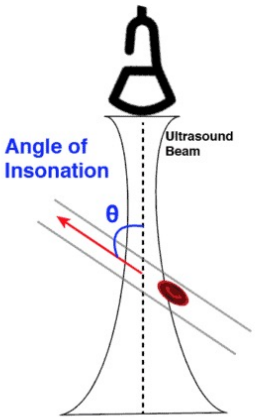
Ambulance = RBCs in Blood

https://www.tuttee.co/blog/phys-doppler-effect

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

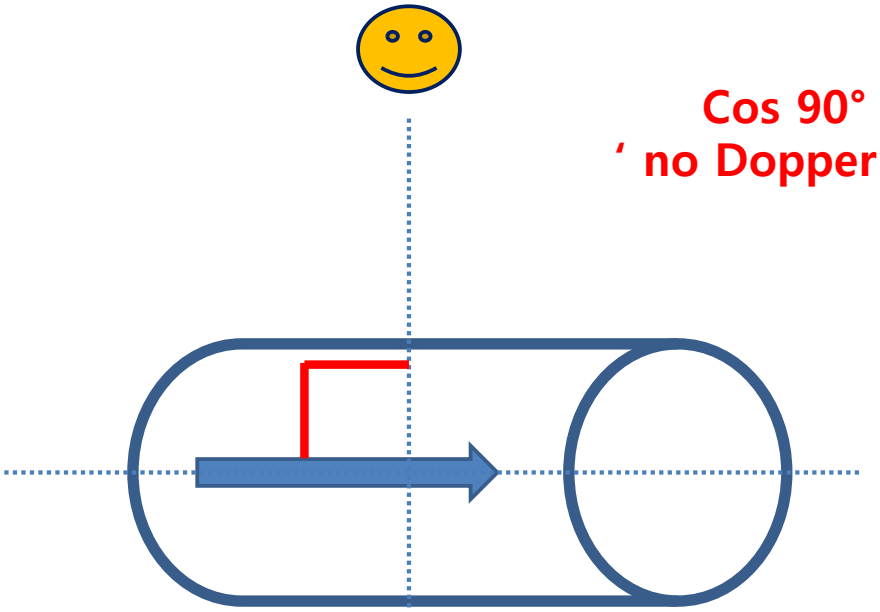
Doppler effect = Doppler shift

$$Doppler\ frequency\ shift = \frac{2vf\ cos\emptyset}{C}$$



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Doppler effect = Doppler shift

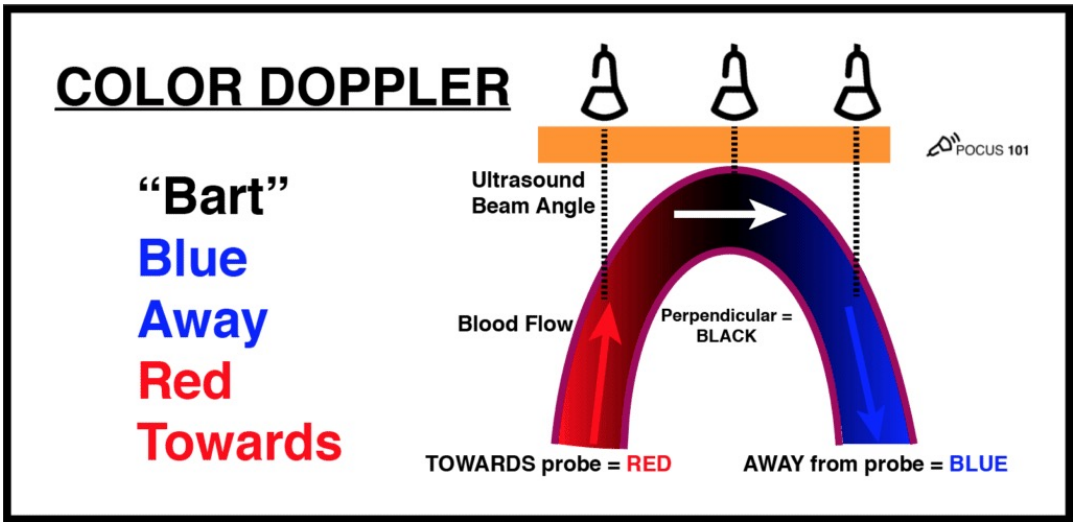


Cos 90° = 0
‘ no Dopper effect ‘

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

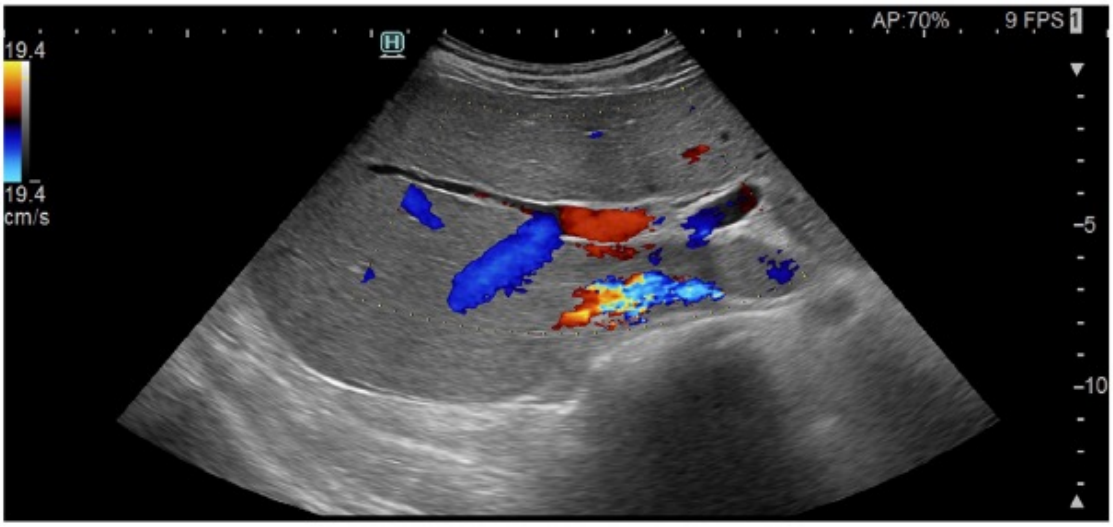
https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy/#Doppler_Shift_Equation

Color Doppler



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

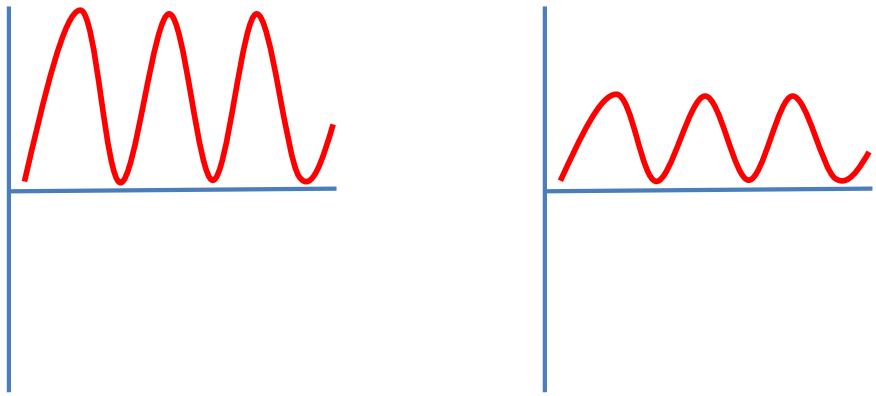
Color Doppler



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Doppler Display

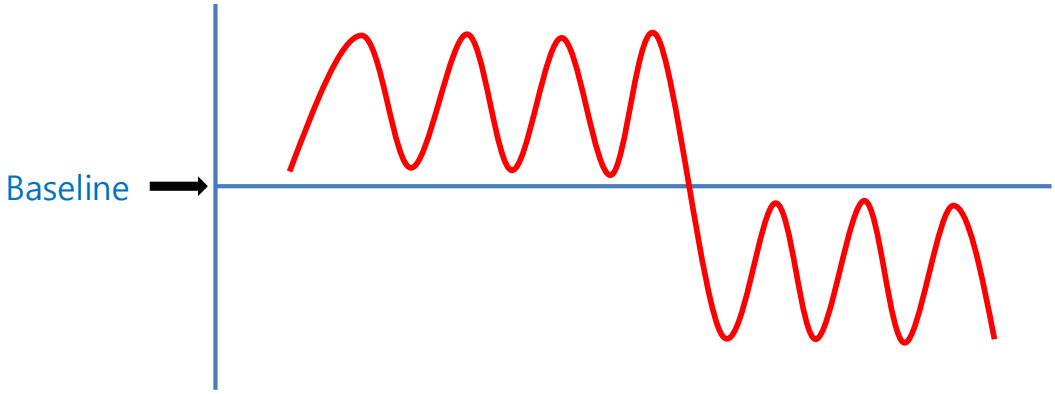
- Frequency/Velocity of Flow



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Doppler Display

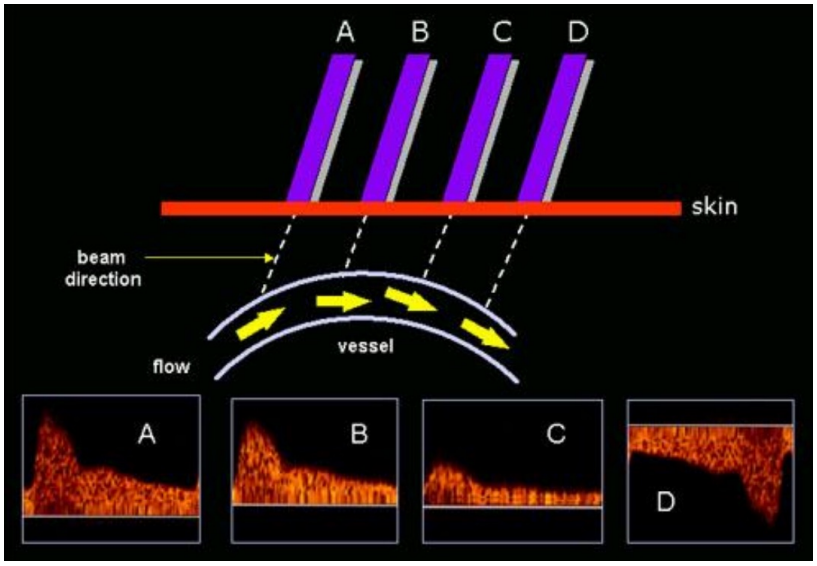
- Direction of Flow



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Doppler Display

- Pulse wave
- Continuous wave
- Tissue Doppler



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Artifacts

- Portions of the display which are not a "true" representation of the tissue imaged
- Utilize certain artifacts to characterize tissue

- Shadowing
- Enhancement
- Reverberation
- Comet tail
- Ring down
- Side lobe
- Mirror Image

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Acoustic Shadowing

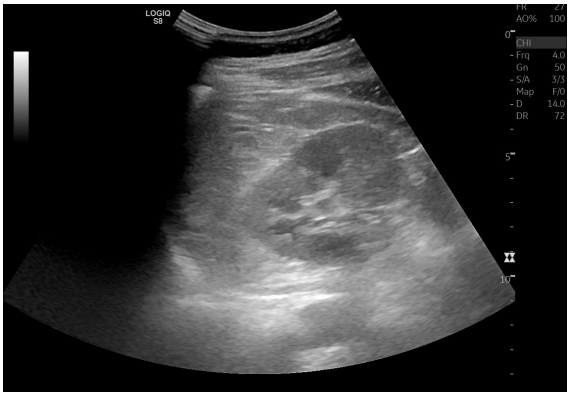
- Diminished sound or loss of sound posterior to a strongly reflecting or strongly attenuating structure
  - Strong reflectors
    - Large calcifications, bone
  - Strong attenuators
    - Solid tissue, significantly dense or malignant masses

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Acoustic Shadowing

- Occurs when ultrasound waves encounter a structure that has a high attenuation coefficient.

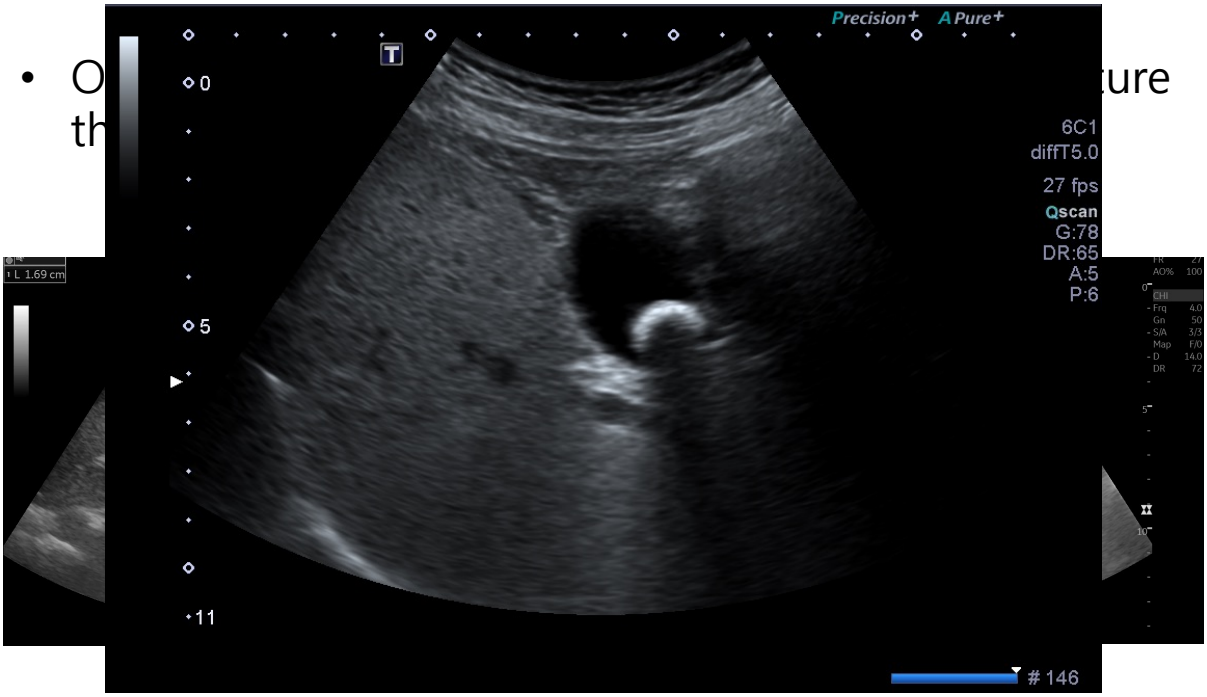
  ex) bones(ribs), and gallstones



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Acoustic Shadowing

- O ... ture th



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

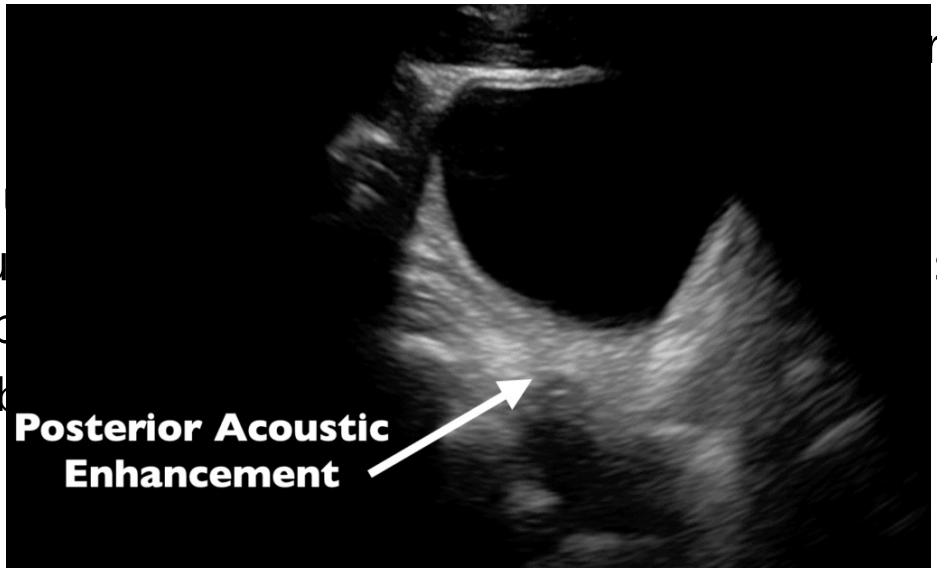
Acoustic Enhancement

- the opposite of the acoustic shadowing artifact
- occurs when USG waves pass through a structure with significantly low attenation such as blood or fluid-filled structures
  - bladder, GB, cyst, vessels, ocular USG

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Acoustic Enhancement

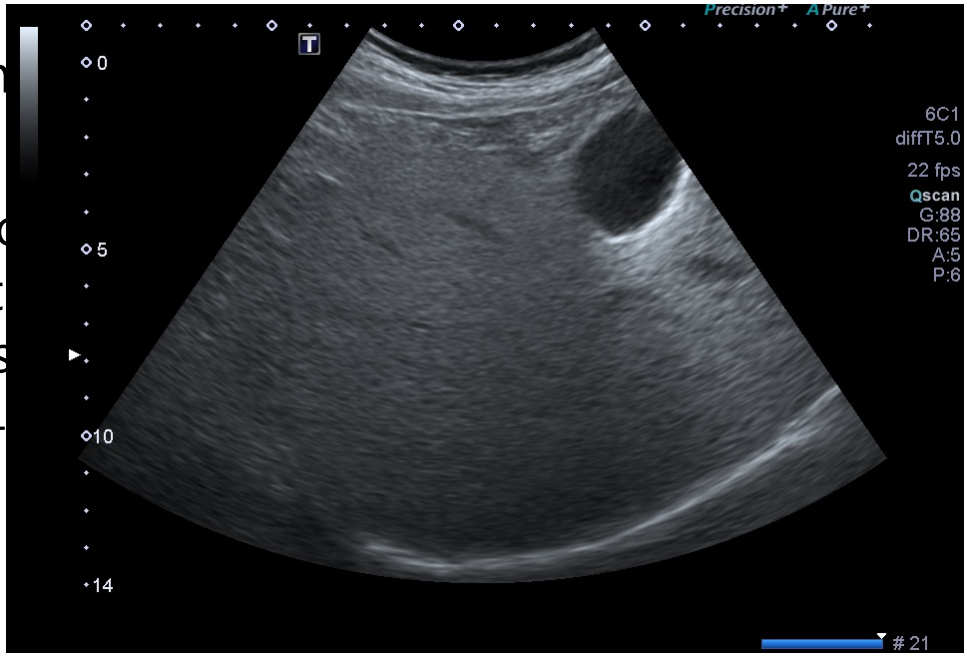
- the rtifact
- occ
  stru such
  as b
  – b



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Acoustic Enhancement

- th rtifact
- oc
  st such
  as
  –



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

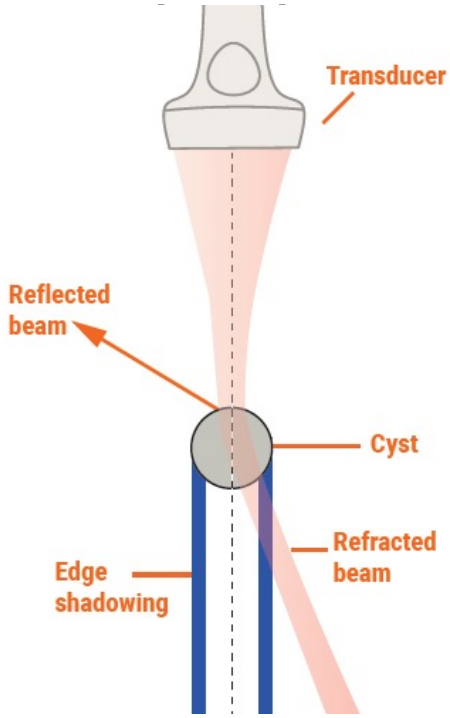
Edge Shadowing

- Due to refraction of the beam caused by both the curvature of the structure within the body and the path of the ultrasound beam.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus.org/resources/edge-shadowing-artifact/

Ec g

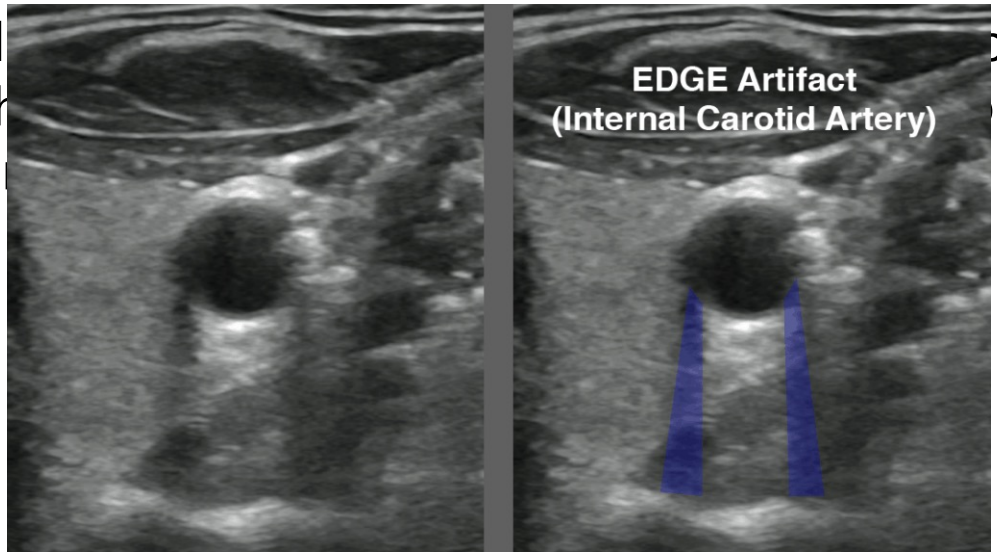


- due to refrac ised by both
the curvature in the body
and the path eam.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Edge Shadowing

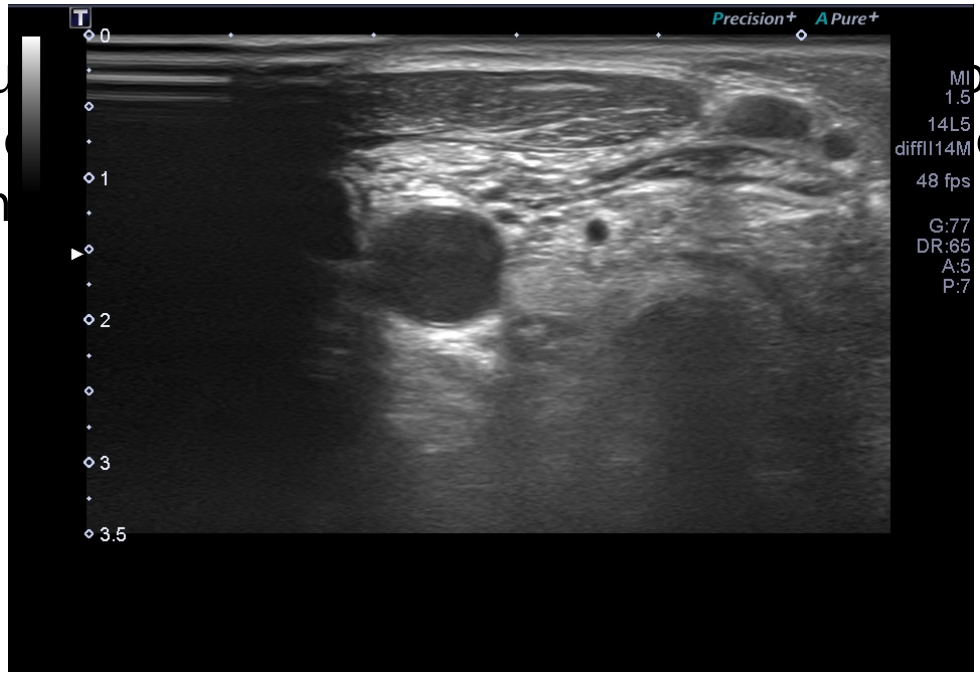
- d oth
  th ody
  a



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Edge Shadowing

- du oth
  th ody
  an



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Reverberation

- In the presence of highly reflective surfaces, echoes may reflect back and forth between the reflective surface and the ultrasound probe.
- Cause the ultrasound screen to record and display multiple echoes on the screen.

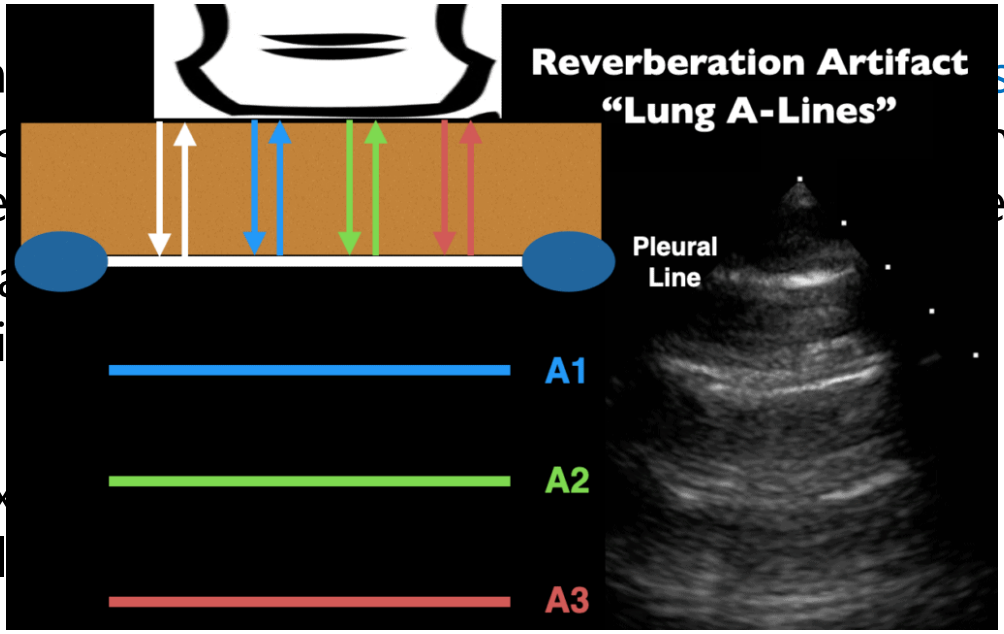
- Ex) needle, abdominal wall, fascia, GB wall, bladder wall

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy

Reverberation

- In s, ec n the re e.
- Ca di
- Ex bl



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Shin SJ, Jeong BJ. Principle and Comprehension of Ultrasound Imaging. J Korean Orthop Assoc. 2013;48(5):325-333.

Reverberation

- In the aces,
  echoes veen the
  reflecti obe.
- Cause and
  display
- Ex) nee vall,
  bladde

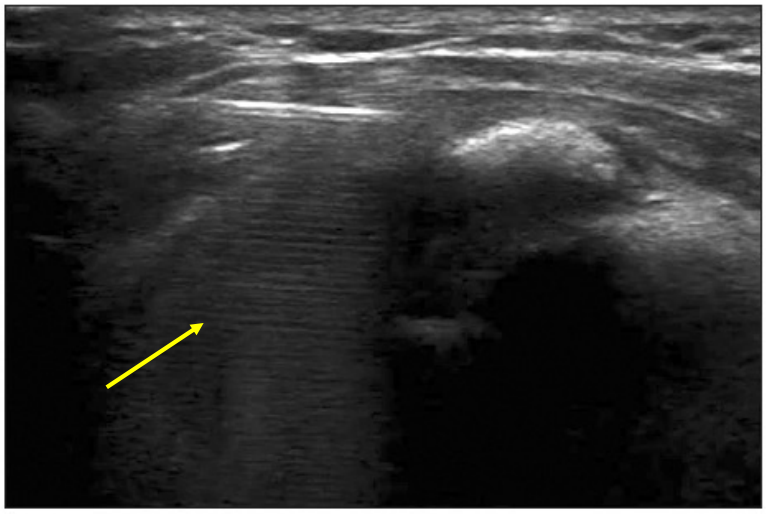
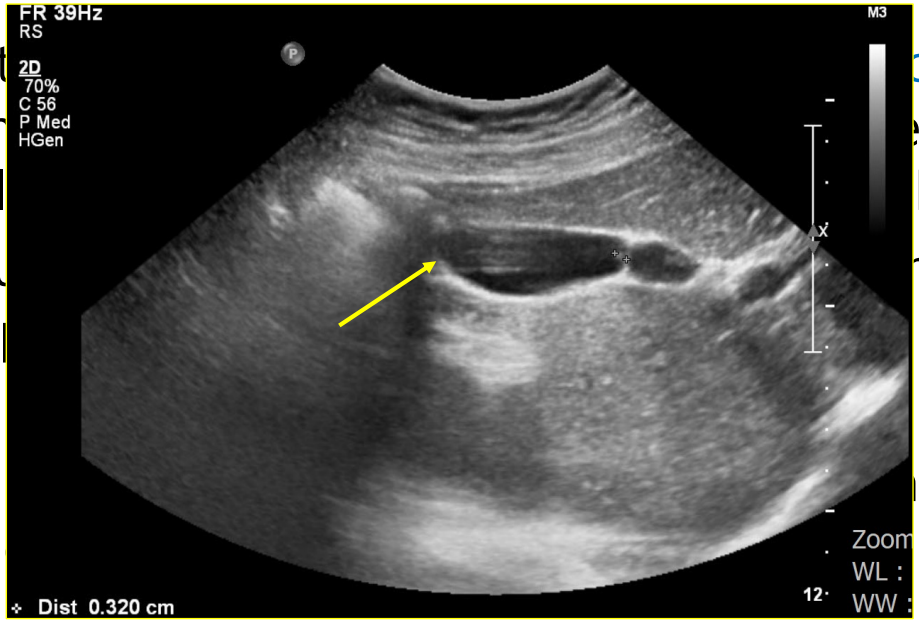


Figure 11. Reverberation. The display shows ultrasound echoes being repeatedly reflected when a needle is inserted into subacromial space.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Reverberation

- In t ces,
  ech en the
  refl be.
- Cau nd
  dis
- Ex) ll,
  bla



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

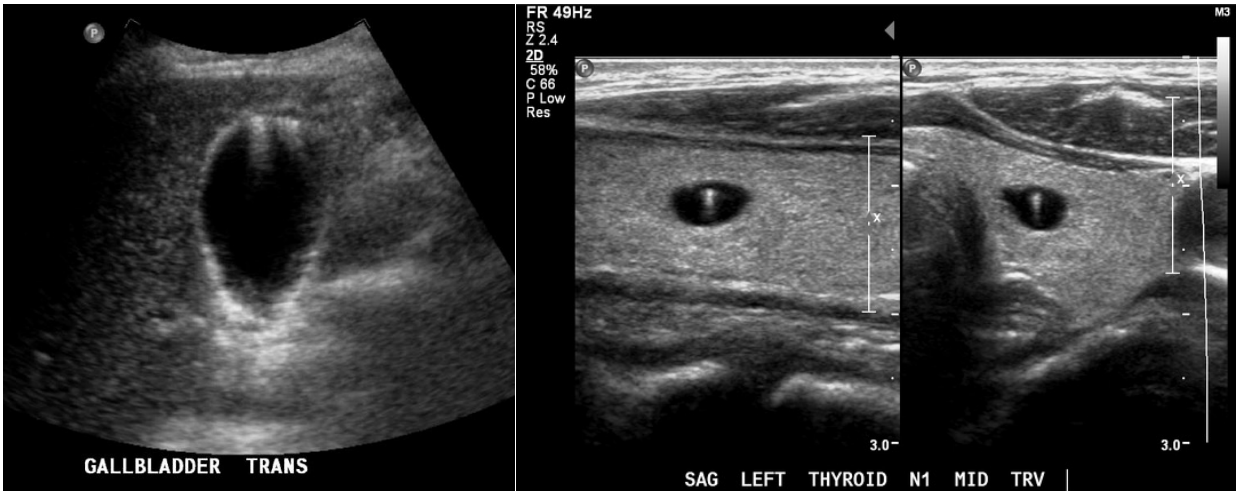
Comet tail sign

- a form of reverberation artifact
- When the two reflective surfaces are closely spaced together (such as the bevel of a metallic needle).
- Difficult to distinguish between each reflected echo.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://radiopaedia.org/articles/comet-tail-artifact-3

Comet tail sign



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Ring Down Artifact

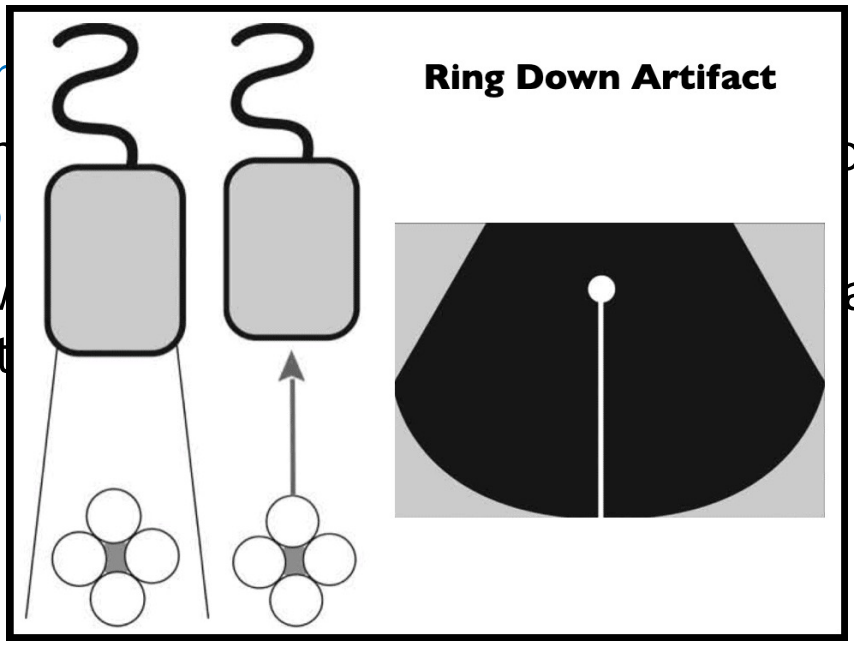
- Resonance artifact
- when fluid is trapped in a tetrahedron of air bubbles
- the waves reflect infinitely and result in an infinitely long vertical echogenic line.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy

Ring Down Artifact

- Resor
- Wher of air bubb
- the w an infinit

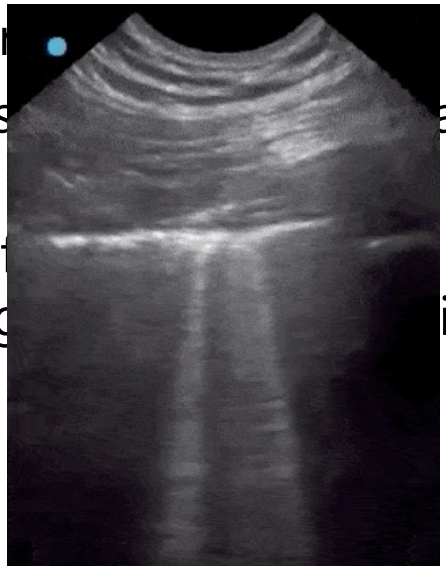


고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy

Ring Down Artifact

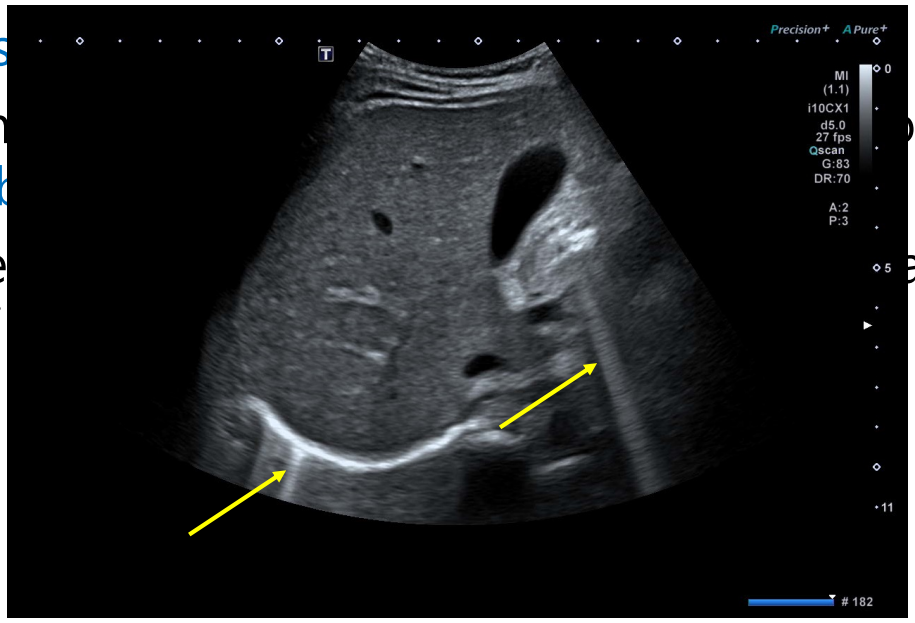
- Resonance ar
- When fluid is ahedron of air bubbles
- the waves ref result in an infinitely long ic line.



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

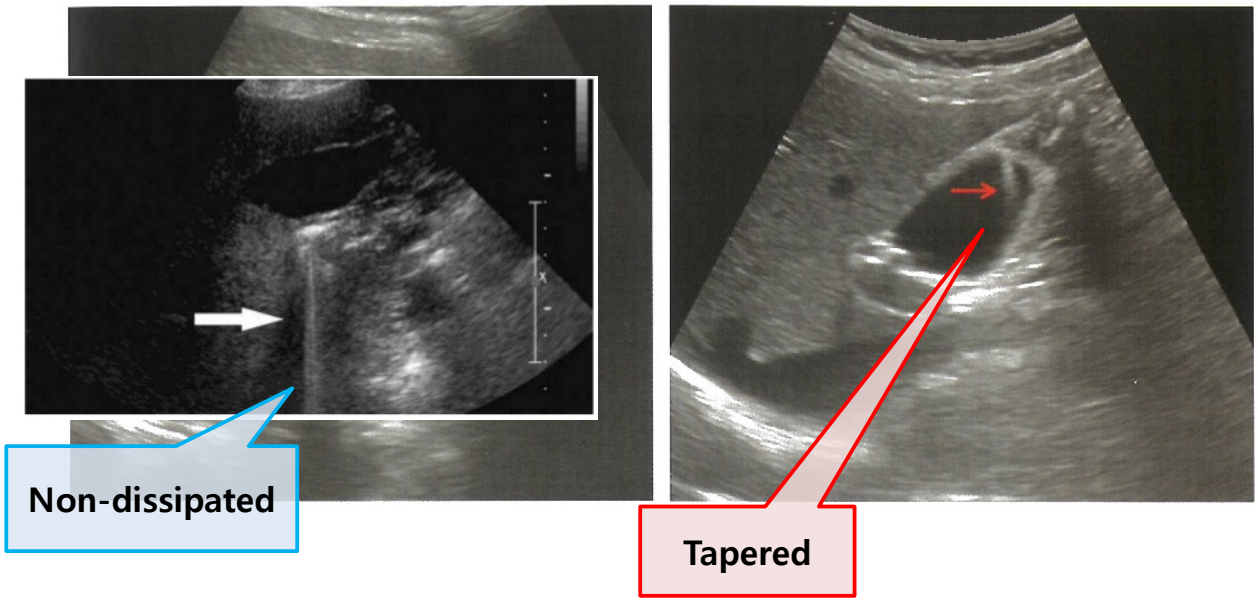
Ring Down Artifact

- Res
- Wh of air bub
- the an infi



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Ring down vs Comet tail sign



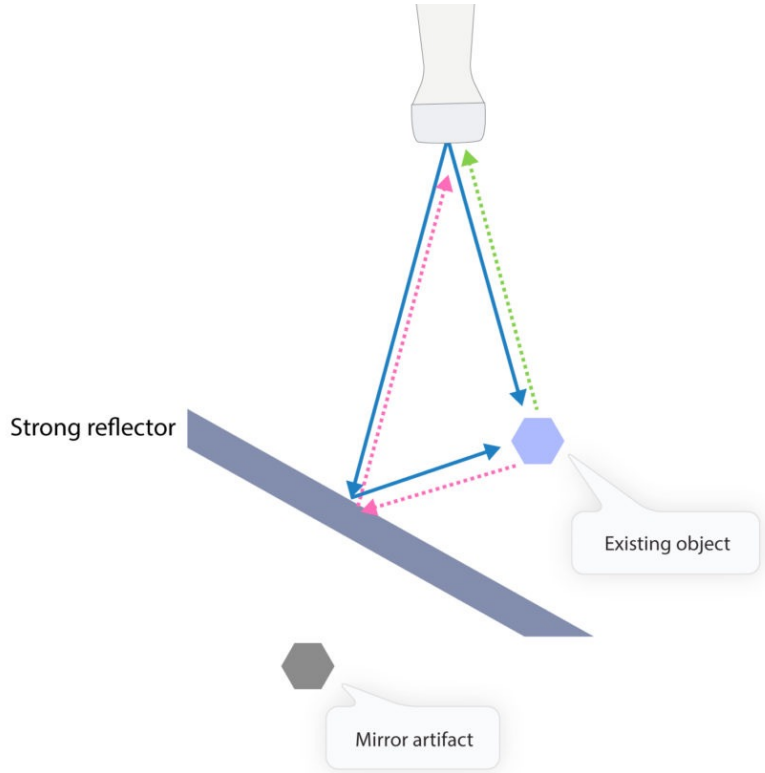
고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Mirror Image Artifact

- Occur under a strong reflector that acts as a mirror.
- The mechanism behind mirror image artifacts is similar to that of reverberations.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

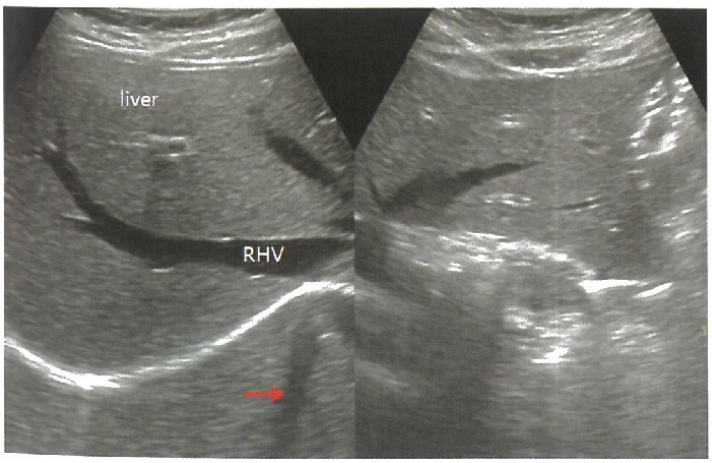
- Occur s as a mirror
- The m rtifacts is sim

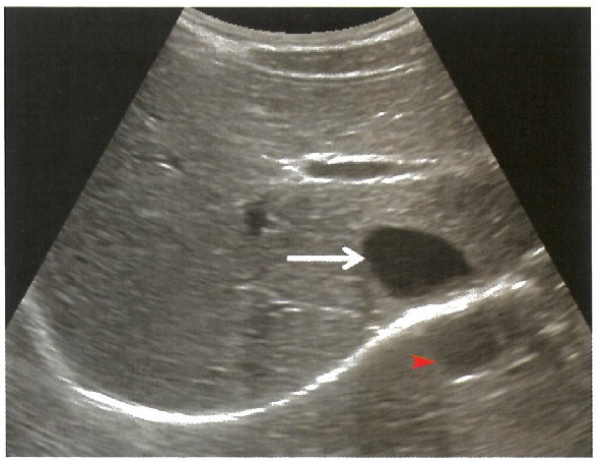


https://ecgwaves.com/topic/artifacts-in-ultrasound-imaging/

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Mirror Image Artifact

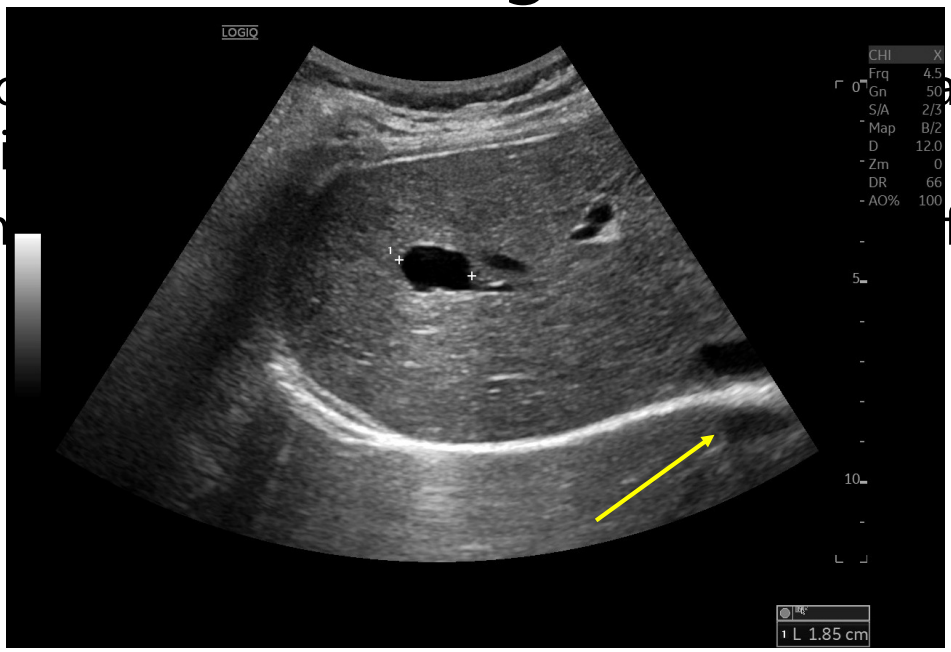




고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Mirror Image Artifact

- Oc as a mi
- Th facts is

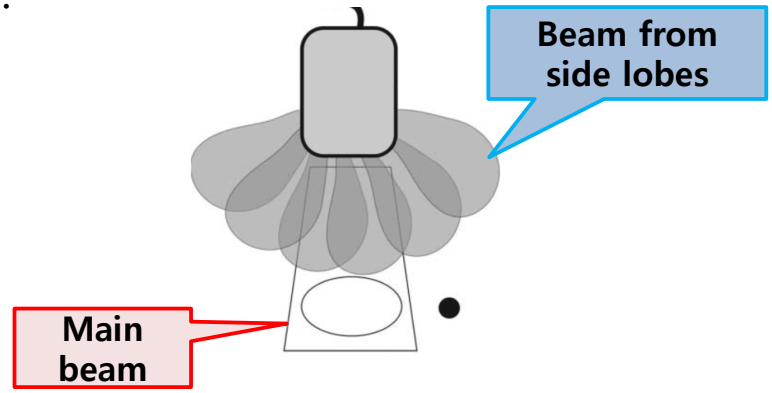


고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

https://www.pocus101.com/basic-principles-of-ultrasound-physics-and-artifacts-made-easy

Side Lobe Artifact

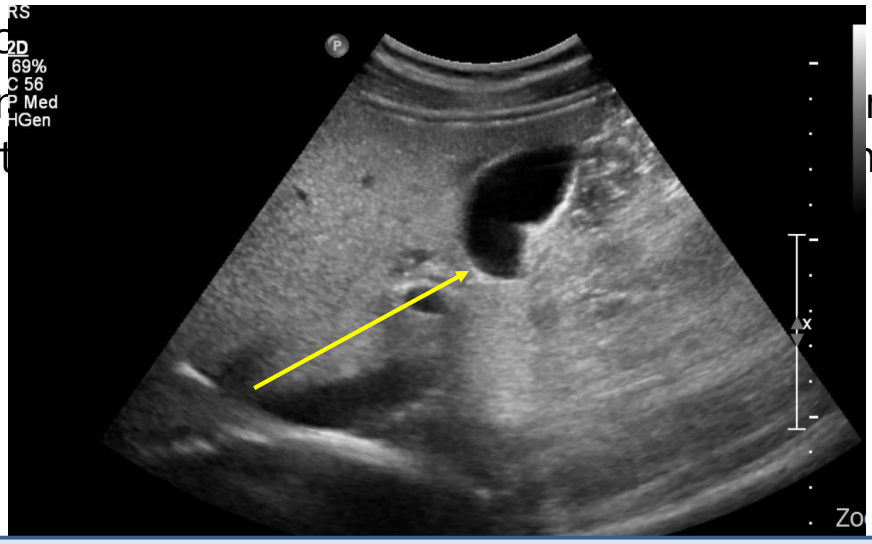
- The central beam/side lobes from transducer
- When the beam of an off-axis side lobe encounters a structure and returns this off-axis object as coming from the main beam.



고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Side Lobe Artifact

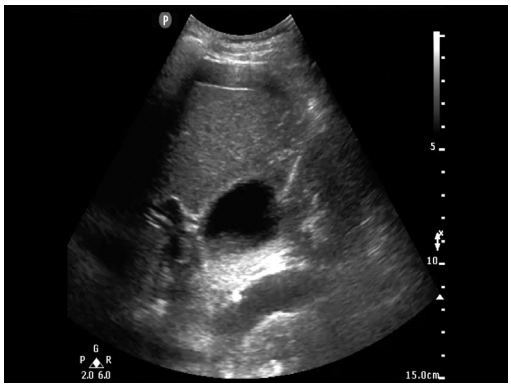
- The c
- Wher nters a struct ming from



When side loves encounter strong reflectors (fluid-filled cyst, calcification, pericardium, mechanical heart valves, etc)

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

Side Lobe Artifact



Side lobe/pseudo-sludge

Actual sludge

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

감사합니다.

항응고제 사용 최신지견

노승영 (고대구로병원 순환기내과)

약력(Profile)

1999 ~ 2005 : 고려대학교 의과대학 학사
2007 ~ 2009 : 고려대학교 의과대학 석사
2012 ~ 2020 : 고려대학교 의과대학 박사

경력
2005 ~ 2006 : 고려대학교 의료원 수련의
2006 ~ 2010 : 고려대학교 의료원 내과 전공의
2010 ~ 2013 : 병무청 징병전담의 군복무
2013 ~ 2015 : 고려대학교 안암병원 순환기내과 전임의
2015 ~ 2017 : 고려대학교 안암병원 순환기내과 임상조교수
2017 ~ 2019 : 동국대학교 일산병원 심혈관내과 조교수
2019 ~ 2020 : 고려대학교 구로병원 순환기내과 임상조교수
2020 ~ : 고려대학교 구로병원 순환기내과 임상부교수

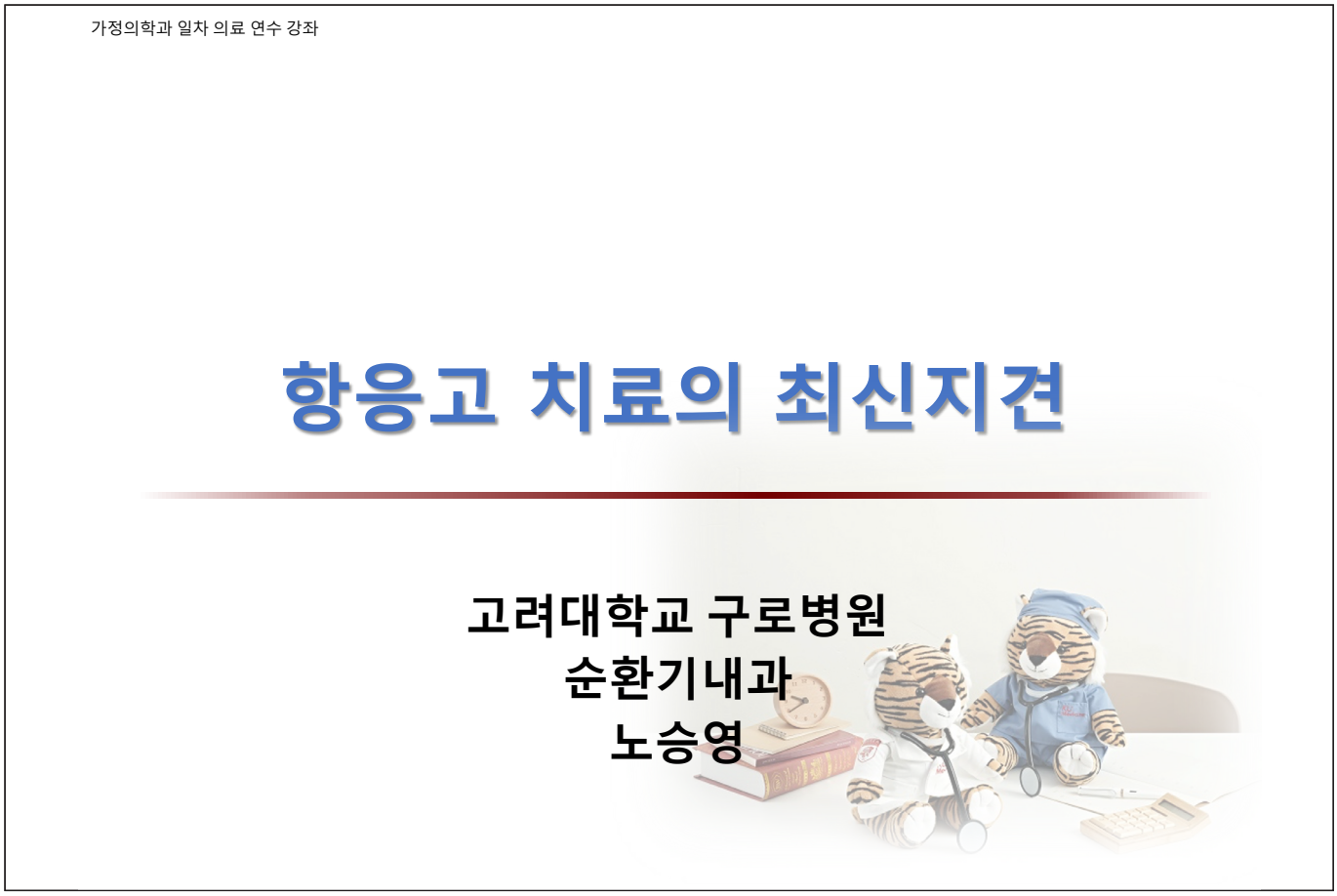
고대의료원 구로병원 가정의학과

KOREA UNIVERSITY MEDICINE

2021 연수강좌

항응고제 사용 최신지견

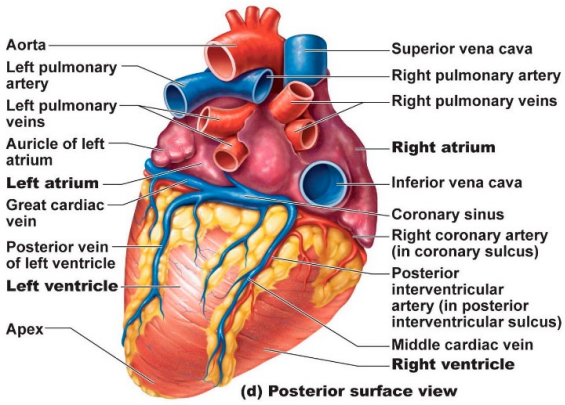
노승영
고대구로병원 순환기내과

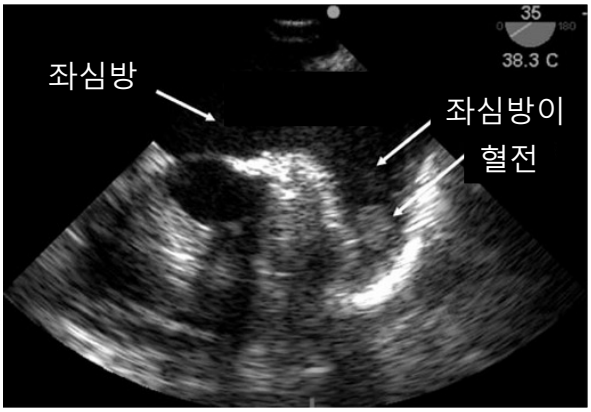


The complication of AF: Stroke

심방세동 환자 중 뇌경색 발생률: 연간 약 5%

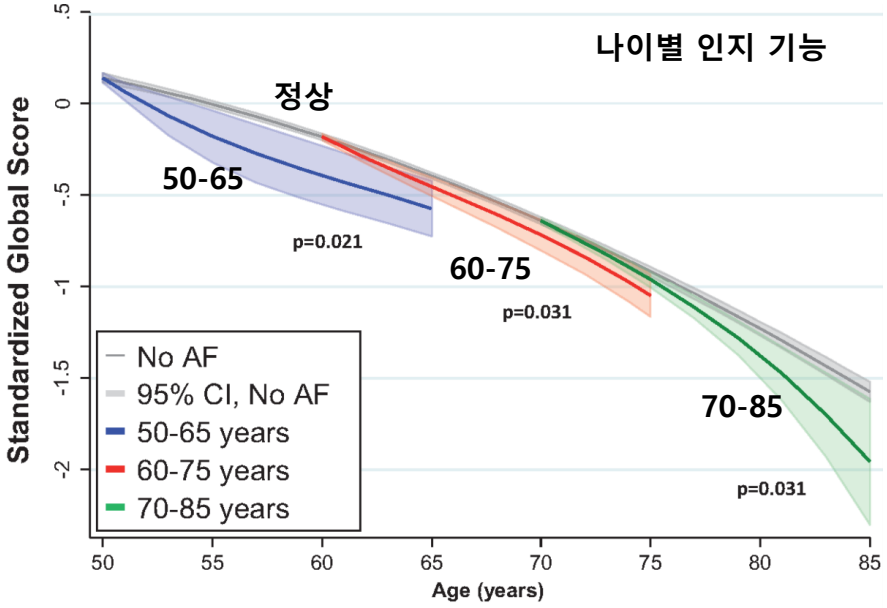
고령(65세 이상), 고혈압, 당뇨, 심부전, 뇌경색의 병력, 심장 판막질환





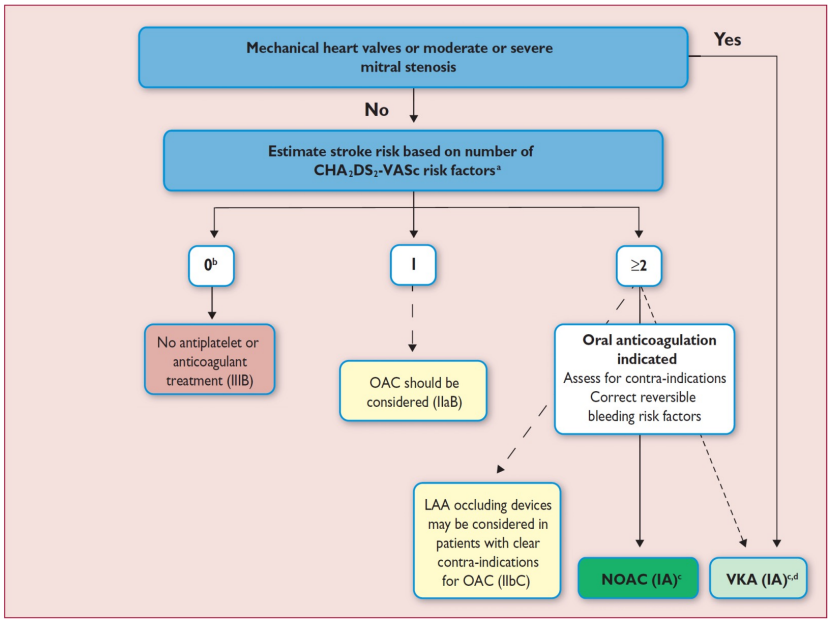
경식도 심초음파

Atrial fibrillation and cognitive impairment



Eur Heart J. 2017 Sep 7;38(34):2612-2618.

Anticoagulation in AF patient



2016 ESC Guidelines

Who is in high risk of stroke ?

CHA_2DS_2-VASc score

Risk Factor	Score
Congestive heart failure / LV dysfunction	1
Hypertension	1
Age ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
Stroke / TIA / thromboembolism	2
Vascular disease (MI, PAD, Aortic plaue)	1
Age 65-74	1
Sex **c**ategory (female)	1
Maximum score	**9**

Score	Annual Stroke risk
0	0.2 %
1	0.6 %
2	2.2 %
3	3.2 %
4	4.8 %
5	7.2 %
6	9.7 %
7	11.2 %
8	10.8 %
9	12.2 %

Eur Heart J. 2012 Jun;33(12):1500-10

Warfarin (Vitamin K Antagonist)

Major limitation

- ▶ 좁은 치료 농도 범위 (PT INR 2-3)
- ▶ 같은 용량이라도 체내 반응이 다양하고 예측할 수 없다.
- ▶ 약과 음식과의 상호작용
- ▶ 용량 조절과 유지를 위한 정기적인 혈액검사의 필요
- ▶ 약의 시작과 중단 시 체내 농도 변화가 느리다.

New Oral Anticoagulant (NOAC)

VKA에 비해

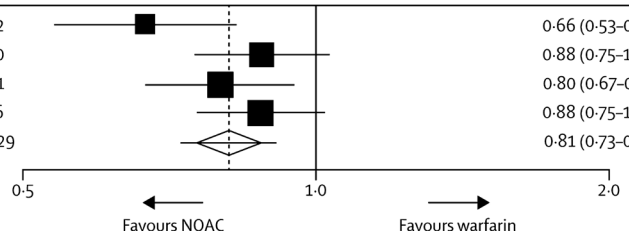
→ Novel oral anticoagulant
→ Direct oral anticoagulant (DOAC)

- ▶ 상대적으로 일정한 체내 반응
- ▶ 약물 또는 음식과 상호작용이 덜하다.
- ▶ 용량 조절과 유지를 위한 정기적인 혈액검사가 필요없다.
- ▶ 약의 시작과 중단 시 빠른 체내 농도의 변화.

NOAC vs Warfarin

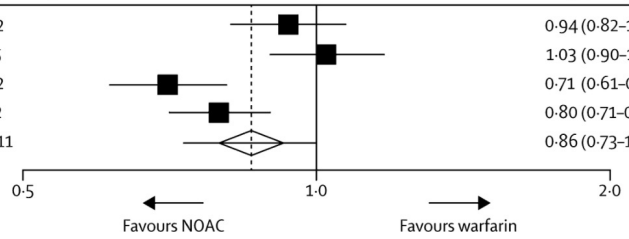
Efficacy - Thromboembolism

	NOAC (events)	Warfarin (events)	RR (95% CI)	p
RE-LY[5]*	134/6076	199/6022	0·66 (0·53–0·82)	0·0001
ROCKET AF[6]†	269/7081	306/7090	0·88 (0·75–1·03)	0·12
ARISTOTLE[7]‡	212/9120	265/9081	0·80 (0·67–0·95)	0·012
ENGAGE AF–TIMI 48[8]§	296/7035	337/7036	0·88 (0·75–1·02)	0·10
Combined (random)	911/29 312	1107/29 229	0·81 (0·73–0·91)	<0·0001



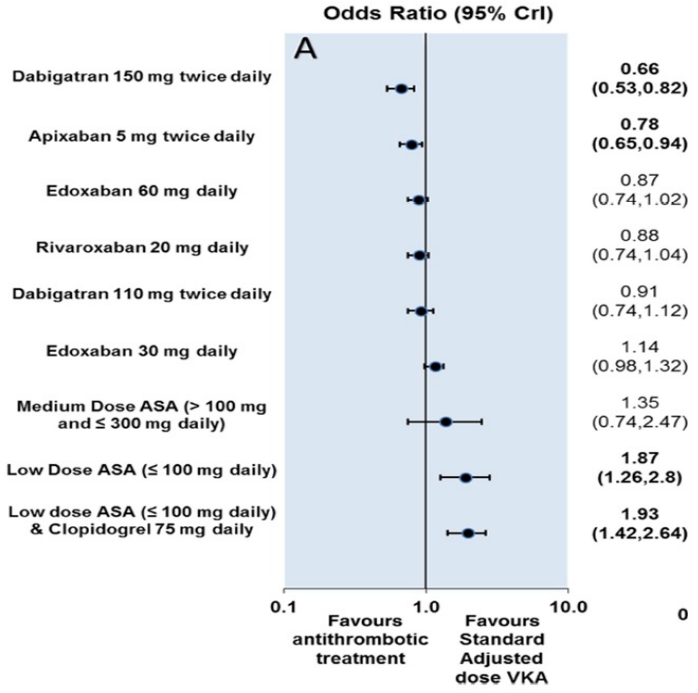
Safety – Major bleeding

	NOAC (events)	Warfarin (events)	RR (95% CI)	p
RE-LY[5]*	375/6076	397/6022	0·94 (0·82–1·07)	0·34
ROCKET AF[6]†	395/7111	386/7125	1·03 (0·90–1·18)	0·72
ARISTOTLE[7]‡	327/9088	462/9052	0·71 (0·61–0·81)	<0·0001
ENGAGE AF–TIMI 48[8]§	444/7012	557/7012	0·80 (0·71–0·90)	0·0002
Combined (random)	1541/29 287	1802/29 211	0·86 (0·73–1·00)	0·06



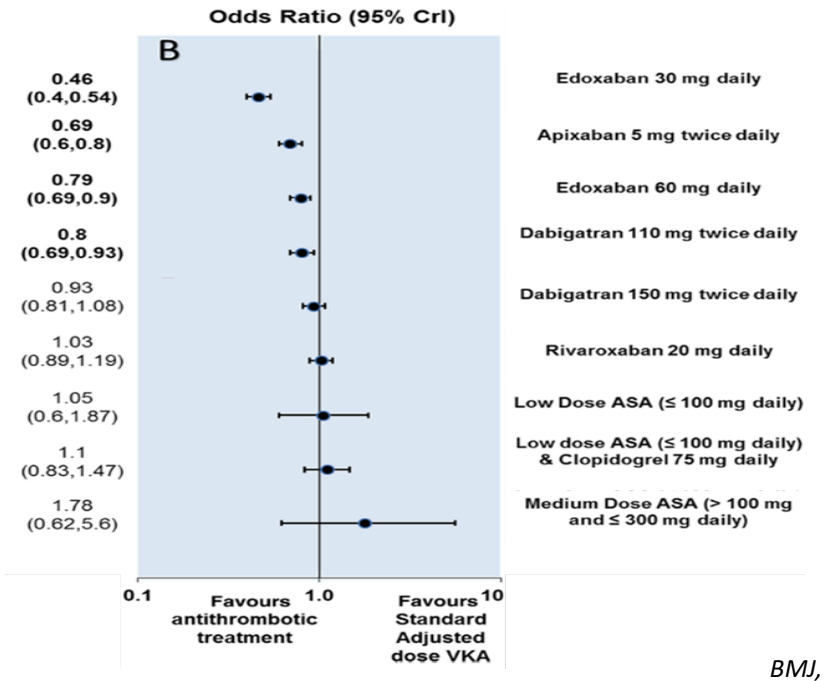
Lancet 2014;383:955-962.

Thromboembolism prevention of NOAC



BMJ, 2015

Bleeding risk of NOAC



BMJ, 2015

Valvular atrial fibrillation – Do not use NOAC !

	AHA/ACC	ESC
중등도 이상의 승모판 협착증	판막성	판막성
기계 인공 판막	판막성	판막성
조직 인공 판막	판막성	비판막성
승모판 성형술	판막성	비판막성
승모판 이외의 판막 질환	비판막성	비판막성
대동맥판막 협착증	비판막성	비판막성
경피적 대동맥 판막 치환술	비판막성	비판막성

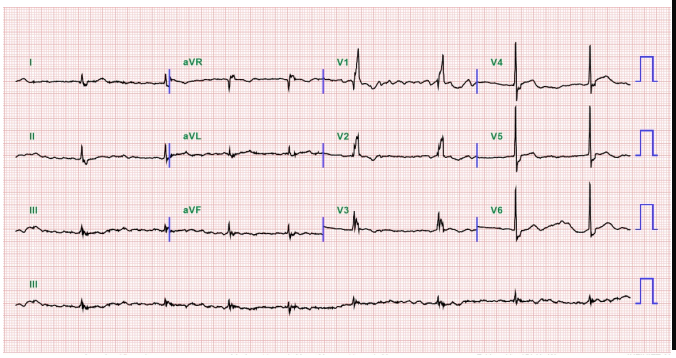
Anticoagulation in diverse condition

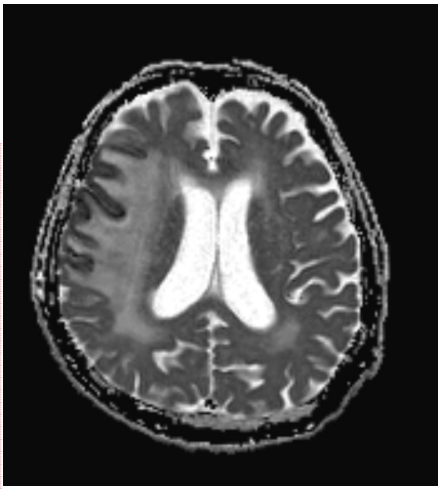
- Elderly
- CKD, Liver disease patient
- Venous thromboelbolism
- Peri-operative
- Drug-interaction
- Bleeding

CASE – Female 83 YO

HF, HTN, Anemia, ITP

Anemia 로 항응고제 중단 6개월 후

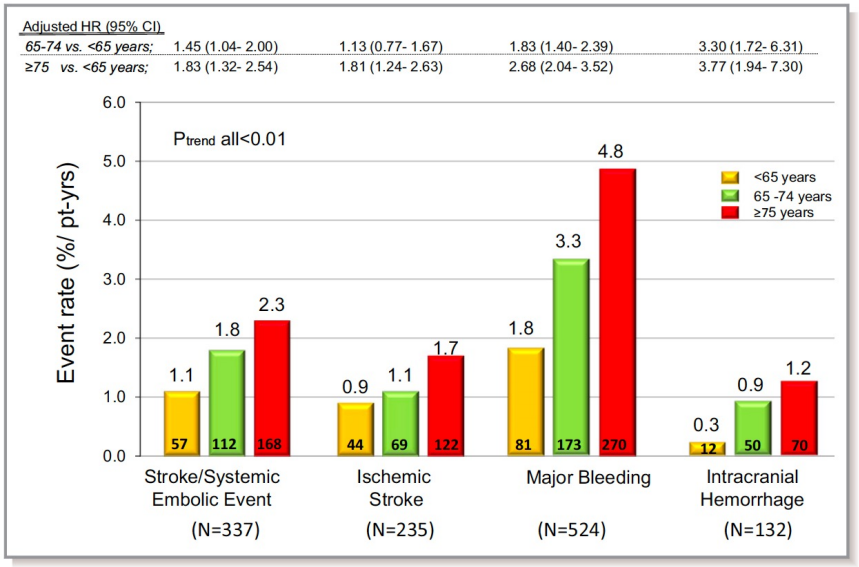




I hesitate anticoagulation in elderly, because....

1. 출혈 발생에 대한 염려
2. 신기능이 감소된 경우가 많다.
3. 거동의 불편, 외상의 위험성이 높다.
4. 잦은 시술, 수술, 다른 항혈소판제의 투여
5. 항응고 치료가 생존율을 향상시킬 수 있을지 확신이 없다.

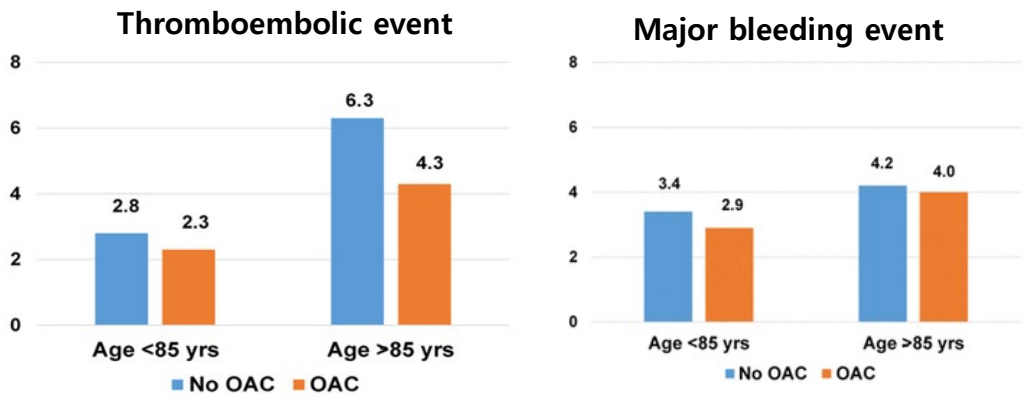
The risk of stroke and bleeding as aging



Kato et al. J Am Heart Assoc. 2016;5:e003432

Stroke > bleeding in eldery

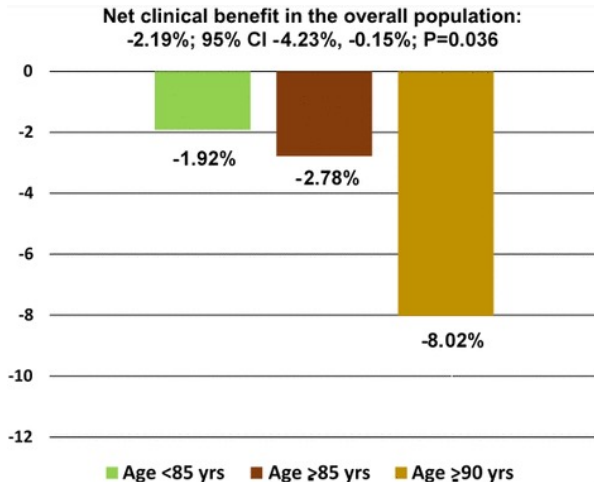
PREFER in AF registry (n=6412):
Age-related outcomes in patients receiving OAC or no OAC (antiplatelet therapy only or no antithrombotic drug)



J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e005657.

The benefit of anticoagulation in elderly

NOAC 사용 시

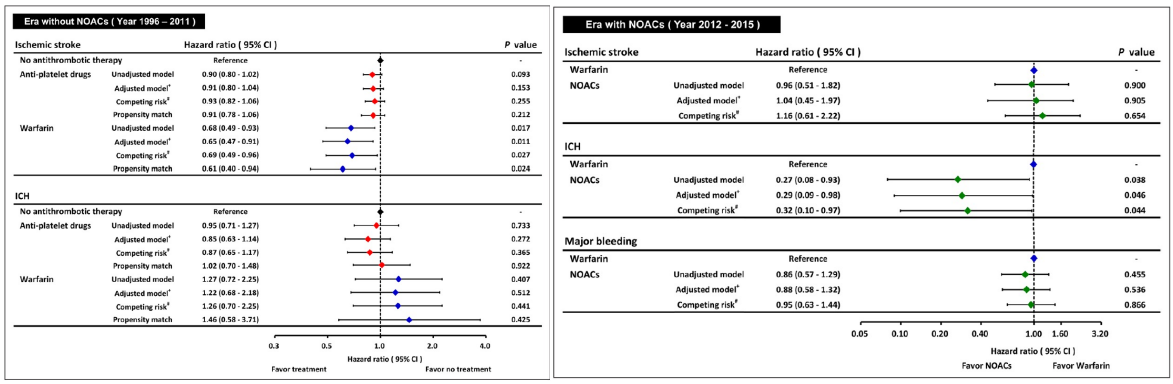


Ischemic stroke, systemic embolism, myocardial infarction, hemorrhagic stroke, and major bleeding as outcome measures

J Am Heart Assoc. 2017;6(7):e005657.

Anticoagulation change in superaged (>90 YO)

- Antiplatelet agents showed no significant difference in ischemic stroke or ICH, but those taking warfarin were associated with a lower risk of ischemic stroke, with no difference in ICH risk.
- Compared with warfarin, NOACs were associated with a lower risk of ICH.
- Thus, OACs may still be considered as thromboprophylaxis for elderly patients, with NOACs being the more favorable choice.



Circulation 2018

NOAC vs Aspirin

ORIGINAL ARTICLE

Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation

Stuart J. Connolly, M.D., John Eikelboom, M.B., B.S., Campbell Joyner, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Robert Hart, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Greg Flaker, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., Rafael Diaz, M.D., Mario Talajic, M.D., Jun Zhu, M.D., et al., for the AVERROES Steering Committee and Investigators*

AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment) study

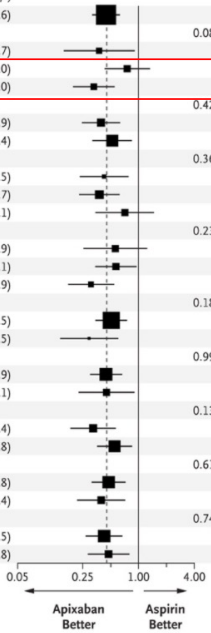
In a double-blind study, we randomly assigned 5599 patients with atrial fibrillation who were at increased risk for stroke and for whom vitamin K antagonist therapy was unsuitable to receive apixaban (at a dose of 5 mg twice daily) or aspirin (81 to 324 mg per day), to determine whether apixaban was superior. The mean follow up period was 1.1 years. The primary outcome was the occurrence of stroke or systemic embolism.

N Engl J Med 2011;364:806-17

NOAC vs Aspirin

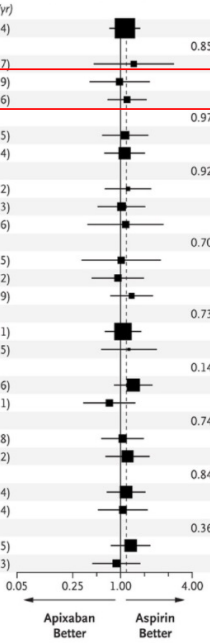
A Stroke or Systemic Embolism

Characteristic	No. of Patients	Aspirin	Apixaban	P Value for Interaction
		no. of events (%/yr)		
Overall	5599	113 (3.7)	51 (1.6)	
Age				0.08
<65 yr	1714	19 (2.0)	7 (0.7)	
65 to <75 yr	1987	28 (2.7)	24 (2.0)	
≥75 yr	1897	66 (6.1)	20 (2.0)	
Sex				0.42
Female	2321	64 (4.9)	25 (1.9)	
Male	3277	49 (2.7)	26 (1.4)	
Estimated GFR				0.36
<50 ml/min	1198	36 (5.8)	16 (2.5)	
50 to <80 ml/min	2374	59 (4.5)	22 (1.7)	
≥80 ml/min	2021	18 (1.6)	13 (1.1)	
$CHADS_2$ score				0.23
0–1	2026	18 (1.6)	10 (0.9)	
2	1999	40 (3.7)	25 (2.1)	
≥3	1570	55 (6.3)	16 (1.9)	
Prior stroke or TIA				0.18
No	4835	80 (3.0)	41 (1.5)	
Yes	764	33 (8.3)	10 (2.5)	
Study aspirin dose				0.99
<162 mg daily	3602	85 (4.3)	39 (1.9)	
≥162 mg daily	1978	27 (2.4)	12 (1.1)	
Previous VKA use				0.13
Yes	2216	52 (4.2)	17 (1.4)	
No	3383	61 (3.3)	34 (1.8)	
Patient refused VKA				0.61
No	3506	73 (3.8)	35 (1.8)	
Yes	2092	40 (3.4)	16 (1.4)	
Heart failure				0.74
No	3428	66 (3.6)	28 (1.5)	
Yes	2171	45 (3.8)	23 (1.8)	

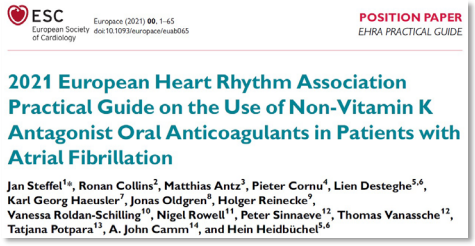


B Major Bleeding

Characteristic	No. of Patients	Aspirin	Apixaban	P Value for Interaction
		no. of events (%/yr)		
Overall	5599	39 (1.2)	44 (1.4)	
Age				0.85
<65 yr	1714	5 (0.5)	7 (0.7)	
65 to <75 yr	1987	10 (1.0)	11 (0.9)	
≥75 yr	1897	24 (2.2)	26 (2.6)	
Sex				0.97
Female	2321	17 (1.3)	19 (1.5)	
Male	3277	22 (1.2)	25 (1.4)	
Estimated GFR				0.92
<50 ml/min	1198	16 (2.5)	20 (3.2)	
50 to <80 ml/min	2374	17 (1.3)	17 (1.3)	
≥80 ml/min	2021	6 (0.5)	7 (0.6)	
$CHADS_2$ score				0.70
0–1	2026	6 (0.5)	6 (0.5)	
2	1999	14 (1.3)	14 (1.2)	
≥3	1570	19 (2.1)	24 (2.9)	
Prior stroke or TIA				0.73
No	4835	28 (1.0)	30 (1.1)	
Yes	764	11 (2.7)	14 (3.5)	
Study aspirin dose				0.14
<162 mg daily	3602	22 (1.1)	32 (1.6)	
≥162 mg daily	1978	17 (1.5)	12 (1.1)	
Previous VKA use				0.74
Yes	2216	21 (1.7)	22 (1.8)	
No	3383	18 (1.0)	22 (1.2)	
Patient refused VKA				0.84
No	3506	24 (1.2)	28 (1.4)	
Yes	2092	15 (1.3)	16 (1.4)	
Heart failure				0.36
No	3428	22 (1.1)	28 (1.5)	
Yes	2171	17 (1.4)	16 (1.3)	



2021 EHRA AF guideline


ESC European Society of Cardiology
Europace (2021) 00, 1–65
doi:10.1093/europace/euab065
POSITION PAPER
EHRA PRACTICAL GUIDE

2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation

Jan Steffel[1*], Ronan Collins[2], Matthias Antz[3], Pieter Cornu[4], Lien Desteghe[5,6], Karl Georg Haeusler[7], Jonas Oldgren[8], Holger Reinecke[9], Vanessa Roldan-Schilling[10], Nigel Rowell[11], Peter Sinnaeve[12], Thomas Vanassche[12], Tatjana Potpara[13], A. John Camm[14], and Hein Heidbüchel[5,6]

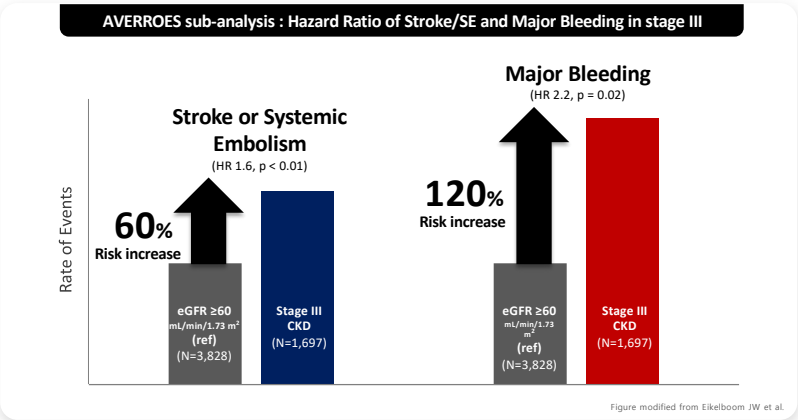
NOACs

in advanced age and frailty

- The net clinical benefit for OAC declines with advanced age due to competing risks for bleeding and death but is maintained longer with NOACs than VKA.
- While frailty and cognitive impairment syndromes are associated with greater mortality and underuse of OAC, the benefits of OAC are maintained in these cohorts.

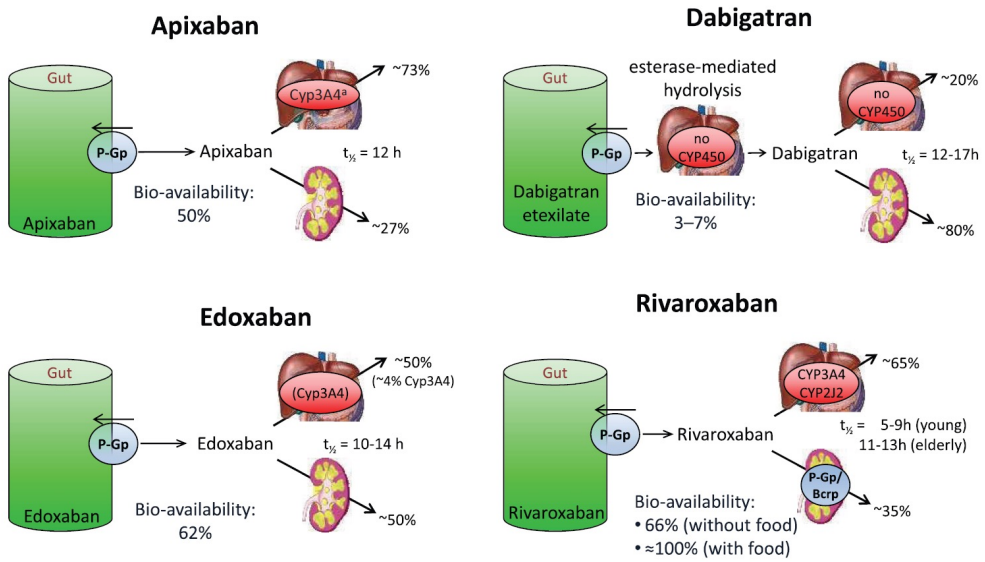
AF and chronic kidney disease

- 심방세동 환자 중의 33%가 만성 신장 질환을 앓고 있다.
- 만성 신장 질환 환자들 중 18%가 심방세동을 앓고 있다.

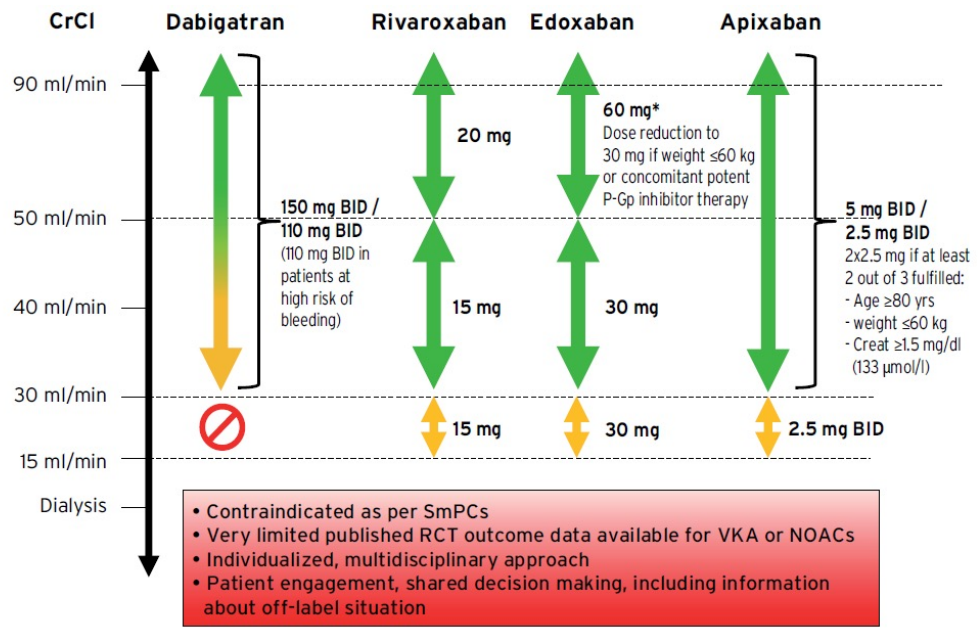


J Stroke Cerebrovasc Dis 2012; 21(6): 429-35

Metabolism and absorption of NOAC



NOAC use according to renal function



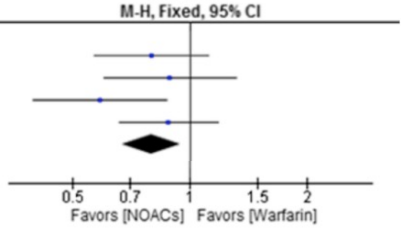
*According to EMA SmPC edoxaban should be used in "high CrCl only after a careful evaluation of the individual thromboembolic and bleeding risk".

NOAC vs Warfarin in CKD stage III

Stroke or systemic Embolism

Study or Subgroup	NOACs Events	NOACs Total	Warfarin Events	Warfarin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
1.4.1 Stroke or Systemic Embolism GFR < 50 ml/min						
ARISTOTLE	54	1502	69	1515	6.9%	0.79 [0.56, 1.12]
ENGAGE AF-TIMI 48	43	1287	49	1297	4.9%	0.88 [0.59, 1.32]
RE-LY	36	1232	57	1126	5.9%	0.58 [0.38, 0.87]
ROCKET AF	77	1490	86	1459	8.7%	0.88 [0.65, 1.18]
Subtotal (95% CI)		5511		5397	26.4%	0.79 [0.66, 0.94]
Total events	210		261			

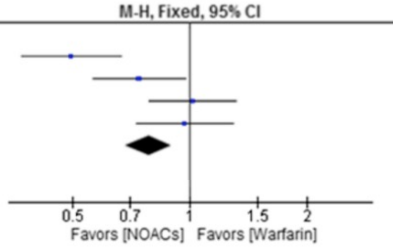
Heterogeneity: Chi² = 3.03, df = 3 (P = 0.39); I² = 1%
Test for overall effect: Z = 2.63 (P = 0.008)



Major bleeding

Study or Subgroup	NOACs Events	NOACs Total	Warfarin Events	Warfarin Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
2.4.1 Major Bleeding in GFR <50 ml/min						
ARISTOTLE	73	1493	142	1512	7.9%	0.52 [0.40, 0.68]
ENGAGE AF-TIMI 48	96	1287	128	1297	7.1%	0.76 [0.59, 0.97]
RE-LY	129	1232	116	1126	6.8%	1.02 [0.80, 1.29]
ROCKET AF	99	1502	100	1476	5.7%	0.97 [0.74, 1.27]
Subtotal (95% CI)		5514		5411	27.5%	0.80 [0.70, 0.91]
Total events	397		486			

Heterogeneity: Chi² = 15.66, df = 3 (P = 0.001); I² = 81%
Test for overall effect: Z = 3.49 (P = 0.0005)

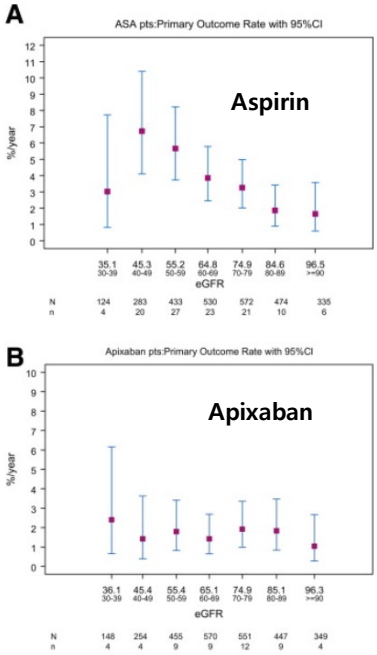


Am J Cardiol. 2016;117(1):69-75.

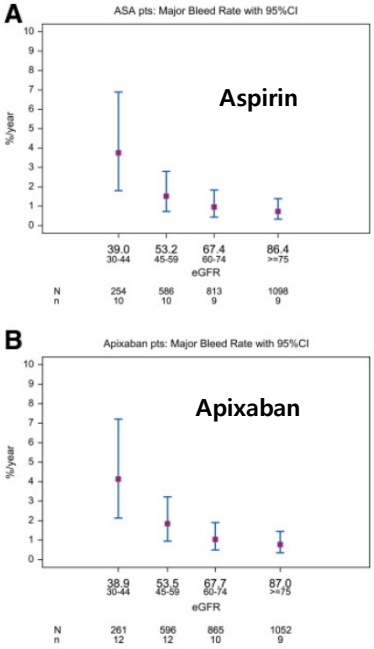
NOAC vs Aspirin in stage III CKD patients

AVERROES : Event rates with apixaban vs aspirin according to CKD status*

Thrombo -embolism



Major bleeding



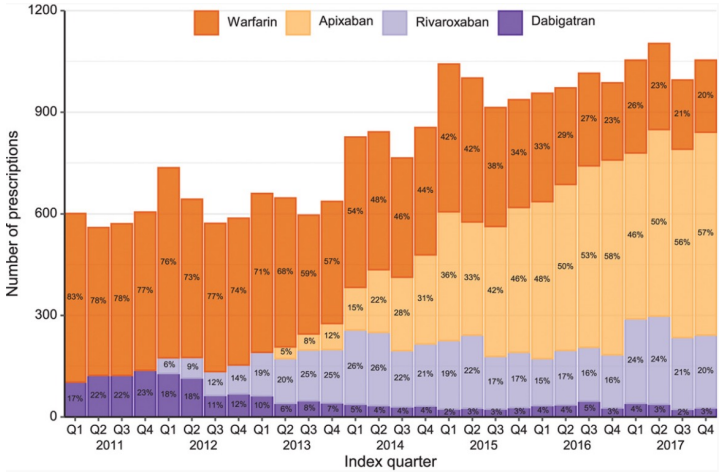
5

NOAC in stage III CKD patients

CLINICAL AND POPULATION SCIENCES

Direct-Acting Oral Anticoagulants Versus Warfarin in Medicare Patients With Chronic Kidney Disease and Atrial Fibrillation

James B. Wetmore, MD, MS, Nicholas S. Roetker, PhD, MS, Heng Yan, MS, Jorge L. Reyes, MD, and Charles A. Herzog, MD

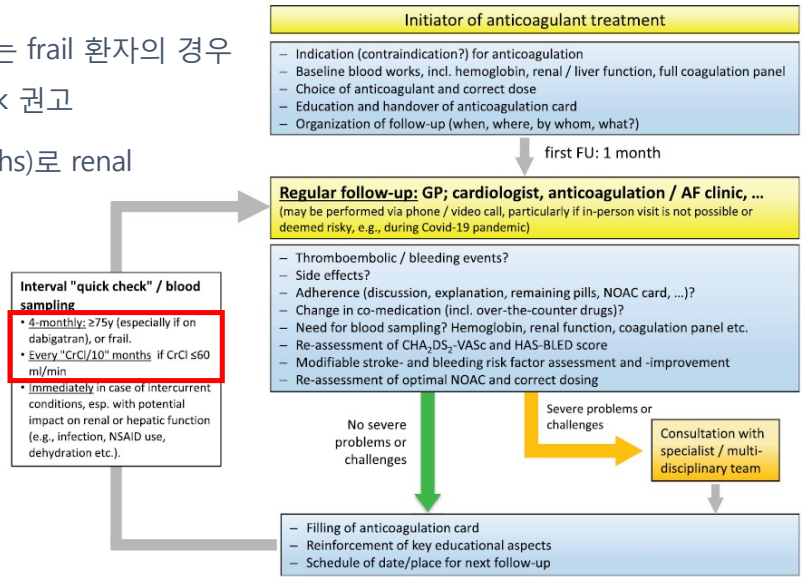


Stroke. 2020;51:2364-2373

Structured Follow-up for patients on NOACs

[EHRA 2021 guideline]

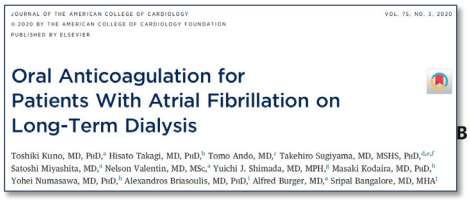
- 75세 이상 환자 또는 frail 환자의 경우 4개월 주기의 check 권고
- CrCl/10 주기(months)로 renal function 계산 권고



In Long-term Dialysis Patients

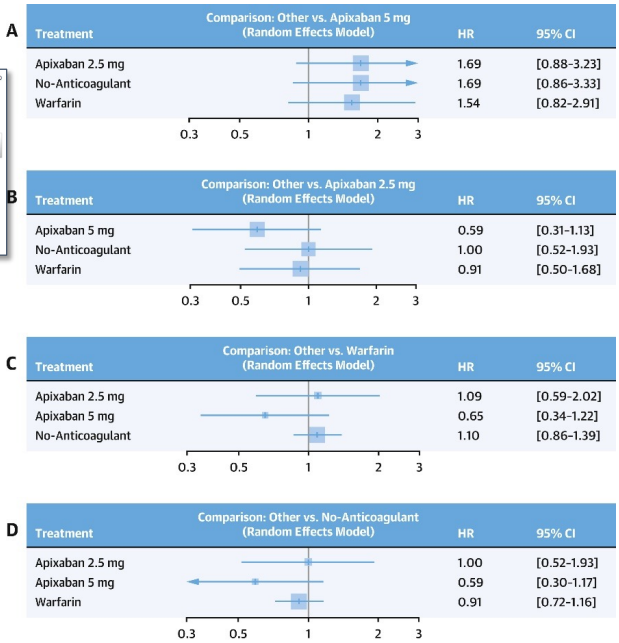
- Randomized trials to date of apixaban versus warfarin for AF excluded patients with severe and end-stage kidney disease, calculated creatinine clearance <25 mL per minute.
- The US FDA cautiously extended apixaban use to patients with end-stage kidney disease on hemodialysis based on limited pharmacokinetic data.
- The recommended dose of apixaban was 5 mg twice daily with a reduction in dose to 2.5 mg twice daily for either ≥80 years of age or body weight ≤60 kg.
- The expectation or hope was that the favorable results of the ARISTOTLE trial would be translated to patients with AF dependent on dialysis, specifically less major hemorrhage, less intracerebral hemorrhage, and lower mortality compared to VKAs.

Effect of Anticoagulant on the Primary Efficacy Outcome (Stroke/SE)


JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY
© 2020 BY THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY FOUNDATION
PUBLISHED BY ELSEVIER
VOL. 75, NO. 3, 2020

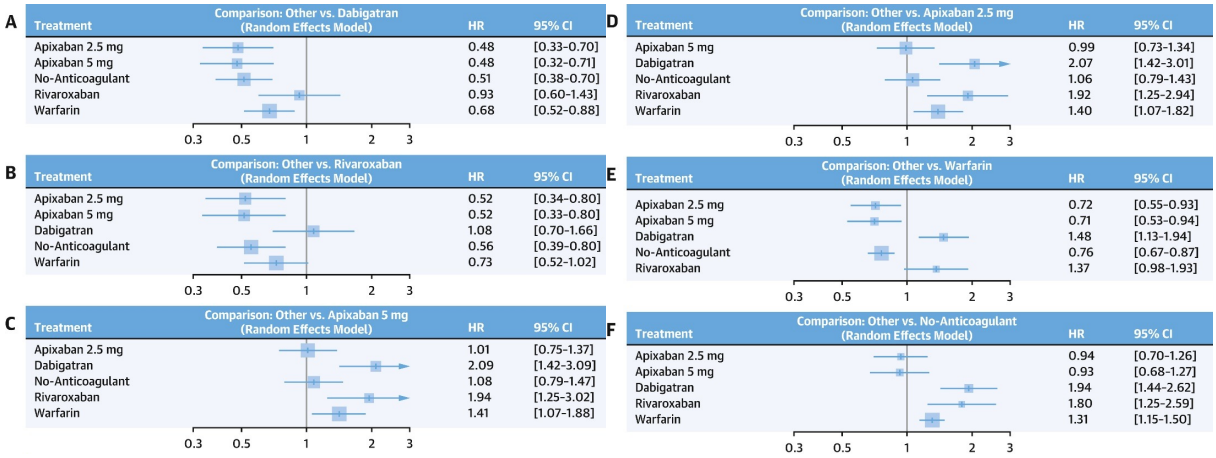
Oral Anticoagulation for Patients With Atrial Fibrillation on Long-Term Dialysis

Toshiki Kuno, MD, PhD,[a] Hisato Takagi, MD, PhD,[b] Tomo Ando, MD,[c] Takehiro Sugiyama, MD, MSHS, PhD,[d,e,f] Satoshi Miyashita, MD,[a] Nelson Valentin, MD, MSc,[a] Yuichi J. Shimada, MD, MPH,[g] Masaki Kodaira, MD, PhD,[h] Yohei Numasawa, MD, PhD,[h] Alexandros Briasoulis, MD, PhD,[i] Alfred Burger, MD,[a] Sripal Bangalore, MD, MHA[i]



J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):273-285.

Effect of Anticoagulant on the Primary Safety Outcome (Major Bleeding)



J Am Coll Cardiol. 2020;75(3):273-285.

Liver disease

Baseline assessment:
- H/o thromboembolism or bleeding?
- Relevant co-medications and over-the-counter drugs?
- CBC, liver function test, PT/INR, aPTT, renal function
- High bleeding risk (e.g., H/o major bleeding (varices), uncontrolled alcohol intake, etc.)?

Highest risk patients → Consider no anticoagulation / evaluate alternative stroke prevention strategy

All other patients ↓

Parameter	1 point	2 points	3 points
Encephalo-pathy	No	Grade 1-2	Grade 3-4
Ascites	No	Mild	≥ Moderate
Bilirubin	< 2 mg/dL < 34 µmol/L	2-3 mg/dL 34-50 µmol/L	> 3 mg/dL > 50 µmol/L
Albumin	> 3.5 g/dL > 35 g/L	2.8-3.5 g/dL 28-35 g/L	< 2.8 g/dL < 28 g/dL
INR	< 1.7	1.71-2.30	>2.30

NOAC Use recommendations in liver disease

	A (<7 pts)	B (7-9 pts)	C (>9 pts)
Dabigatran	Normal dose	Use with caution	Not recommended
Apixaban			
Edoxaban			
Rivaroxaban		Not recommended	

Venous thromboembolism (DVT / PE)

Treatment of DVT/PE

	Initial therapy	Remainder of treatment phase
Apixaban[498]	10 mg BID, 7 days	5 mg BID, no dose reduction
Dabigatran[499]	Heparin/LMWH	150 mg BID, no dose reduction[a]
Edoxaban[500]	Heparin/LMWH	60 mg QD, same dose reduction as for SPAF (see above)
Rivaroxaban[501,502]	15 mg BID, 21 days	20 mg QD, no dose reduction[b]

Long-term prevention of recurrent DVT/PE

	Standard dose	Comments/dose adjustment
Apixaban[503]	2.5 mg BID	
Dabigatran[504]	150 mg BID	No pre-specified dose-reduction criteria in clinical trial[a]
Edoxaban[473,500,505]	60 mg QD[b]	
Rivaroxaban[506]	10 mg QD	[c]

VTE prevention post-major orthopaedic surgery

	Standard dose	Comments/dose reduction
Apixaban[507]	2.5 mg BID	
Dabigatran[508,509]	220 mg QD/150 mg QD	[a]
Edoxaban[510,511]	30 mg QD	Not approved in Europe (only studied in Asia)
Rivaroxaban[512–515]	10 mg QD	

Drug interaction

	Via	Dabigatran etexilate	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Dronedarone	P-gp and CYP3A4 inhibition	+70% to 100%	With caution	+85%[b 523] (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Moderate effect; should be avoided
Clarithromycin; Erythromycin	P-gp inhibition and strong CYP3A4 inhibition	Clarithromycin: +19% AUC; +15% C_{max} (SmPC)	Clarithromycin: +60% AUC; +30% C_{max} (SmPC)	Erythromycin: +85% AUC; +68% C_{max} [531] (dose reduction to 30 mg once daily by label)	Clarithromycin: +50% AUC; +40% C_{max} Erythromycin: +30% AUC; +30% C_{max} (SmPC)
Fluconazole	Moderate CYP3A4 inhibition	No data yet	No data yet	No data yet	+42% AUC; +30% C_{max} (if given systemically) [94]
Itraconazole; Ketoconazole	Potent P-gp and BCRP competition; strong CYP3A4 inhibition	+140 to 150% (ketoconazole) (US: 2 × 75 mg if CrCl 30-50 mL/min)	+100% AUC; +64% C_{max} (ketoconazole) [526]	+87% AUC; +89% C_{max} (dose reduction to 30 mg once daily by label) (ketoconazole) [531]	+160% AUC; +72% C_{max} (ketoconazole, SmPc)

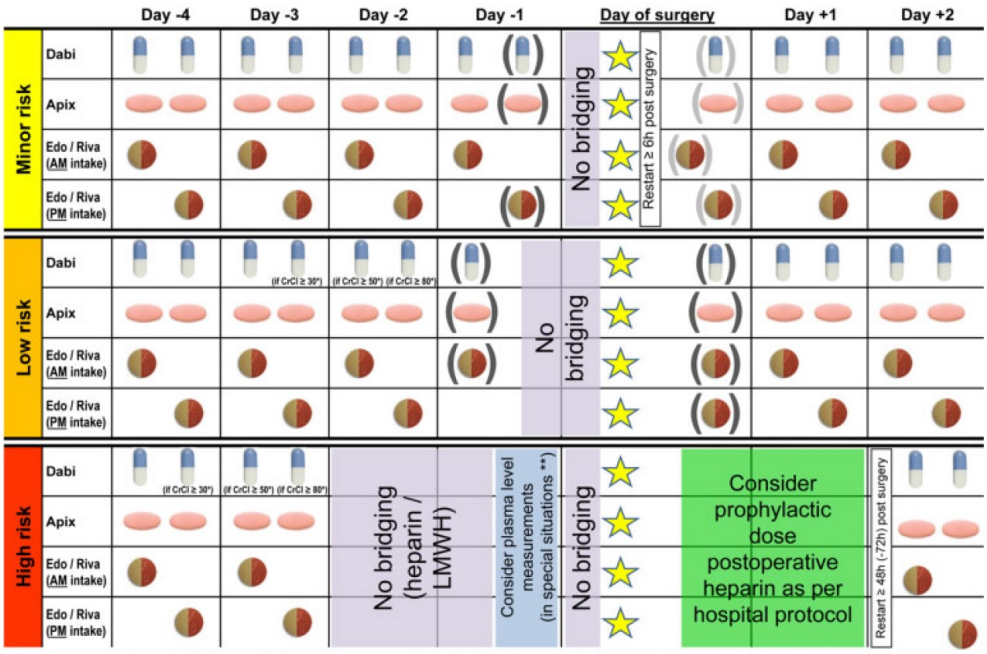
Herb

Curcumin 강황 추출물	P-gp inhibition				
Echinacea purpurea 드린 국화	Mild CYP3A4 inhibition				
Garlic	Mild CYP3A4 inhibition; anticoagulation / antiplatelet effect				
Ginger	Anticoagulation / antiplatelet effect				
Ginkgo biloba	P-gp inhibition; anticoagulation / antiplatelet effect				
Ginseng	Anticoagulation / antiplatelet effect				
Green Tea	P-gp inhibition; anticoagulation / antiplatelet effect				
Horse chestnut 칠엽수 (마로니에)	Anticoagulation / antiplatelet effect				
St. John's wort 우울증 치료 허브	P-gp/ BCRP and CYP3A4 induction	Should be avoided (per SmPc)	"With caution" (per SmPc)	"With caution" (per SmPc)	Should be avoided (per SmPc)
Valerian 쥐오줌풀	Mild CYP3A4 inhibition				

Classification of elective surgical interventions according to bleeding risk

Minor risk interventions (i.e. infrequent bleeding and with low clinical impact)
Dental extractions (1–3 teeth), paradontal surgery, implant positioning, subgingival scalling/cleaning
Cataract or glaucoma intervention
Endoscopy without biopsy or resection
Superficial surgery (e.g. abscess incision; small dermatologic excisions, skin biopsy)
Pacemaker or ICD implantation (except complex procedures)
Electrophysiological study or catheter ablation (except complex procedures)
Routine elective coronary/peripheral artery intervention (except complex procedures)
Intramuscular injection (e.g. vaccination)
Low-risk interventions (i.e. infrequent bleeding or with non-severe clinical impact)
Complex dental procedures
Endoscopy with simple biopsy
Small orthopaedic surgery (foot, hand, arthroscopy, . . .)
High-risk interventions (i.e. frequent bleeding and/or with important clinical impact)
Cardiac surgery
Peripheral arterial revascularization surgery (e.g. aortic aneurysm repair, vascular bypass)
Complex invasive cardiological interventions, including lead extraction, (epicardial) VT ablation, chronic total occlusion PCI etc.
Neurosurgery
Spinal or epidural anaesthesia; lumbar diagnostic puncture
Complex endoscopy (e.g. multiple/large polypectomy, ERCP with sphincterotomy etc.)
Abdominal surgery (incl. liver biopsy)
Thoracic surgery
Major urologic surgery/biopsy (incl. kidney)
Extracorporeal shockwave lithotripsy
Major orthopaedic surgery

Stopping and re-initiation of NOAC therapy in elective surgery



Important: Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)

Stopping and re-initiation of NOAC therapy in elective surgery

	Dabigatran		Apixaban - Edoxaban - Rivaroxaban	
No perioperative bridging with LMWH / UFH				
Minor risk procedures: - Perform procedure at NOAC trough level (i.e., 12 h / 24 h after last intake). - Resume same day or latest next day.				
	Low risk	**High risk**	**Low risk**	**High risk**
CrCl ≥80 ml/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
CrCl 50-79 ml/min	**≥ 36 h**	**≥ 72 h**		
CrCl 30-49 ml/min	**≥ 48 h**	**≥ 96 h**		
CrCl 15-29 ml/min	Not indicated	Not indicated	**≥ 36 h**	
CrCl <15 ml/min	No official indication for use			

Important:

- Timing of interruption may require adaptation based on individual patient characteristics (Fig. 13)
- In patients / situations with risk of NOAC accumulation (renal insufficiency, older age, concomitant medication, see Fig. 6) pausing the NOAC 12-24 hours earlier may be considered.[207,208]
- Resume full dose of NOAC 24h after low-risk- and 48 (-72) h after high-risk interventions

Bleeding while using a NOAC

- Inquire about NOAC, dose, and time of last intake
- Inquire about co-medication (including antiplatelets, NSAIDs, OTC drugs, ...)
- Blood sampling to determine creatinine (clearance), hepatic function, WBC
- **Rapid coagulation assessment, incl. plasma drug levels (if available)**

Mild bleeding

- Delay or discontinue next dose
- Reconsider concomitant medication
- Reconsider choice of NOAC & dosing

+

Non-life-threatening major bleeding

Supportive measures:

- Mechanical compression
- Endoscopic hemostasis if gastrointestinal bleed
- Surgical hemostasis
- Fluid replacement; RBC / platelet substitution
- Consider adjuvant tranexamic acid
- Treatment of factors / comorbidities contributing to bleeding

For dabigatran:

- Consider idarucizumab / hemodialysis (if idarucizumab is not available)

+

Life-threatening- or bleeding into critical site

- For dabigatran-treated patients: Idarucizumab 5g i.v.
- For FXa inhibitor -treated patients: Andexanet alpha (Dosing: See Fig. 10)

Otherwise, consider:

- PCC 50 U/kg; +25 U/kg if indicated
- aPCC 50 U/kg; max 200 U/kg/day

Post-bleeding management

- Discuss impact of bleeding on patient's consideration of risks and benefits of anticoagulation
- Assess risk of repeat bleeding
- Re-evaluate modifiable bleeding risk factors
- Review correct choice and dosing of NOAC

→ **Re-initiate anticoagulation in the absence of absolute contraindication (shared decision making).**

적절한 항응고치료를 함에도 불구하고 재발하는 뇌졸중	Dabigatran 150mg bid
중등도 신기능 장애 (CrCl 15-49 mL/min)	Apixaban 5mg bid*, rivaroxaban 15mg qd, dabigatran (Crcl 30-49 mL/min)†, edoxaban 30mg qd
위장관 출혈의 고위험군	Apixaban 5 mg bid* or dabigatran 110 mg bid
소화불량 및 위장관 불쾌감	Apixaban 5mg bid*, rivaroxaban 20mg qd¶, edoxaban 60mg qd‡
High risk of bleeding (HAS-BLED =>3)	Dabigatran 110mg bid, apixaban 5mg bid*, edoxaban 60mg qd‡
함께 복용하는 약이 많거나 하루 1회 복용을 원하는 경우	Warfarin, rivaroxaban 20mg qd¶, edoxaban 60mg qd‡

* 다음 3가지중 2가지 만족시 2.5mg bid로 복용 (나이 80세 이상, 몸무게 60kg 이하, Cr 1.5mg/dL 이상)
† 신기능이 감소한 환자 (CrCl 30-49 mL/min)는 110mg bid 복용
‡ 다음 중 하나라도 만족하는 환자는 30mg qd로 복용, CrCl 15-49 mL/min, 몸무게 60kg이하, P-glycoprotein inhibitor 함께 복용중인 환자

Lancet 2016 20; 388: 806-817
Eur Heart J 2016;37:2893-

Summary

1. 비판막성 심방세동 환자에서 NOAC 은 와파린 대비 비슷하거나 우월한 면을 보여준다.

2. 고령 또는 만성 신질환 환자에서는 혈색전증과 출혈의 위험성이 같이 증가한다.

3. 고령 또는 만성 신질환 환자(stage Ⅲ 미만) NOAC의 복용은, 항응고 치료를 안 하거나, aspirin 을 복용하는 것보다 임상적인 이득이 있다.

4. 만성 신질환 환자에서 NOAC 사용 시 신기능에 따라 적절한 감량이 필요하다.

5. NOAC 사용에 대한 경험이 쌓여가고 있어, 임상 상황에 맞는 적절한 처방이 필요하다.

Thank you for listening

코로나 백신 팩트체크

송준영 (고대구로병원 감염내과)

약력(Profile)

학력

1998년 고려대학교 의과대학 (학사)
2002년 고려대학교 의과대학 대학원 (의학석사)
2007년 고려대학교 의과대학 대학원 (의학박사)

경력

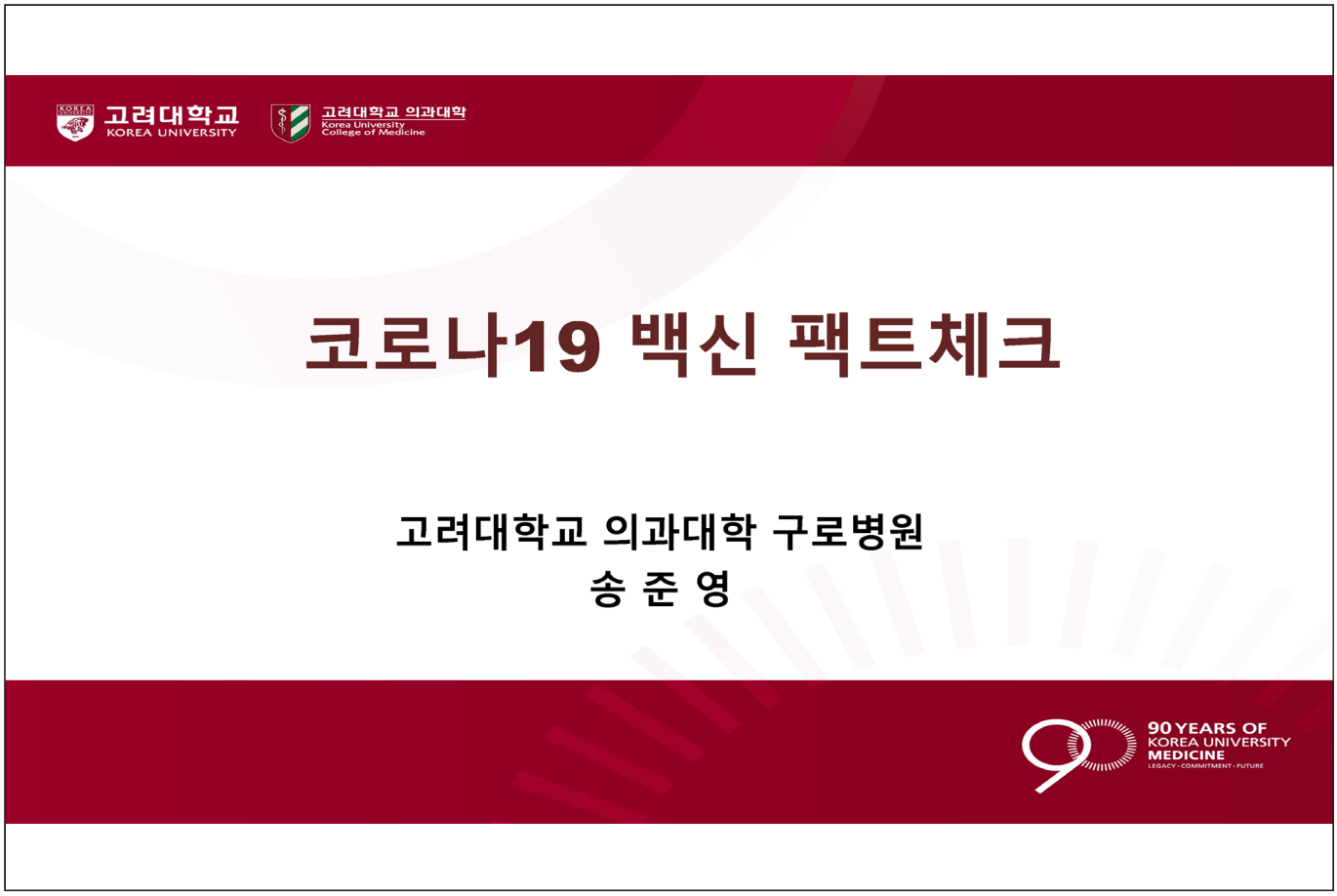
2006년-2008년: 고려대학교 의과대학 감염내과 임상강사
2009년 - 현재: 고려대학교 의과대학 감염내과 교수
2012년 - 2013년: University of Alabama at Birmingham (UAB) visiting scientist
2014년 - 현재: 고려대학교 구로병원 감염관리실장

고대의료원 구로병원 가정의학과

2021 연수강좌

코로나 백신 팩트체크

송준영
고대구로병원 감염내과



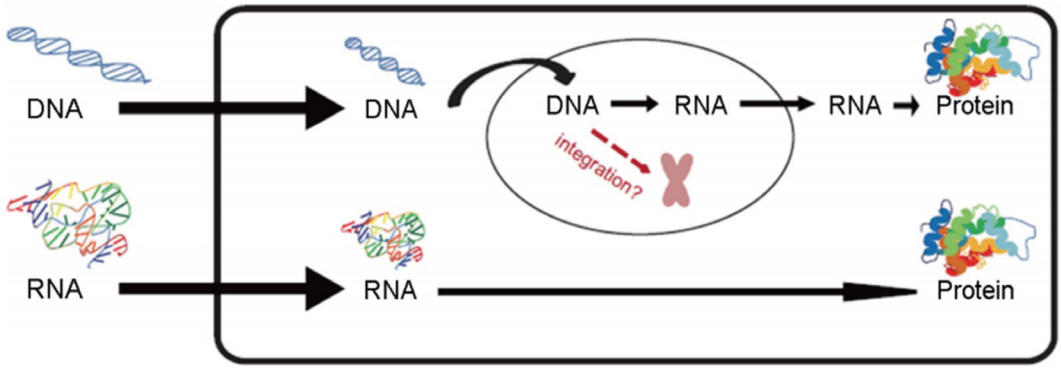
1. 코로나19 백신 플랫폼 별 비교
2. 항체면역과 booster 접종
3. T-세포 면역의 유용성
4. 코로나19 백신과 집단면역

Korea University Medicine

COVID-19 vaccine platforms

Platform	Classic vaccine	Next-generation vaccine		
	Protein subunit	Viral vector	Plasma DNA	mRNA
개발된 백신	▪ Novavax ▪ SK Bioscience	▪ AstraZeneca ▪ Janssen ▪ Gamaleya Research Institute (Sputnik-V) ▪ Cellid	▪ Inovio ▪ Genexine ▪ GeneOne	▪ Moderna ▪ Pfizer ▪ Curevac
장점	• 강한 항체 유도 반응 • 제조시 안전	• 저렴한 비용, 대량생산 • B & T세포 면역원성 우수 • 유전자 치료 역사	• 신속/대량 생산 가능 • 제조시 안전 • 내열성 우수	• 신속/대량 생산 가능 • B & T세포 면역원성 우수 • mRNA 자체가 면역증강효과
단점	• 면역증강제 필요 • 고비용, 비용-효과 다양 • 글로벌 생산 능력 한계	• 벡터가 면역반응 유발 • 염색체에 integration 및 oncogenesis 가능성 우려	• 세포내 전달 효율 낮음 • 접종 시 주사기 외 장비 필요(etc. Electroporator)	• 물질 자체의 불안정성 (degradation by RNase) • 생체내 전달의 비효율성 → LNP 기술로 해결

RNA vaccine vs. DNA vaccine

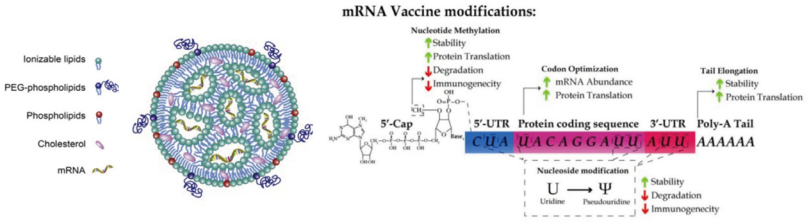


- **RNA 자체가 면역증강제 역할**
  - **Protein Kinase R(PKR)과 Ribonuclease L의 활성화를 통해 type 1 IFN 유도**
  - **MyD88을 통해서 dendritic cell, monocyte, B-cell 등의 면역세포 활성화**

Journal of Bacteriology and Virology 2016;46:115-27

Korea University Medicine

Characteristics of mRNA vaccines



LNP (lipid nanoparticle)

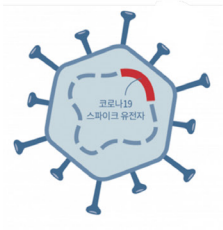
- High efficiency of mRNA encapsulation
- Protection from degradation by RNase
- Improved tissue permeability and transfection
- Low cytotoxicity and immunogenicity

Company	Vaccine	mRNA	Immunogen	Dose (μg, 2-dose)
Pfizer-BioNTech	BNT162b2	modified nucleoside	prefusion spike protein	30
Moderna	mRNA-1273	modified nucleoside	prefusion spike protein	100

Kowalzik et al. Vaccines (Basel). 2021;9:390

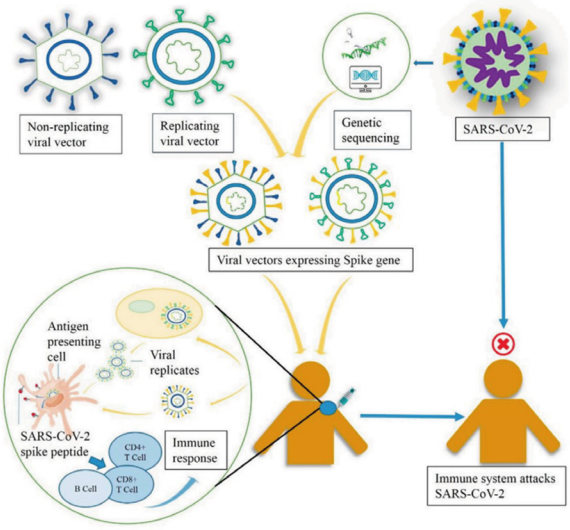
Korea University Medicine

Characteristics of Adv vaccines



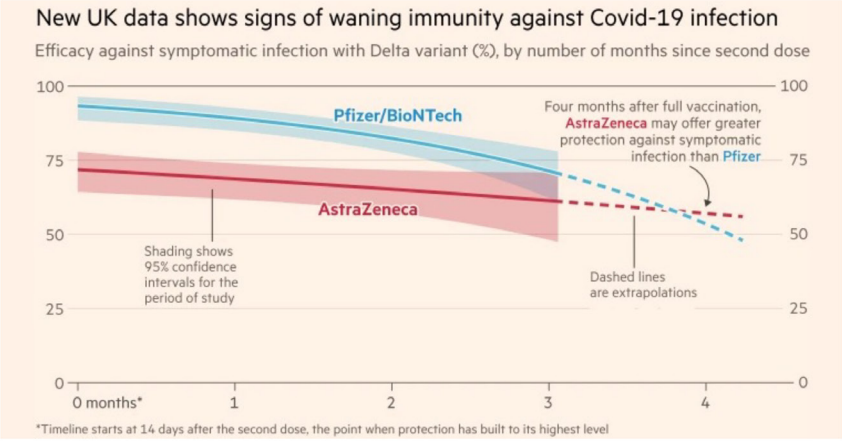
Bezbaruah et al. Front Mol Biosci. 2021;8:635337

- Sustained antigen presentation for a prolonged period: **enhanced T-cell immunity**
- **Pre-existing immunity against Adv**: challenge of vaccine immunogenicity
- **Adv-induced adverse events**: proinflammatory cytokine release



Korea University Medicine

Waning efficacy for symptomatic SARS-CoV-2 infection: ChAdOx1 vs. BNT



- **ChAdOx1** may generates longer-lasting immunity.
- No ceiling effect

- BNT deliver a finite number of mRNA molecules which are eventually cleared.
- Adv deliver a template which then keeps producing these mRNAs that then produce the spike protein

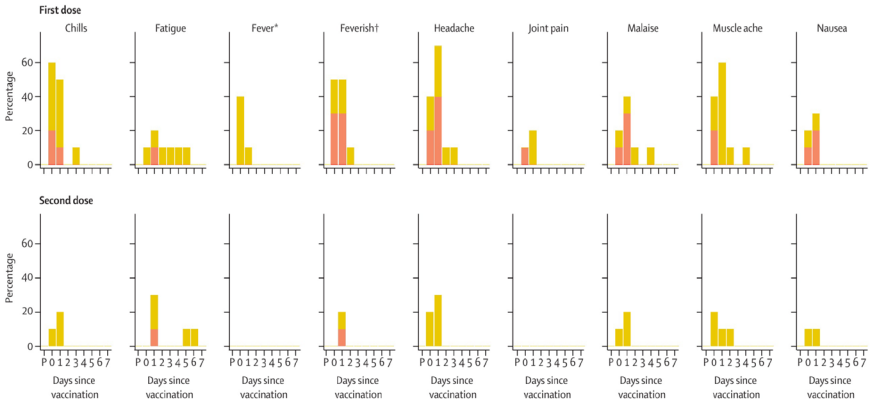
University of Oxford and Office for National Statistics

Korea University Medicine

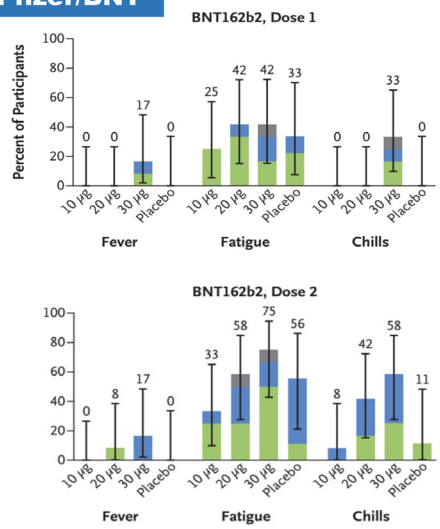
Safety of COVID-19 Vaccines

1st dose vs. 2nd dose

ChAdOx1



Pfizer/BNT



Lancet. 2020;396:467-478 N Engl J Med. 2020;383:2439-2450

Korea University Medicine

Thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS)

- 접종 후 대략 4일-4주 사이 발생
- 증상: 지속적 두통, 복시, 흉통, 구토, 복통, 사지 발적, 창백
- 검사: 혈소판 감소, D-dimer 상승, heparin-PF4 antibody 양성
- 드문 동정맥 부위 혈전 (cerebral venous sinuses, portal vein, splenic vein)

- 바이러스 전달체 백신(Astrazeneca, Janssen 백신)은 백신 접종 후 혈소판 감소증을 동반한 혈전증 발생과 연관성이 있음(대략 10건/100만 도스)
- AZ 첫 접종 후 TTS를 경험한 경우 2차 접종은 해서는 안됨

ChAdOx1 (AZ) 백신

	1차 접종 후	2차 접종 군
Total	14.9 / million doses	1.9 / million doses
18 – 49 years	20.5 / million doses	0.9 / million doses
≥50 years	10.8 / million doses	1.8 / million doses

UK Yellow card reporting scheme

Janssen 백신

	Females			Males		
Age group	TTS cases	Doses admin	Reporting rate† (per million)	TTS cases	Doses admin	Reporting rate† (per million)
18-29 yrs old	3	641,510	4.7	2	714,458	2.8
30-39 yrs old	8	642,745	12.4	1	728,699	1.4
40-49 yrs old	7	743,256	9.4	1	775,390	1.3
50-64 yrs old	4	1,463,416	2.7	2	1,505,505	1.3
65+ yrs old	0	814,947	0	0	697,925	0

US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)

Korea University Medicine

Myocarditis / pericarditis

- 젊은 남성, mRNA 백신 접종 후(대개 2차 접종 후 7일 이내) 발생
- 증상: 흉통, 호흡곤란, 빈호흡, 두근거림

	Pfizer		Moderna	
	100만건 접종당 발생률			
Ages	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
12-15	2.3	21.5	0.0	not calculated
16-17	2.8	37.4	0.0	not calculated
18-24	1.2	18.1	3.1	20.7
25-29	0.7	5.7	1.8	11.2
30-39	0.6	2.8	1.4	3.6
40-49	0.2	1.5	0.2	2.1
50-64	0.3	0.4	0.5	0.5
65+	0.1	0.2	0.0	0.3

기저발생률

- 연간 10만 명당 1-10건의 심근염 발생
- 7일 이내 발생률로 보정: 100만 명당 0.2-1.9건

2020. 10. 28 (단위: 건)

백신명	연령	검토	진단	전체		남자		여자	
				1차	2차	1차	2차	1차	2차
전체		334	125	81	44	37	27	44	17
화이자	합계	285	93	58	27	31	22	27	13
	17세 이하	12	7	3	4	3	3	0	1
	18-19세	32	14	6	8	5	7	1	1
	20-29세	90	26	16	10	9	7	7	3
	30-39세	45	20	15	5	6	2	9	3
	40-49세	45	8	4	4	1	2	3	2
	50-59세	47	16	14	2	7	0	7	2
	60-69세	4	0	0	0	0	0	0	0
	70-79세	5	0	0	0	0	0	0	0
	80세 이상	5	2	0	2	0	1	0	1
모더나	합계	34	25	20	5	5	2	15	3
	17세 이하	0	0	0	0	0	0	0	0
	18-19세	0	0	0	0	0	0	0	0
	20-29세	9	6	3	3	1	2	2	1
	30-39세	4	4	3	1	2	0	1	1
	40-49세	6	6	5	1	0	0	5	1
	50-59세	15	9	9	0	2	0	7	0
	60-69세	0	0	0	0	0	0	0	0
	70-79세	0	0	0	0	0	0	0	0
	80세 이상	0	0	0	0	0	0	0	0

3.5/100만 접종완료자

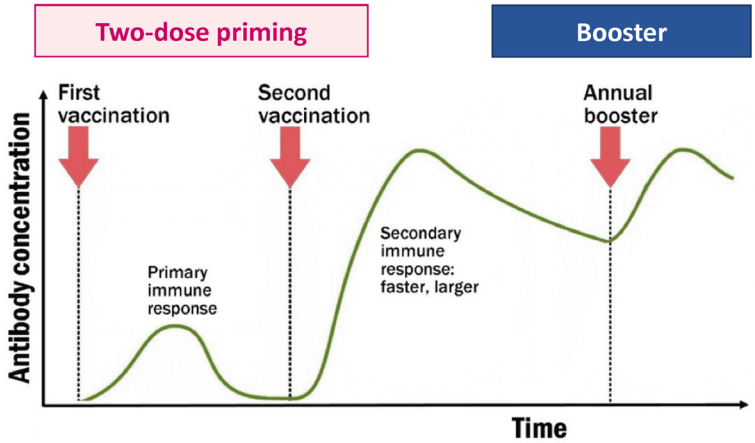
US Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 질병관리청. 주간 코로나19 예방접종 이상반응

1. 코로나19 백신 플랫폼 별 비교
2. 항체면역과 booster 접종
3. T-세포 면역의 유용성
4. 코로나19 백신과 집단면역

Korea University Medicine

Two-dose priming vs. Booster shot

- **Interval: ≥3 wk**
- To generate successive waves of B-cell and GC responses without interference



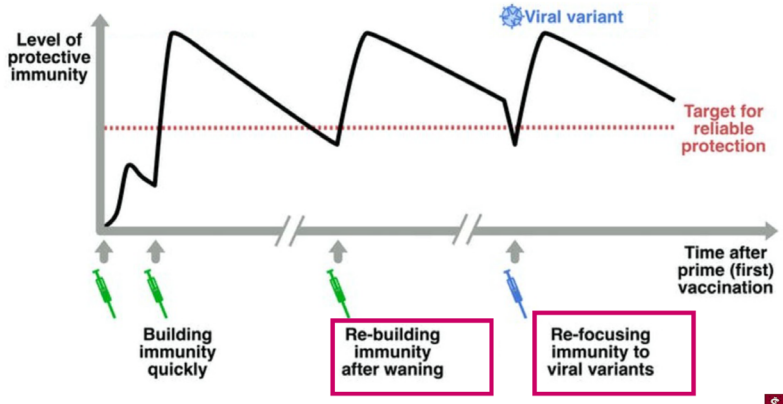
- **Interval: ≥4-6 mo** from priming-doses
- To ensure memory B cell affinity maturation

Vaccines 7th edition. Section 1: Vaccine immunology

Korea University Medicine

Why take booster dose?

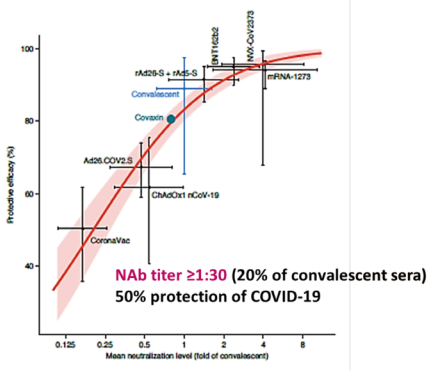
- **Inadequate immunogenicity from primary immunization**
  - Vaccine, host factors
- **Breakthrough infection**
  - Waning vaccine immunity
  - Emergence of variant viruses



Korea University Medicine

Correlation between Ab titers and efficacy

Immune correlate of protection (ICP)

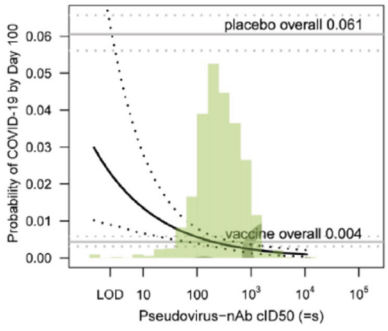


Nat Med. 2021;27:1205-1211

Moderna/mRNA-1273 trial

ID_{50} ≥100: 90.7% (86.7, 93.6%),

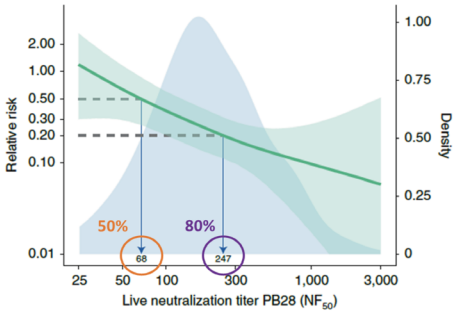
ID_{50} ≥1,000: 96.1% (94.0, 97.8%)



Gilbert et al. medRxiv (August 11, 2021)

ChAdOx1 UK trial (COV002)

NAb titer at 28 days after the 2nd dose

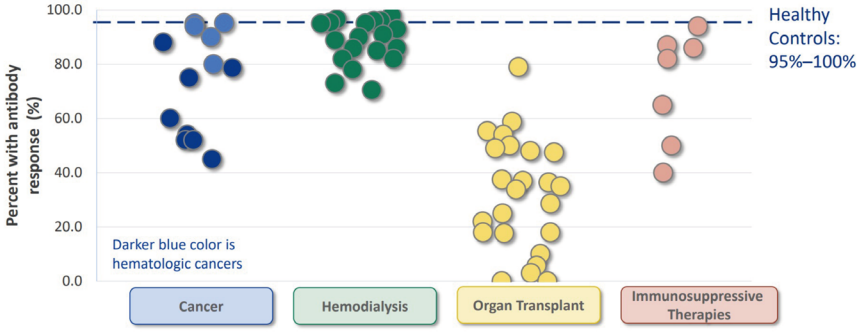


Nat Med. 2021. doi: 10.1038/s41591-021-01540-1

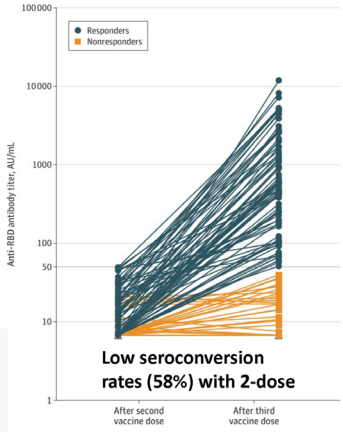
Korea University Medicine

Poor immunogenicity in immunocompromised people

Studies (N = 63) : Ab response after 2-dose mRNA vaccination



3rd-dose in KT patients

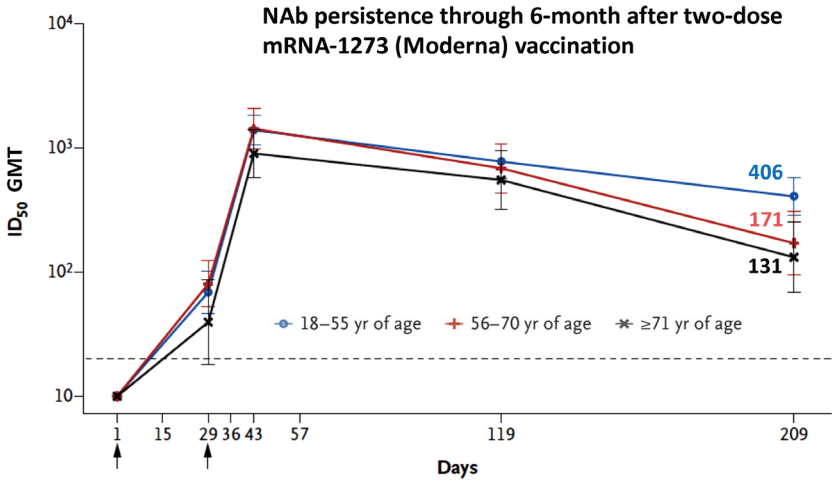


- Immunocompromised people are more likely to have severe illness from COVID-19.
- CDC recommends booster shot (3rd dose mRNA vaccine) for moderate-severe immunocompromised patients with ≥28 day-interval.

https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines JAMA. 2021. doi: 10.1001/jama.2021.12339

Korea University Medicine

Durability of NAb after mRNA vaccination



- **Half-life of NAb**
  - 68 days in exponential decay model
  - 202 days in power-law model
- **Convalescent plasma therapy criteria**
  - NAb titers ≥ 1:160 (US FDA)
  - NAb titer ≥ 1:80 (acceptable)
  - Immune correlate of protection (ICP) ?
- **Beyond 6 months after vaccination ?**

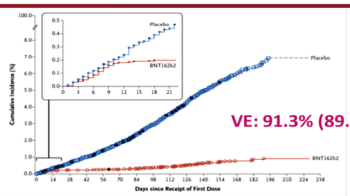
N Engl J Med. 2021;384:2259-2261

Korea University Medicine

Long-term efficacy against COVID-19

Phase 3 pivotal efficacy trial (Pfizer/BNT)

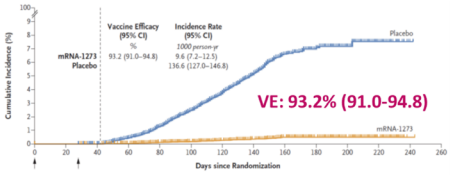
- 2020.10. 15 – 2021. 3. 13 (4-6 months from 2nd dose)
- 44,165 participants
- VE for COVID-19 (91.3%), severe disease (96.7%)



Thomas et al. NEJM. 2021.

Phase 3 efficacy trial (Moderna/mRNA-1273)

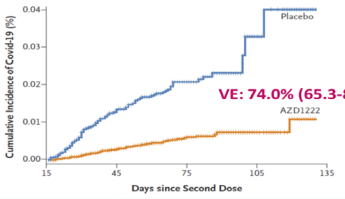
- 2020.7. 27 – 2021. 3. 26 (median 6 months from 2nd dose)
- 30,415 participants
- VE for COVID-19 (93.2%), severe disease (98.2%)



El Sahly et al. NEJM. 2021.

Phase 3 efficacy trial (AZ/ChAdOx-1)

- 2020.8. 28 – 2021. 3. 5 (5 months after 2nd dose)
- 30,451 participants
- VE for COVID-19 (74.0%), severe disease (100%)



Falsey et al. NEJM. 2021.

Korea University Medicine

Variants of Concern (VOC) : key mutations

(R_0 2.4-2.6) Original → Beta (May-2020, SA) → (R_0 4-5) Alpha (SEP-2020, UK) → (R_0 5-8) Delta (OCT-2020, India) → Gamma (NOV-2020, BZ) → Lambda (DEC-2020, Peru) → Mu (JAN-2021, Colombia)

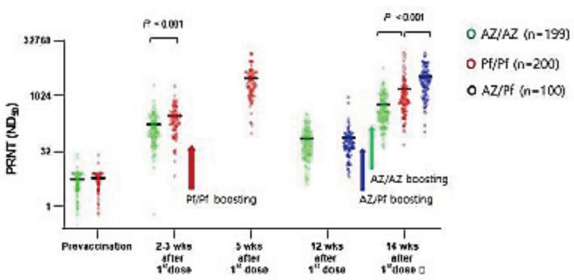
Variant	Traits	Deletion	K417	L452	E484	T478	N501	D614	P681
		Transmission	Neutralization	Neutralization Transmission	Neutralization	Neutralization Transmission Virulence (?)	Transmission	Transmission	Transmission
Alpha	Transmission ↑↑	Δ69-70			K (later)		Y	G	H
Beta	Transmission ↑ Virulence↑		N		K		Y	G	
Gamma	Transmission ↑ Virulence↑ Neutralization↓		N/T		K		Y	G	
Delta	Transmission ↑↑↑ Neutralization↓			R		K		R	R

Kimura et al. bioRxiv (July 28, 2021), Public Health England, Krause et al. N Engl J Med. 2021;385:179-186

Korea University Medicine

Heterologous vs. Homologous priming

국내 다기관 전향적 코호트 연구



ND_{50} GMT	WT	Alpha	Beta	Delta
AZ/AZ (n = 100)	760.1	559.6	169.0	233.0
	감소 배수	1.4	4.5	3.3
AZ/Pf (n = 199)	3412.0	2448.5	841.3	1010.7
	감소 배수	1.4	4.1	3.4
Pf/Pf (n = 200)	1431.2	1076.8	236.9	356.1
	감소 배수	1.3	6.0	4.0

중화항체가 : (AZ/Pf) ≥ (Pf/Pf) >> (AZ/AZ)

질병관리청 보도자료 (2020.7. 26)

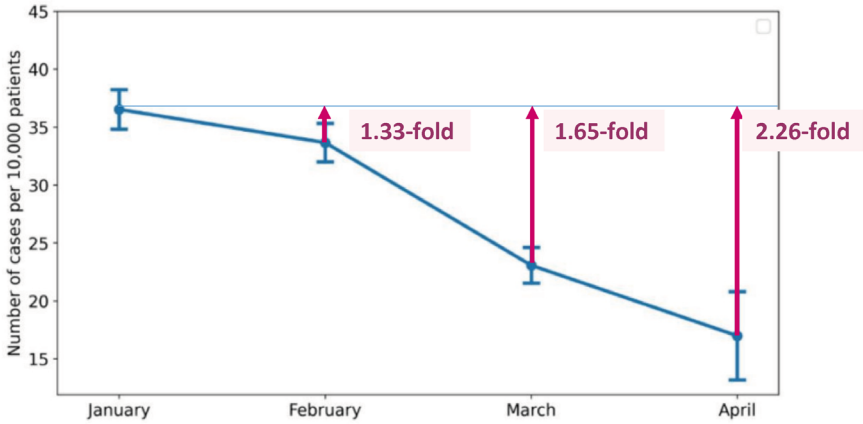
Korea University Medicine

Breakthrough (BT) SARS-CoV-2 infection

- **12,586 2-dose mRNA (BNT) vaccinated HCW cohort (Israel)**
  - 11,453 BT infection monitoring
  - 1,221 serologic study
- DEC 19, 2020 – April 28, 2021
- 1:4-5 matching analysis (age, interval)

- Low rate of breakthrough infection (**0.4%**, 39 cases)
- Median interval from 2nd dose: **39 days** (11 to 102)
- Mean age 42 yrs, women (64%)

Adjusted OR for BT infection: time-from-vaccine analysis

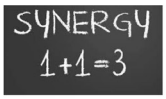


N Engl J Med. 2021. doi: 10.1056/NEJMoa2109072

Mizrahi et al. medRxiv (July 31, 2021)

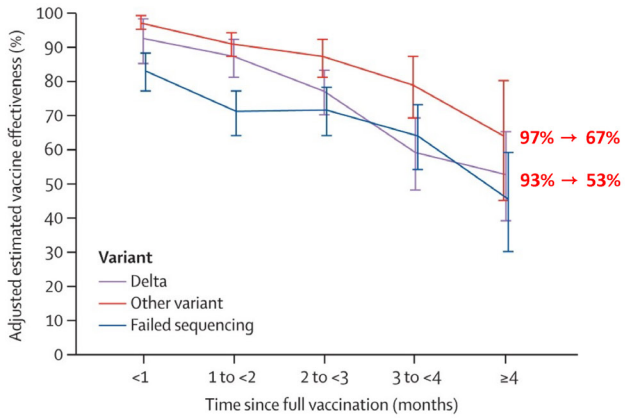
Korea University Medicine

Long-term VE against COVID-19



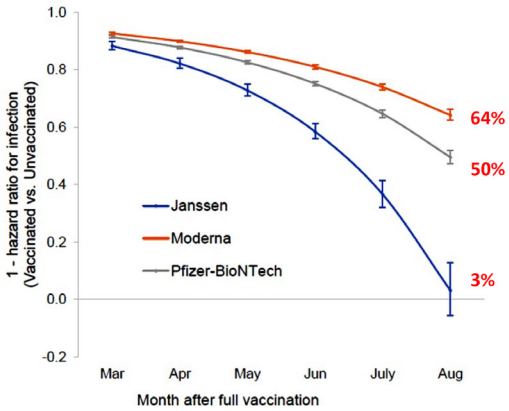
US BNT/Pfizer retrospective cohort study

2020. 12 – 2021. 8 (N = 4,920,549)



US Veterans aged ≥18 years

2021. 2. 1 – 2021. 8. 13 (N = 620,000)



Tartof et al. Lancet. 2021;398:1407-16

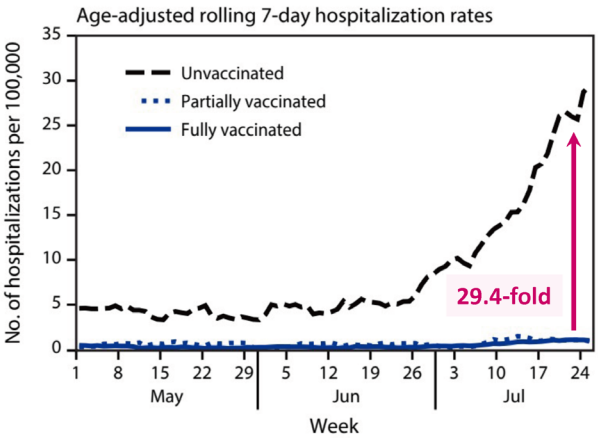
Cohn et al. medRxiv (October 14, 2021)

Korea University Medicine

Clinical significance of breakthrough infection

2021. May 1 – July 25, LA, US

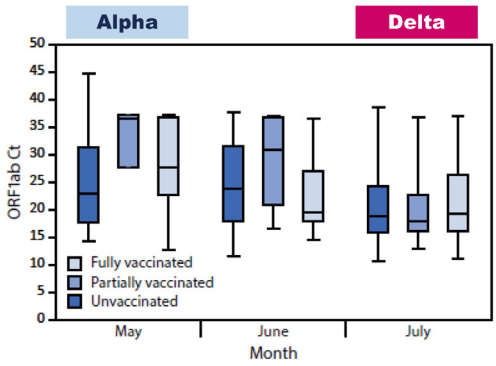
Vaccination (No.)	Fully (10,895)	Partially (1,431)	None (30,801)	P-value
Hospitalization	**3.2%**	6.2%	**7.6%**	<0.001
ICU admission	**0.5%**	1.0%	**1.5%**	<0.001
Mechanical ventilation	**0.2%**	0.3%	**0.5%**	<0.001
Mortality	**0.2%**	0.5%	**0.6%**	<0.001



Griffin et al. MMWR. 2021;70:1170-1176

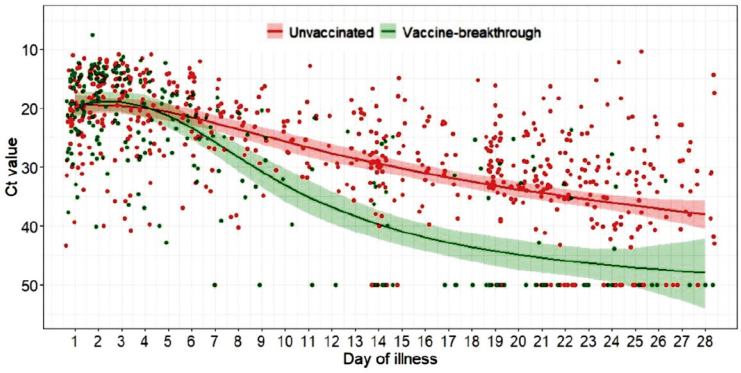
Korea University Medicine

Clinical significance of breakthrough infection



Delta viral load : ~ 1,000 times higher than wild type

Ct values were initially similar, but improved faster among vaccinated individuals



Delta (B.1.617.2) in Singapore

Griffin et al. MMWR. 2021;70:1170-1176 Li et al. medRxiv (July 12, 2021) Chia et al. medRxiv (July 31, 2021)

Korea University Medicine

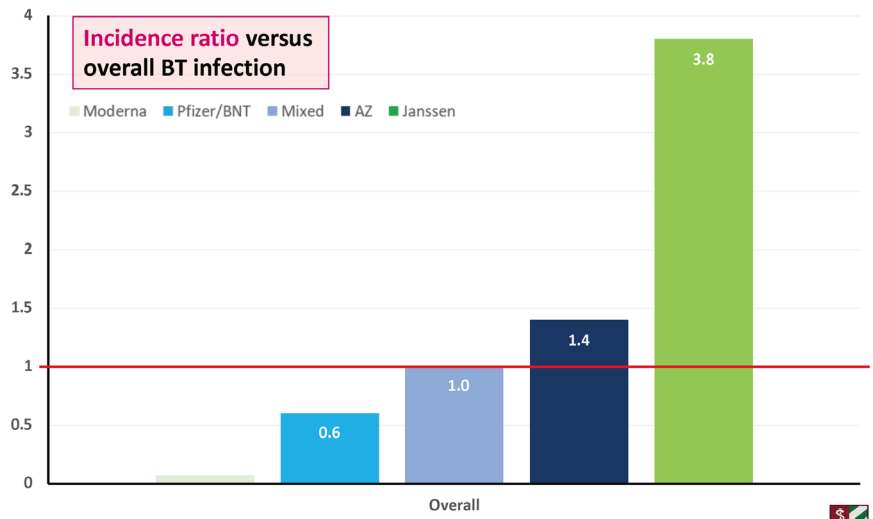
Breakthrough SARS-CoV-2 infection

Korea real world data

Increased Risk (incidence ratio) of BT infection compared to Moderna vaccine recipients

전체 접종 완료자 중 돌파감염
0.04% (8월) → 0.07% (10월)
0.10% (8월) → 0.38% (10월)

Moderna: 0.005%
Pfizer/BNT: 0.043%
Mixed: 0.071%
AZ/ChAdOx1: 0.099%
Janssen: 0.267%

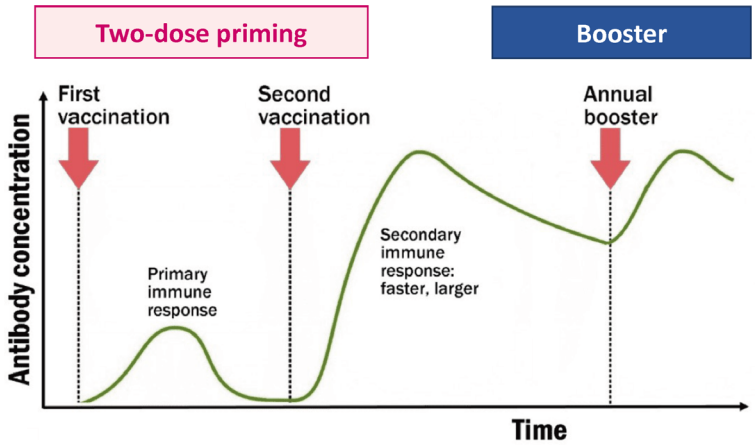


질병관리청 보도자료 (2021. 10. 30)

Korea University Medicine

Two-dose priming vs. Booster shot

- **Interval: ≥3 wk**
- To generate successive waves of B-cell and GC responses without interference



- **Interval: 6-12 mo** from priming-doses
- To ensure memory B cell affinity maturation

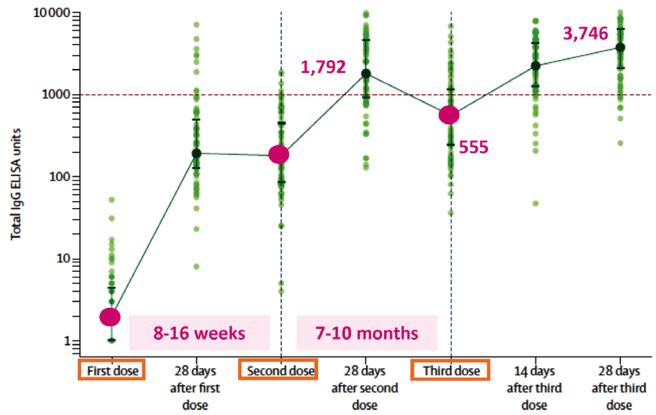
US experts recommends booster shot (3rd dose) at 8 months from 2nd dose

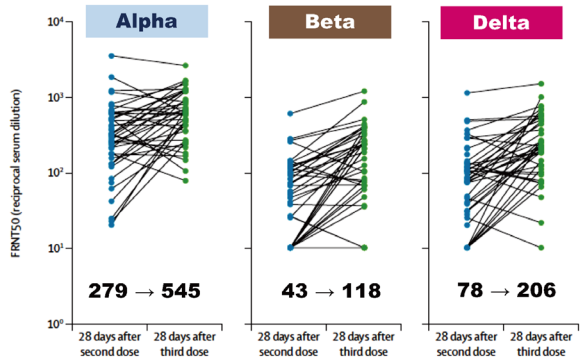
Vaccines 7th edition. Section 1: Vaccine immunology

Korea University Medicine

ChAdOx1 Booster dose at month 7-10 (3rd shot)

COV001 or COV002 trial



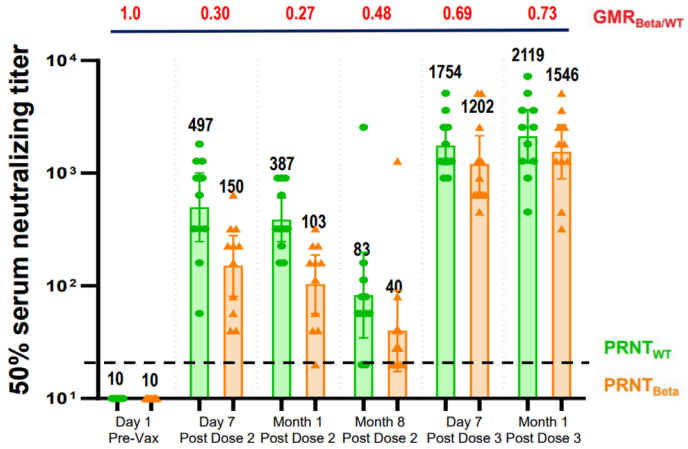


Flaxman et al. Lancet. 2021; 398: 981-990

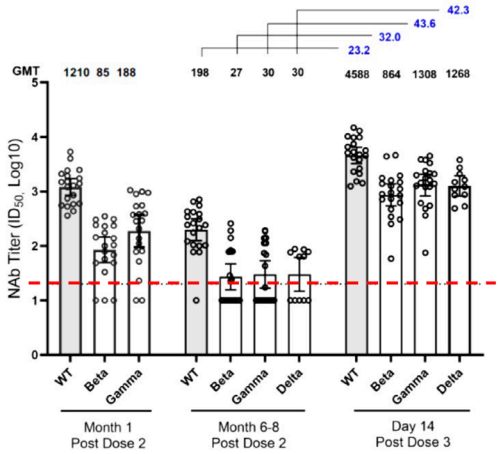
Korea University Medicine

mRNA booster dose at month 6-8 (3rd shot)

Pfizer/BNT 30μg



Moderna 50μg



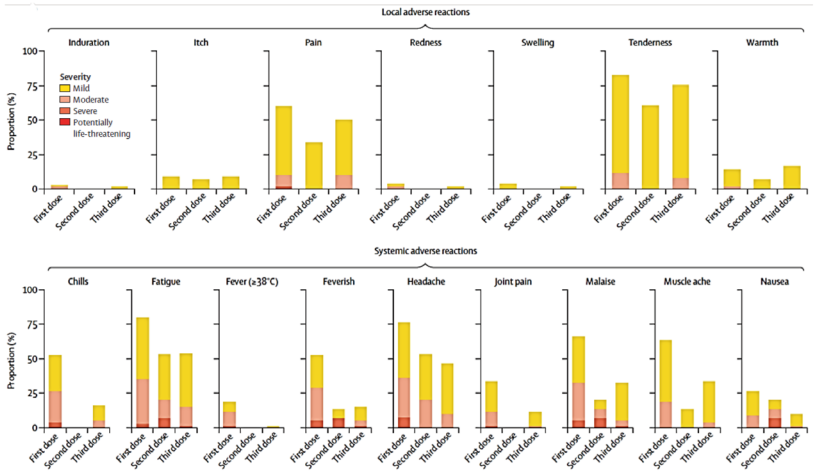
WHO. Considerations in boosting COVID vaccine immune responses

Korea University Medicine

Safety of booster vaccination

Clinical trials

18-55-year-old ChAdOx1 recipients (N = 90): COV001 or COV002 trial



Flaxman et al. Lancet. 2021; 398: 981-990

Safety profile of BNT mRNA

Pfizer/BNT Phase 3 clinical trial

- 306 subjects 18-55 years old
- **Similar or better** than after 2nd dose of the primary series
- injection site pain, fatigue, headache, muscle/joint pain

Pfizer and BioNTech press release (August 31, 2021)

Korea University Medicine

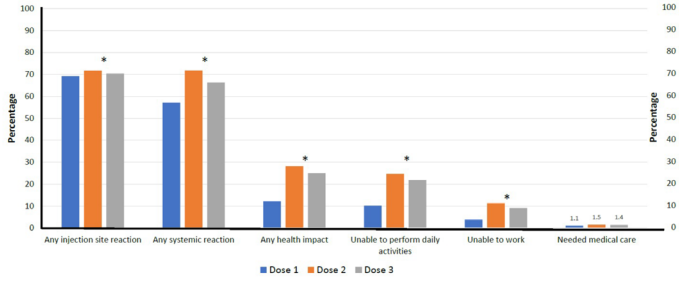
Safety of booster vaccination

Smartphone-based active safety monitoring

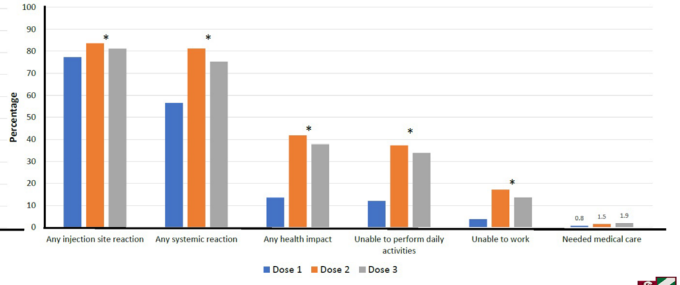
US V-safe

- **No. of responders (21,935), Median age (64 years)**
- **Injection site pain (60-70%), fatigue (50-60%), myalgia (30-50%), headache (30-50%), fever (20-30%)**
- **2nd dose ≥ 3rd dose >> 1st dose, unexpected AE (-)**

BNT/Pfizer



Moderna



https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/index.html

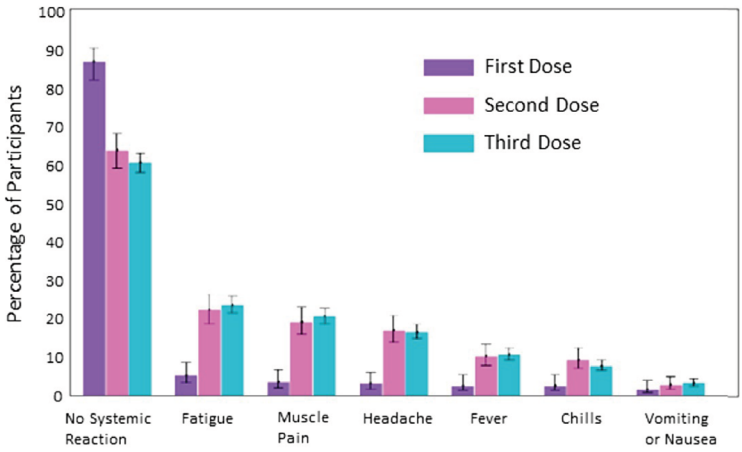
Korea University Medicine

Safety of booster vaccination

Real world data in Israel

Smart phone application survey

- 1,344 BNT/Pfizer booster recipients (≥18 y)
- 2nd dose = 3rd dose >> 1st dose
- No serious AE
- Post-3rd-dose reaction ↑
  - young adults aged <65 years
  - no underlying medical conditions
  - female
- Systemic symptoms resolved within 3 days in >90%

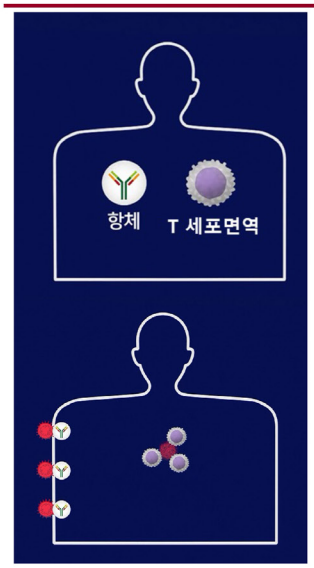


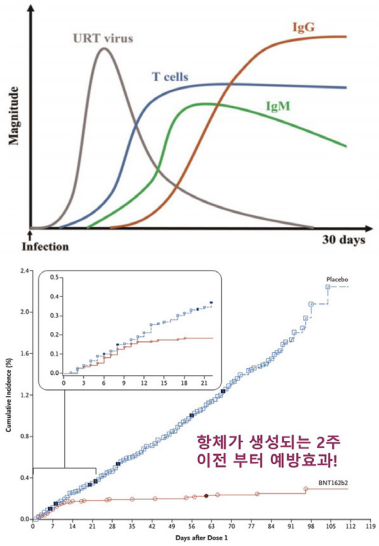
Mofaz et al. medRxiv (September 21, 2021)

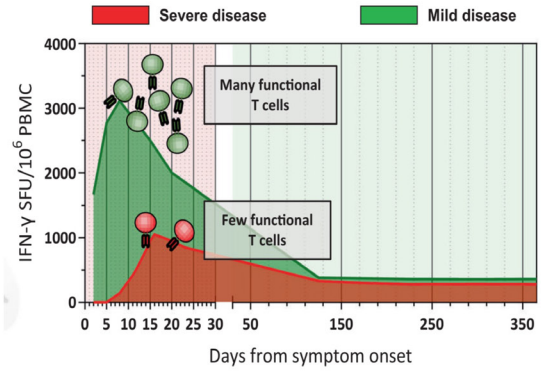
1. 코로나19 백신 플랫폼 별 비교
2. 항체면역과 booster 접종
3. T-세포 면역의 유용성
4. 코로나19 백신과 집단면역

Korea University Medicine

Preventive roles of antibody & T-cell Immunity







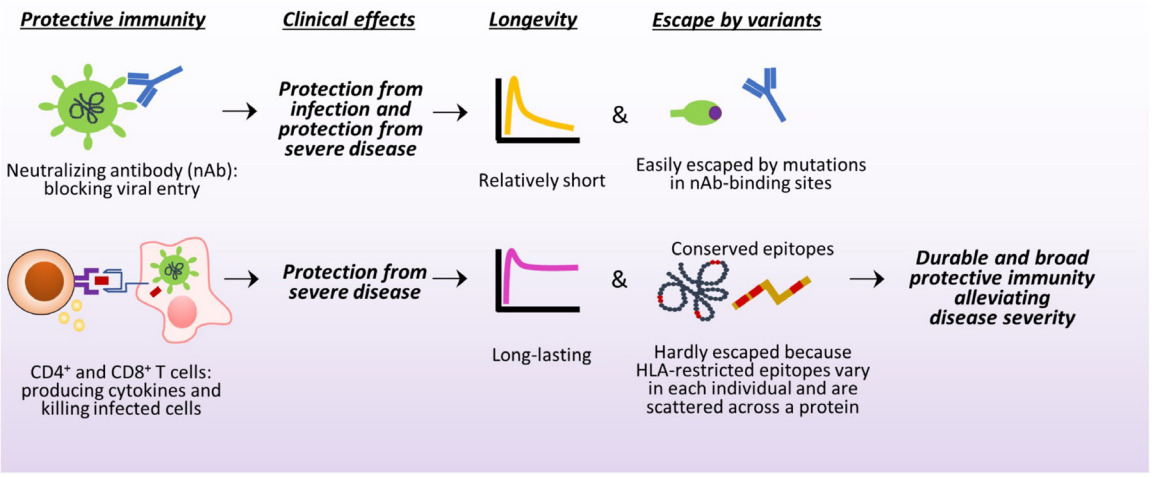
Polack et al. NEJM. 2020; 383: 2603-2615

Bertoletti et al. Cell Mol Immunol. 2021;1-6

Xu et al. Int Immunol. 2021. doi: 10.1093/intimm/dxab061

Korea University Medicine

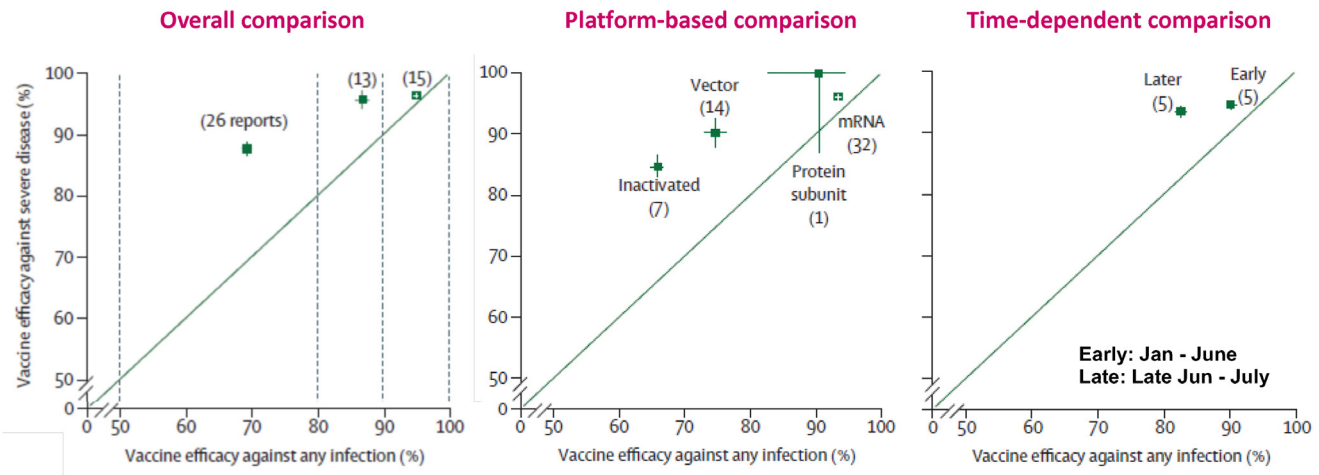
Durable & Broad T-cell protective immunity



Noh JY, shin EC et al. Nat Rev Immunol. 2021. doi: 10.1038/s41577-021-00625-9

Korea University Medicine

Any infection vs. Severe diseases



Krause et al. Lancet. 2021;S0140-6736(21)02046-8

Korea University Medicine

Effectiveness against variants

Variant	Dose	England (NEJM)		US (Lancet)	Canada (medRxiv)		
		ChAdOx1	mRNA (BNT)	mRNA (BNT)	ChAdOx1	mRNA (BNT)	mRNA (Moderna)
Alpha	**1-dose**	48.7% (45.2-51.9)	47.5% (41.6-52.8)		64% (60-68)	66% (64-68)	83% (80-86)
	2-dose	**74.5%** (68.4-79.4)	**93.7%** (91.6-95.3)	91%	No case	89% (86-91)	92% (86-96)
	Severe (1st/2nd)	-	-	**95%**	**85%/100%**	**80%/95%**	**79%/94%**
Delta	**1-dose**	30.0% (24.3-35.3)	35.6% (22.7-46.4)		67% (44-80)	56% (45-64)	72% (57-82)
	2-dose	**67.0%** (61.3-71.8)	**88.0%** (85.3-90.1)	75%	No case	87% (64-95)	No case
	Severe (1st/2nd)	-	-	**93%**	**88% /100%**	**78%/100%**	**96%/100%**

1. 코로나19 백신 플랫폼 별 비교
2. 항체면역과 booster 접종
3. T-세포 면역의 유용성
4. 코로나19 백신과 집단면역

Korea University Medicine

About 50% of Israel's population has so far been fully vaccinated against COVID-19, yet herd immunity remains elusive.

WHY HERD IMMUNITY FOR COVID IS PROBABLY IMPOSSIBLE

Even with vaccination efforts in full force, the theoretical threshold for vanquishing COVID-19 looks to be out of reach. By Christie Aschwanden

Five reasons why COVID-19 herd immunity is impossible

1. It's unclear whether vaccines prevent transmission
2. Vaccine roll-out is uneven
3. New variants change the herd-immunity equation
4. Immunity might not last forever
5. Vaccines might change human behavior

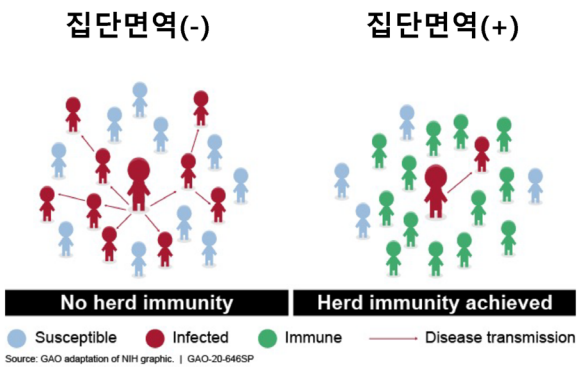
NATURE NEWS FEATURE. 18 March 2021

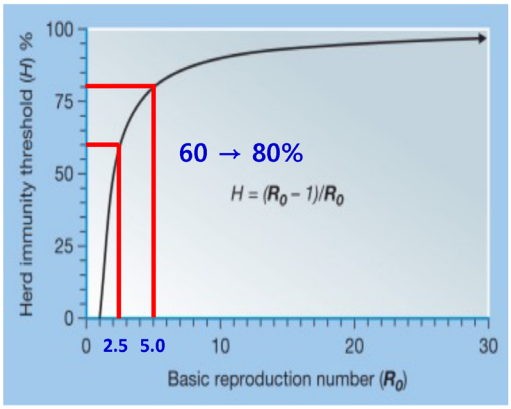
Korea University Medicine

집단면역 (herd immunity)

Wild type virus Ro 2.5~3.5: 집단 면역 60~70%

Delta variant virus Ro 5.0: 집단 면역 80%





Fine et al. Clinical Infectious Diseases 2011;52(7):911–916

Korea University Medicine

집단면역 (herd immunity)

- **Eradication is exceptional!**
- **In most cases, herd immunity strategies aim at disease reduction to some "tolerable" level.**

	Eradication strategy	Control strategy
Viral mutation	Infrequent	Frequent
Vaccine immunity	Usually life-long	Short time (< 1yr)
Vaccine platform	Live attenuated vaccine	Protein subunit, mRNA, Adv
Diseases	Yellow fever, measles, rubella	Influenza, COVID-19

Fine et al. Clinical Infectious Diseases 2011;52(7):911–916

Korea University Medicine

Summary

COVID-19 백신의 안전성과 효능

- 40세 미만에서 mRNA 백신 **2차 접종 후** 7일 이내에 myocarditis/pericarditis 발생 위험 증가
- 40세 미만에서 Adv 백신 **1차 접종 후** 4일 - 4주 사이에 TTS (혈소판감소 동반 혈전증) 위험 증가
- Adv 백신, mRNA 백신 모두 유의한 예방효과를 보였으나 델타 변이 바이러스 확산과 접종 후 시간경과에 따른 immune waning으로 돌파감염에 대한 위험이 증가함

Booster 접종

- 2-dose 접종 후 중화항체 역가가 6개월 이상 높게 유지되지만, 이후 6개월간 점진적으로 감소함
- 2-dose 접종 후 6개월 이상 유의한 예방효과가 유지/특히 중증감염에 대한 예방효과 높게 유지
- 2차 접종 후 6-8개월 사이에 booster 접종 필요
- 면역저하자의 경우는 6개월 이내에 조기 booster 접종 필요

경청해주셔서 감사합니다.

KOREA UNIVERSITY
College of Medicine

41

약물 발진 - 노령화와 성인병의 그늘

전지현 (고대구로병원 피부과)

약력(Profile)

전지현 (Jiehyun Jeon, M.D., Ph.D.)
Associate Professor
Department of Dermatology, Korea University College of Medicine, Guro Hospital

Education
1996-2002 Korea University College of Medicine (MD)
2003-2006 Korea University Graduate School, School of Medical Science (BS)
2007-2013 Korea University Graduate School, School of Medical Science (PhD)

Training and Fellowship Appointments:
2002-2003 Internship, Korea University Medical Center
2003-2007 Dermatology Residency, Korea University Guro Hospital
2007 International Fellow, Dept. of Dermatology, Harvard Medical School
2019-2020 Visiting Scholar, Dept. of Dermatology, Washington University in St. Louis

고대의료원 구로병원 가정의학과

2021 연수강좌

약물 발진 - 노령화와 성인병의 그늘

전지현
고대구로병원 피부과

Global KU Frontier Spirit

Drug Reaction

Jiehyun Jeon
Department of Dermatology
Guro Hospital
Korea University College of Medicine

- Pts in agony
- Complicated
- Difficult to understand
- Time-consuming
- Hard to treat

Selected Case Description

* Initial Photograph : Taken on 2017.05.08 (Hospital Day 1)
* Erythematous eroded patches with large bullae seen on torso & lower extremities

- A 77-year-old Male
- Clinical Findings
  - **Chief Complaint** : Painful erythematous eroded patches with large bullae on whole body, accompanied by fever
  - **Duration** : 1 Day
    - 2017.05.06 8PM : Medication Taken
    - 2017.05.07 10AM : Symptom Onset

  - **Review of Systems** : Malaise(+), Sore Throat(+), Myalgia(+), Pain on Skin Lesions(+), Pruritus(-)
  - **Physical Exam** : Fever(+, 39.7℃), Nikolsky Sign(+), Mucosal Involvement (+, Oral Mucosa-Hard Palate, Genital Area), Palm and Sole Involvement (-)
  - **Underlying Diseases** : Unstable Angina, Dyslipidemia, s/p Percutaneous Coronary Intervention
  - **Medication** :
    - Common Cold Medication: Codaewon Tablet(Methylephedrine, Chlorpheniramine), **Suspen ER Tablet(Acetaminophen)** , Acytin Capsule(Acetylcysteine)
    - Unstable Angina and Dyslipidemia Medication : Astrix Capsule(Acetylsalicylic Acid), Plavix Tablet(Clopidogrel), Crestor Tablet(Rosuvastatin), Vastinan MR Tablet(Trimetazidine), Concor Tablet(Bisoprolol)

- Prior Episode of Similar Symptoms
  - 2017.02
    - Dusky colored solitary patch on right calf, accompanied by fever (Onset : 12 Hours ago)
    - Post Administration of **Geworin Tablet** (Isopropylantipyrine, **Acetaminophen**, Caffeine Anhydrous)
    - Recovery after 5 Days of Treatment with Systemic Corticosteroids (Prednisolone)
    - No Residual Hyperpigmentation Observed

Initial Laboratory Findings (2017.05.07)		Normal Range
Hemoblobin	**12.8 g/dL ↓**	13.5-17.5 g/dL
White Blood Cell Count	4,900/uL	4,500-11,000/uL
Platelet Count	**116,000/uL ↓**	150,000-440,000/uL
Urine Analysis	Clear, Blood Negative	Negative
Erythrocyte Sedimentation Rate	**24 mm/hr ↑**	0-10 mm/hr
C-Reactive Protein Level	**129.13 mg/L ↑**	0-5 mg/L
Procalcitonin level	**7.47 ng/mL ↑**	0-0.046 ng/mL
Influenza Antigen Test	**Positive (Type B)**	Negative
Blood Urea Nitrogen Level	21.7 mg/dL	8-23 mg/dL
Serum Bicarbonate Level	21.3 mmol/L	21.0-27.0 mmol/L
Serum Glucose Level	**121 mg/dL ↑**	82-115 mg/dL

- Diagnosis

① Similar Reaction in the Past (+)
② Fewer than 2 Mucous Membranes Involved (-)
  - Oral Mucosa : Hard Palate
  - Genital Mucosa : Penile Mucosa
③ Large and Well-demarcated Blisters and Erosions (+)
④ Lesions and Erosions on at least 2 Different Sites of the Body (+)

→ **Generalized Bullous Fixed Drug Eruption**

- Treatment
  - Antivirals
    - Influenza B Positive
    - Peramiflu(Peramivir) 300mg IV x 1 Day
  - Fluid Replacement
  - Systemic Corticosteroids
    - Methylon Tablet(Methylprednisolone) 32 mg x 6 Days (0.5 mg/kg, Body Weight 68 kg)
      - 32mg x 6 Days → 28mg x 3 Days → 24mg x 2 Days → 8mg x 2 Days
  - Prophylactic Antibiotics
    - Cefazoline(Cefazolin) 1g IV3 x 5 Days
  - Daily Wound Dressing
    - Normal Saline Wet Dressing → Bearoban Oint(Mupirocin) for Eroded Skin, Tarivid Oint(Ofloxacin) for Eroded Mucosa, Difuco Oint(Diflucortolone) for Intact Skin → Vaseline Gauze Dressing
  - Dexamethasone Gargle
  - Foley Catheter Insertion

*** Follow-up Photograph : Taken on 2017.05.30 (Post Patient Discharge)**
*** Erythematous patches with partial hyperpigementation seen on torso**

Generalized Bullous Fixed Drug Eruption (GBFDE)

- An extremely **uncommon variant of FDE**, which has been defined as the presence of **typical FDE lesions** (patch or plaque) with blisters involving at least **10%** of **body surface** area or at least **3** of 6 **different anatomic sites**.
- Confusion between **Generalized Bullous Fixed Drug Eruption (GBFDE)** and **Toxic Epidermal Necrolysis (TEN)** has historically been a problem.

Generalized Bullous Fixed Drug Eruption (GBFDE)

- **2013 Lipowicz, S. et al.**
  - In contrast to TEN, GBFDE is considered to consist of,
    ① An absence or paucity of constitutional symptoms,
    ② Well-demarcated blisters and erythematous patches
    ③ Absence of small spots or target lesions
    ④ Absence or paucity of mucosal erosions
    ⑤ Absence or paucity of visceral complications
    ⑥ History of a similar eruption
    ⑦ Onset within hours of exposure to the associated drug

Generalized Bullous Fixed Drug Eruption (GBFDE)

Features	GBFDE	TEN
Interval between drug ingestion and onset of symptoms	Generally within **few hours**	Generally few days
Site-specificity on reuse of offending drug	Occurs at exactly the **same sites**	No such site-specificity is present
Constitutional Symptoms	**Mild**	Severe
Epidermis	Usually normal, may be scattered necrosis sometimes	Gross necrosis (Usually full-thickness epidermal necrosis)
Infiltrate	Mixed (Neutrophils, Eosinophils, Lymphocytes)	Mainly lymphohistiocytic infiltration seen

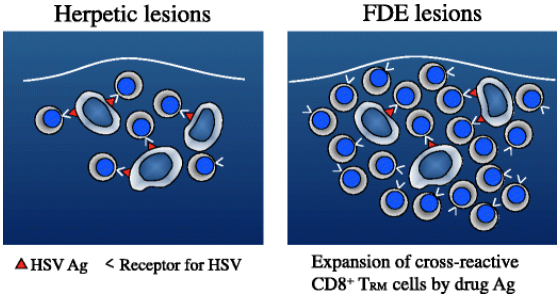
Indrashis P., Somodyuti C., Anupam D. et al. Doxycycline Induced Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. Indian J Dermatol. 2016 Jan-Feb; 61(1): 128.

The Role of Viral Antigen in the Development of Drug Eruptions

- 2015 Shiohara T. et al.
  - Available evidence strongly suggests that viral infections create a favorable milieu for the initiation and progression of adverse drug reactions
  - According to the viral hypothesis, viral infections could predispose genetically susceptible individuals to the subsequent development of drug allergy

The Role of Viral Antigen in the Development of Drug Eruptions

- 2015 Shiohara T. et al.
  - With our previous report describing the development of typical FDE lesions at exactly the same site as the patient's previous HSV lesion, suggested to us the possibility that cells with "protective" function may be recruited from the circulation, either nonspecifically or specifically, upon primary insults, such as trauma and viral infections, and they could persist at relatively high frequencies in the lesional skin and be responsible for the subsequent induction of FDE lesions



* HSV lesions evolve into FDE lesions. After infection with HSV, a small fraction of CD8+TRM cells specific for HSV persist as a stable population with antigen-presenting cells at the skin site of HSV infection to confer protection against the same virus. These T cells, once activated with cross-reactive drug antigen, can expand and become effector cells responsible for the induction of FDE

Selected Case Description

- A 67-year-old female patient
- Clinical findings
  - Chief complaint
    : 3 episodes of itchy erythematous eruptions on whole body
  - Accompanied symptom
    : Cold sweat, breathing difficulties, diarrhea, and vomiting
  - In the second episode,
    dyspnea was so severe that she even visited the emergency room.
  - Underlying diseases(-)

Medication history

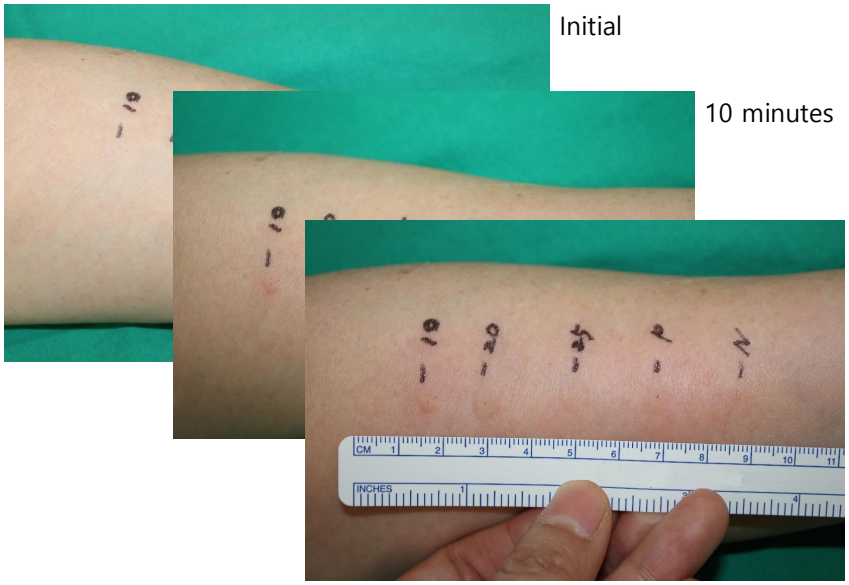
Episode	Medication
1st episode (2017.6)	아스포펜정(Aceclofenac 100mg) 위수비정 Ranitidine 84mg, Tripotassium dicitrato bismuthate 100mg, Sucralfate 300mg) 부광이토프리드정 (Itopride HCl 50mg)
2nd episode (2018.8)	키도라제정(Streptokinase-Streptodornase 10mg) 디롤정(Dexibuprofen 400mg) 코푸정(DL-Methylephedrine HCl 17.5mg, Guaifenesin 50mg, Dihydrocodein tartrate 5mg, Chlorpheniramine Maleate 1.5mg) 큐란 (Ranitidine 336mg)
3rd episode (2018.10)	페인리스세미정 (Acetaminophen 162.5mg, Tramadol 18.75mg) 가제트정 Ranitidine 84mg, Tripotassium dicitrato bismuthate 100mg, Sucralfate 300mg) 세레브캡슐 (Celecoxib 200mg)

Evaluation

- Skin prick test was performed using ranitidine diluted with 10mg/mL, 20mg/mL and 25mg/mL
  (Curan; Il-Dong Pharmaceuticals, Seoul, Korea)
- Negative control : Normal saline
- Positive control : 0.1% histamine
  (Allergy therapeutics, Worthing, UK)

- The patient discontinued medications that might influence the test.
- Wheal size greater than 3mm were considered positive reactions.

Skin prick test



Skin prick test

	10mg/ml	20mg/ml	25mg/ml	Positive control	Negative control
Initial	-	-	-	-	-
10 minutes	4 x 3 mm	5 x 5 mm	6 x 5 mm	5 x 5 mm	-
15 minutes	4 x 4 mm	6 x 5 mm	7 x 7 mm	6 x 5 mm	-

(wheal size)

+) Erythema, Itching sensation, swelling.....

Diagnosis

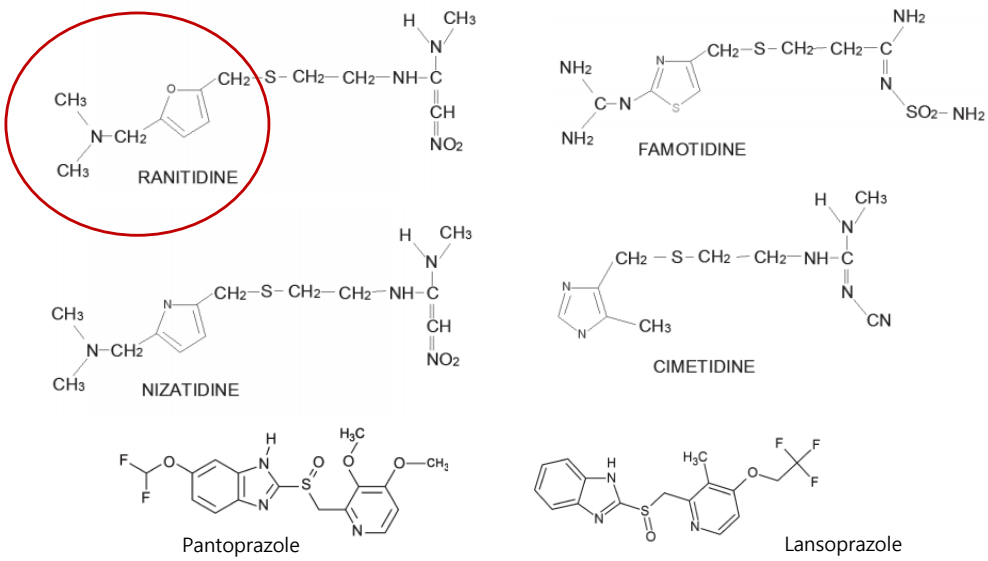
- Ranitidine induced hypersensitivity reaction

→ The patient was instructed
to avoid ranitidine and other drugs showing cross-reaction.
No recurrence was seen within a follow up period of 6 months.

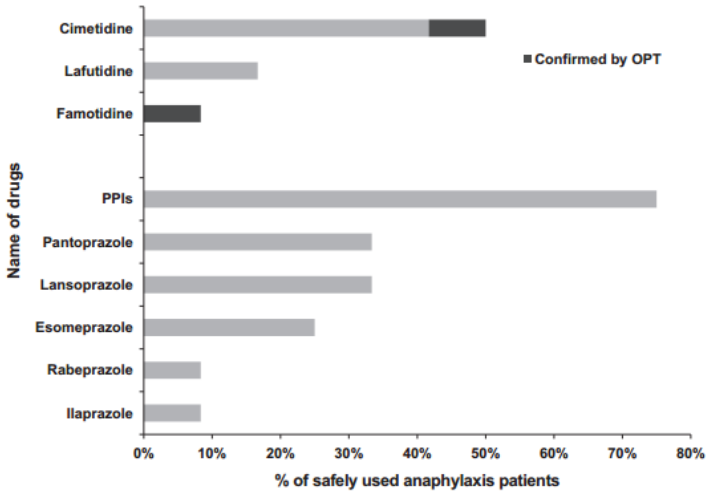
Cross-reactivity

Case	Causative drug	Reaction	Cross-reactivity(+)	Diagnostic method
Bossi et at.(1992)	Ranitidine, famotidine	Maculo -papular eruption	Ranitidine and nizatidine(+) Famotidine(-)	Oral challenge
Morisset et al.(2000)	Ranitidine, nizatidine	Maculo -papular eruption	Ranitidine(+), Famotidine(-)	Oral challenge
Demirkan et al.(2006)	1) Ranitidine, Famotidine 2) Ranitidine	Anaphylaxis Anaphylaxis	Ranitidine(+), Famotidine(+) PPI(-) Ranitidine(+), Famotidine(-), PPI(-)	Intradermal test Oral challenge
Kim et al.(2010)	Famotidine	Anaphylaxis	Ranitidine(+), Famotidine(+) and Nizatidine(+) Cimetidine(-) PPI(-)	Intradermal test Oral challenge
Song et al.(2011)	1) Ranitidine 2) Cimetidine	Anaphylaxis Anaphylaxis	Ranitidine(+), Famotidine(+) Cimetidine(+), Ranitidine(+), Famotidine(+)	Oral challenge Intradermal test

Cross-reactivity



Cross-reactivity



Ranitidine-induced anaphylaxis : clinical features, cross-reactivity, and skin testing
2016 John Wiley & Sons Ltd, Clinical & Experimental Allergy, 46 : 631 –639

- Skin prick test was the optimal diagnostic tool at a ranitidine concentration of 20mg/mL
- PPI and Cimetidine can be used safely in patients with ranitidine-induced hypersensitivity

- Clinicians should be aware of possible lifethreatening adverse reactions to commonly used H2RA, such as ranitidine.

다양한 투약관련 피부이상반응 (Cutaneous Reactions to Drugs)

Introduction

- ***'Common'***
  - Medical inpatients: 2~3% (US) 0.5% (France)
  - 0~8% of patients treated with drugs (systematic review)
- ***'Variable'***
  - Localized vs Generalized
  - Mild to Life-threatening

Epidemiology & Etiology

- Offending drug
  - Detailed Medication History including OTC, herbal medication
  - Medication started within preceding 3 months (esp. **6 weeks**)
  - **Antibiotics** (m/c): Aminopenicillin (1.2~8%), TMP-SMX (2.8~3.7%)…
- Risk factor
  - **Age**: Older age with delayed onset, higher mortality
  - **Sex**: Female (x1.3~1.5)
  - **Immune status**: HIV, EBV, HHV-6, HHV-7
  - **Genetic**: certain HLA type

HLA associations reported with serious ADRs caused by many different drugs

A*31:01 Carbamazepine	A*33:03 Ticlopidine	A*68:01 Lamotrigine	A*02:06 Cold medicines	B*13:01 Dapsone Trichlorethylene	B*15:02 Carbamazepine Phenytoin
B*35:05 Nevirapine	B*44:03 Cold Medicines	B*56:02 Phenytoin	B*57:01 Abacavir Flucloxacillin	B*58:01 Allopurinol	C*04:01 Nevirapine
C*08:(01) Nevirapine	DRB1*07:01 Ximelagatran Lapatinib Asparaginase	DRB1*11:01 Statins	DRB1*13:02 Aspirin	DRB1*15:01 Lumiracoxib Co-amoxiclav	DQA1*01:02 Lumiracoxib
DQA1*02:01 Lapatinib	DQB1*02:01 Ximelagatran Clometacin	DQB1*05:02 Clozapine	DQB1*06:02 Co-amoxiclav Lumiracoxib	DQB1*06:04 Ticlopidine	DQB1*06:09 Aspirin

J Allergy Clin Immunol 2015;136:236-44

Pathogenesis

- **Type 1** hypersensitivity reaction
  - Certain type of Urticaria/Angioedema (penicillin beta-lactam)
- **Type 4** hypersensitivity reaction
  - DRESS, AGEP, SJS/TEN

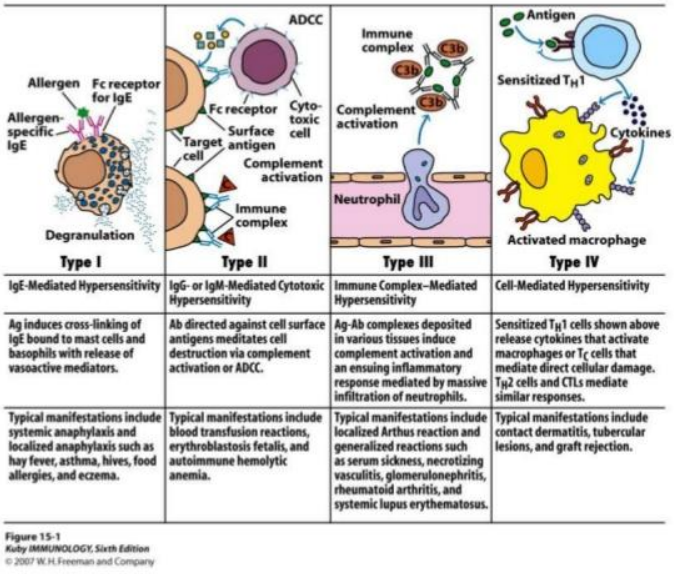


Figure 15-1
Kuby IMMUNOLOGY, Sixth Edition
© 2007 W.H.Freeman and Company

TABLE 41-1
Clinical Features of Selected Cutaneous Reactions to Drugs

Clinical Presentation	Drug Eruption	Fever	Internal Organ Involvement	Arthralgia	Lymphadenopathy	Implicated Drugs
Hypersensitivity syndrome reaction	Exanthem, exfoliative dermatitis, pustular eruptions, SJS/TEN	Present	Present	Absent	Present	Aromatic anticonvulsants (e.g., phenytoin, phenobarbital, carbamazepine), sulfonamide antibiotics, dapsone, minocycline, allopurinol, lamotrigine
Serum sickness-like reaction	Urticaria, exanthem	Present	Absent	Present	Present	Cefaclor, cefprozil, bupropion, minocycline, infliximab, rituximab
Drug-induced lupus	Usually absent	Present/absent	Present/absent	Present	Absent	Procainamide, hydralazine, isoniazid, minocycline, acebutolol
Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus	Papulosquamous or annular cutaneous lesion (often photosensitive)	Absent	Absent	Absent	Absent	Thiazide diuretics, calcium channel blockers, ACE inhibitors
Acute generalized exanthematous pustulosis	Nonfollicular pustules on an edematous erythematous base	Present	Absent	Absent	Absent	β Blockers, macrolide antibiotics, calcium channel blockers

ACE = angiotensin-converting enzyme; SJS = Stevens–Johnson syndrome; TEN = toxic epidermal necrolysis.

Clinical Findings

- **Injection site reaction**
- **Fixed drug eruption**
- **Anticoagulant-induced skin necrosis**
- **Urticaria/Angioedema**
- **Exanthem**
- **DRESS/DIHS**
- **SJS/TEN**
- **AGEP**
- Others…

Others

- Drug-induced vasculitis
- Drug-induced lichenoid eruption
- Drug-induced cutaneous pseudolymphoma
- Drug-induced lupus
- Pseudoporphria
- Photosensitive drug reaction
- Drug-induced bullous pemphigus/ pemphigus/ linear IgA dis ease

Fixed drug eruption

- **NSAID**, Sulfonamide, **Tetracycline**…
- **Solitary** erythematous to dusky red patch af ter exposure to medication
- Between 30 minutes to 16 hours (average 2 hours), Same site with each exposure
- Oral and genital mucosa (m/c)

Fixed drug eruption

- M/7
- Brownish patch on abdomen
- Repeated appearance after local URI medication for 9 months
- Local OS SONO suspecting bruise

Urticaria/Angioedema

- IgE-mediated: **Penicillin, Beta-lactam**
- Non IgE-mediated: **Aspirin, NSAID, Radiocontrast** material, ACE inhibitor, Opioid
- Itchy erythematous wheal and swelling, may be part of serious anaphylaxis reaction

Exanthem (Morbilliform, Maculopapular)

- Most common form
- **Antibiotic (Aminopenicilin, Sulfonamide), Antiepileptic**
- Itchy erythematous macules and patches scattered on trunk **without blistering or pustules**
- Start usually within 1 week, Resolve within 2 weeks
- **Drug-viral** interaction: **Aminopenicillin+EBV** (risk increase to 60~100%), **Sulfonamide+HIV** (risk 50%)

Drug eruption, morbiliform

- F/62, MDS
- Itchy erythematous morbiliform patch with purpuric changes on whole body
- HO
- Amphotericin IV injection, for candida pneumonia
- 2 days

DRESS/DIHS

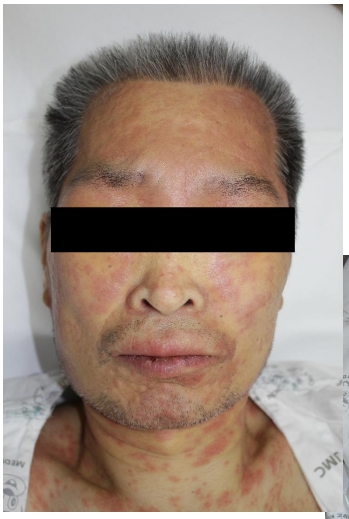
- Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRE SS) Drug induced hypersensitivity syndrome
  - Rash developing **late (> 3 weeks)** after medication started
  - **Long lasting** symptoms **(> 2 weeks)** after discontinuation
  - **Fever**
  - **Multiorgan** involvement (Cr. LFT)
  - **Eosinophilia**
  - **Lymphocyte activation** (lymphadenopathy, lymphocytosis, atypical ly mphocytes)
  - Frequent **reactivation of HHV-6, HHV-7, EBV, CMV**

DRESS/DIHS

- Aromatic Anticonvulsant (Phenytoin, Phenobarbital, **Carbamaz epine**, **Lamotrigine**…)
  - 0.1%~0.01%, Cross-reactivity cf) Valproate
  - Morbiliform, Purpura
- **Allopurinol**
  - Esp. in renal failure patient
  - Morbiliform, Purpura, Erythroderma
- Other: Sulfonamide Minocycline…
- **Mortality: 5~10%** (esp. allopurinol induced 25%)

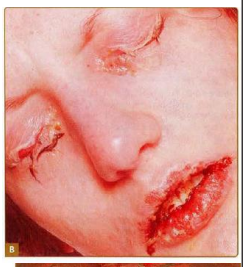
DRESS

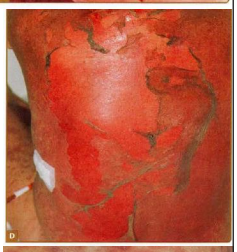
- M/61
- Itchy erythematous patch with swelling on face
- CS
- Allopurinol PO, for uric acid
- 10 days
- Fever Eo 15.5% LFT elevation



Bullous eruption: Stevens-Johnson syn/Toxic Epidermal Necrolysis

- More than 100 medications reported
- **Disease spectrum** of Epidermal Necrolysis: SJS<10%, 10~30% SJS/TEN, TEN>30%
- **Rare and life-threatening** reaction characterized by extensive **necrosis and detachment of the epidermis**
- 1.2~6.0 per million/yr for SJS, 0.4~1.2 per million/yr for TEN
- Atypical target lesions, Nikolsky's sign (+) bulla
- Mortality: 22~25% esp. >30% for TEN





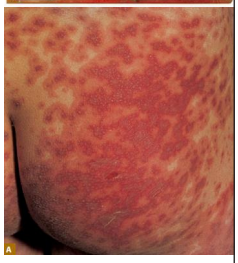


TABLE 40-2
Medications and the Risk of Epidermal Necrolysis

High Risk	Lower Risk	Doubtful Risk	No Evidence of Risk
Allopurinol	Acetic acid NSAIDs (e.g., diclofenac)	Paracetamol (acetaminophen)	Aspirin
Sulfamethoxazole	Aminopenicillins	Pyrazolone analgesics	Sulfonylurea
Sulfadiazine	Cephalosporins	Corticosteroids	Thiazide diuretics
Sulfapyridine	Quinolones	Other NSAIDs (except aspirin)	Furosemide
Sulfadoxine	Cyclins	Sertraline	Aldactone
Sulfasalazine	Macrolides		Calcium channel blockers
Carbamazepine			β Blockers
Lamotrigine			Angiotensin-converting enzyme inhibitors
Phenobarbital			Angiotensin II receptor antagonists
Phenytoin			Statins
Phenylbutazone			Hormones
Nevirapine			Vitamins
Oxicam NSAIDs			
Thiacetazone			

NSAIDs = nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

SJS

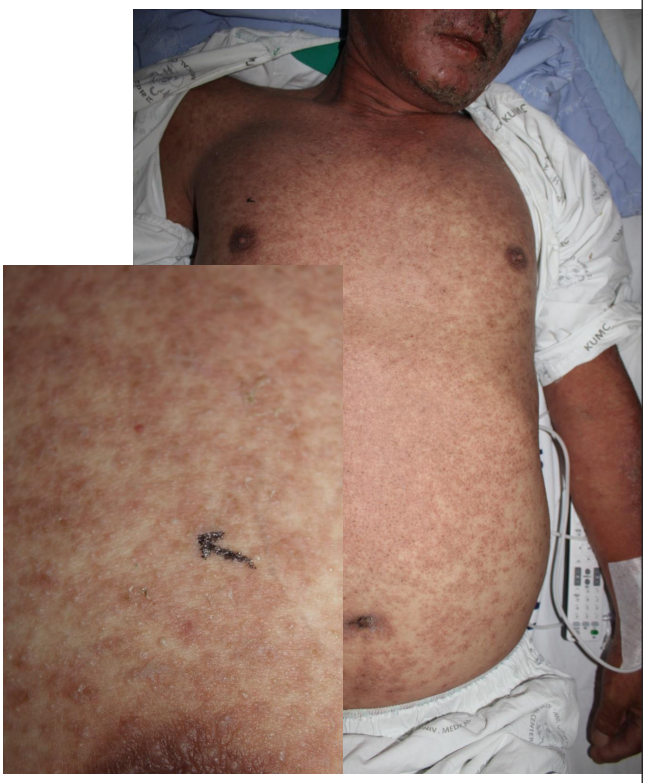
- F/55
- Painful erythematous patches with bullous change on oral, o cular, body
- NU
- Lamotrigine chewable
- 2~3 weeks

Pustular eruptions: AGEP

- Acute generalized exanthematous pustulosis
- **Antibiotic** (Beta-lactam, Macrolide), **CCB**
- Acute afebrile **pustular** eruption after 1-3 weeks after medication
- Possible leukocytosis with neutrophilia
- 1~5 per million/yr

AGEP + DRESS

- M/59
- Eruptive pustules with erythematous patch on whole body
- Local Hospital
- Anti Tuberculosis (HERZ)
- 10 days
- Fever, Eo 6.1%, LFT/Cr elevation, MOF
- Death



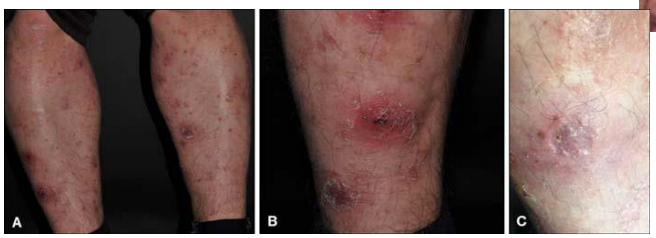
Chemotherapeutic Agent

- In addition to common cutaneous adverse events such as stomatitis, alopecia
- **Hand-Foot Syndrome/ Hand-Foot Skin Reaction**
  - 5-FU, Doxorubicin, Cytosine arabinoside, **Sorafenib, Sunitinib…**
  - dysesthesia, tingling → painful erythema and edema → desqua mation and blister
- **Cutaneous adverse reaction to EGFR inhibitor**
  - **Cetuximab, Erlotinib**…
  - **Papulopustular** eruptions, **Paronychia**

Figure 3: Edema, erythema and periungual desquamation with discharge of purulent and sanguinolent secretion, compatible with paronychia

Biologics

- **TNF alpha inhibitor**
  - Adalimumab, Etanercept, Infliximab used in v arious disorder (rheumatoid arthritis, psoriasi s, Crohn's disease)
  - **Paradoxical psoriasiform dermatitis:** palmo plantar psoriasis, plaque type psoriasis
  - Lupus
  - Vasculitis



Others

- (Extremely) Various……

Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitor-Associated Psoriatic Alopecia in a Patient with Ulcerative Colitis: A Case Report and Review of the Literature

Kyung Muk Jeong, Ji Yun Seo, Anna Kim, Yoo Sang Baek, Hae Jun Song, Jiehyun Jeon

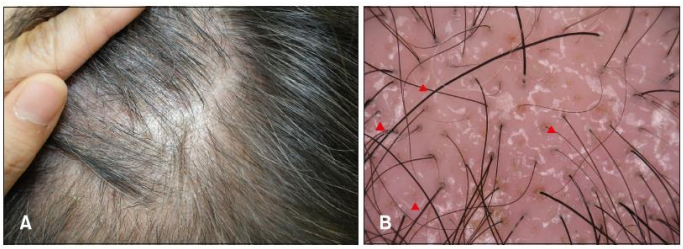


Fig. 1. (A) Scaly erythematous psoriasiform patches on the face and scalp with decreased hair density. (B) Dermoscopic findings from the scalp lesions showed background erythema and scale with red dots and twisted red loops (arrowheads) (non-polarized ×7.5).

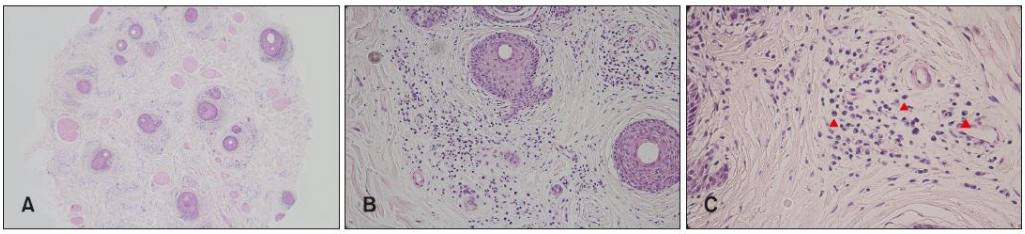


Fig. 3. The scalp biopsy showed miniaturized hair follicles, atrophy of sebaceous glands, and perifollicular lymphocytic and plasmacyte infiltrations (arrowheads) on the horizontal section (A: H&E, ×40; B: H&E, ×200; C: H&E, ×400).

Work up for the clopidogrel hypersensitivity that led to recognising the undiagnosed myelodysplastic syndrome

Yoo Sang Baek, Jung Woo Lee, Jiehyun Jeon*

Department of Dermatology, College of Medicine, Korea University, Seoul, South Korea

Figure 1. Confluent purpuric patches with vesiculation and wheal-like erythematous patches on the trunk and extremities. (A): anterior trunk; (B): posterior limb.

Cutaneous adverse drug reactions in the ***elderly***

- Population ageing is a worldwide phenomenon
- Multiple comorbidities, polypharmacy, age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics, as well as skin changes in the elderly
- Chronic dermatoses, for example, eczema, have been reported
- Worse prognosis in terms of mortality
- Higher probability of elderly people developing drug eruptions

Chronic Eczematous Eruptions of the Elderly Are Associated with Chronic Exposure to Calcium Channel Blockers: Results from a Case–Control Study

Pascal Joly[1], Cloe Benoit-Corven[1], Sophie Baricault[1], Audrey Lambert[1], Marie F. Hellot[2], Véronique Josset[3], Annick Barbaud[4], Philippe Courville[5], Emmanuel Delaporte[6], Evelyne Collet[7], Priscille Carvalho[1], Anne B Modeste-Duval[1], Jean P. Lacour[8], Marie H. L'Anthoën-Arditi[9], Christian Thuillez[10] and Jacques Benichou[2]

Table 1. Main characteristics of case and control patients

	Case patients			Control patients			
	Total (n=102)	Inpatients (n=49)	Outpatients (n=53)	Total (n=204)	Inpatients (n=98)	Outpatients (n=106)	P-value*
Mean age±SD (years)	76.6±7.6	78.2±7.6	75.0±7.3	76.5±3.7	77.9±7.3	74.4±7.5	0.99**
Male/female sex ratio	1.83	1.23	2.79	1.83	1.23	2.79	1.00***
Mean number of drugs with chronic intake (⩾3 months in reference year)±SD	4.7±3.3	5.6±3.6	4.1±2.7	4.5±3.2	4.9±3.0	4.1±3.3	0.56**

*Comparisons between all case patients and all control patients (irrespective of in/outpatient status).
**From Student's t-test.
***From Pearson's χ^2 test.

Table 2. Univariate analysis of the association between chronic intake of drug classes and chronic or recurrent eczematous eruptions

		Case patients			Control patients			
Drug class	Total (n=102) no (%)	In-patients	Outpatients	Total (n=204) no (%)	In-patients	Outpatients	Odds ratio (95% confidence interval)*	P-value*
Hypokalemic diuretics	29 (28)	15 (31)	14 (26)	67 (33)	39 (40)	28 (26)	0.80 (0.45–1.38)	0.39
Angiotensin-converting enzyme inhibitors	29 (28)	15 (31)	14 (26)	58 (28)	33 (34)	25 (24)	1.00 (0.61–1.65)	1.00
Calcium channel blockers	**26 (26)**	**14 (29)**	**12 (23)**	**25 (12)**	**14 (14)**	**11 (10)**	**2.29 (1.27–4.15)**	**0.006**
Hypolipidemic drugs	25 (25)	14 (29)	11 (21)	38 (19)	15 (15)	23 (22)	1.39 (0.80–2.43)	0.25
Salicylates	23 (22)	11 (22)	12 (23)	40 (20)	26 (27)	14 (13)	1.22 (0.66–2.25)	0.53
Antiarrhythmics	20 (20)	8 (16)	12 (23)	27 (13)	13 (13)	14 (13)	1.64 (0.85–3.15)	0.14
Vasodilatators	19 (19)	9 (18)	10 (19)	40 (20)	20 (20)	20 (19)	0.94 (0.52–1.71)	0.84
β-Blockers	19 (19)	10 (20)	9 (17)	32 (16)	14 (14)	18 (17)	1.24 (0.65–2.35)	0.51
Nitrates	17 (17)	9 (18)	8 (15)	21 (10)	13 (13)	8 (8)	1.89 (0.89–3.99)	0.10
Benzodiazepines	16 (16)	10 (20)	6 (11)	32 (16)	16 (18)	16 (15)	1.00 (0.51–1.96)	1.00
Hyperkalemic diuretics	9 (9)	4 (8)	5 (9)	18 (9)	12 (12)	6 (6)	1.00 (0.44–2.26)	1.00
Antiulcers	9 (9)	5 (10)	4 (8)	18 (9)	8 (8)	10 (9)	1.00 (0.42–2.38)	1.00
Antidepressants	6 (6)	5 (10)	1 (2)	24 (12)	11 (11)	13 (12)	0.47 (0.80–1.19)	0.09

*From conditional logistic regression with no further adjustment considering all case and control patients (i.e., irrespective of in/outpatient status).

Table 3. Main characteristics and drugs taken by patients with chronic or recurrent eczematous eruptions included in the two ancillary studies evaluating patient outcome after drug withdrawal

	Monocenter study (*n*=74)	Study of patients in the French "Pharmacovigilance" National Drug Survey database (*n*=101)
Mean age±SD (years)	78.1±9.0	70.0±8.7
Male/female sex ratio	1.55	1.60
Past history of atopic dermatitis no (%)	14 (19)	9 (9)
Preferential localization of skin lesions on sun-exposed areas no (%)	12 (16)	9 (9)
Mean number of drugs with chronic intake (⩾3 months)±SD	5.3±2.4	5.3±2.5
Main drug class no (%)		
Converting enzyme inhibitors	29 (39)	9 (9)
Calcium channel blockers	27 (36)	101 (100)
β-Blockers	22 (30)	6 (6)
Hypolipidemic drugs	22 (30)	5 (5)
Hypokalemic diuretics	17 (23)	9 (9)

- Most of the patients had resolution of the rash upon withdrawal of the CCB after an average of 3 weeks.
- Most patients who were later re-challenged to the CCBs had the eruption reproduced within a mean of 3.8±1.9 days.
- The pathogenesis of drug-related eczema is poorly understood.
- Calcium gradient matters

Work up for the clopidogrel hypersensitivity that led to recognising the undiagnosed myelodysplastic syndrome

Yoo Sang Baek, Jung Woo Lee, Jiehyun Jeon*

Department of Dermatology, College of Medicine, Korea University, Seoul, South Korea

Figure 1. Confluent purpuric patches with vesiculation and wheal-like erythematous patches on the trunk and extremities. (A): anterior trunk; (B): posterior limb.

Statins and "Chameleon-Like" Cutaneous Eruptions: Simvastatin-Induced Acral Cutaneous Vesiculobullous and Pustular Eruption in a 70-Year-Old Man

Amy E. Adams, Arthur M. Bobrove, and Anita C. Gilliam

Table 1. Adverse Cutaneous Reactions to Statin Medications

Drug	*Adverse Cutaneous Reaction*	*Histopathology*	*Reference*
Atorvastatin	"Eczematous dermatitis"	No pathology	8
	Toxic epidermal necrolysis	Blister with epidermal necrosis and mononuclear cell infiltrates	9
	Linear IgA bullous dermatosis	Subepidermal bulla; dermis contained neutrophils, eosinophils, histiocytes DIF: segmental linear deposition of IgG and C3; IIF on monkey esophagus substrate negative for IgA and IgG; NaCl-split skin: IgA antibodies at titer of 1:40 on the epidermal side	10
	DRESS hypersensitivity reaction (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)	Dermal edema and inflammatory cell infiltrates compatible with drug eruption; "nonspecific"	11
Fluvastatin	Lichenoid drug eruption	No pathology	12
Pravastatin	Lichenoid drug eruption	Vacuolar interface changes; lichenoid dermatitis with lymphocytic infiltrates; pigment incontinence	13
	Porphyria cutanea tarda	No pathology	6

Lovostatin	"Eczematous dermatitis"	No pathology	8
	Lichenoid drug eruption	Hyperkeratosis; vacuolar interface changes; "band-like" lichenoid lymphocytic infiltrate; colloid bodies; no eosinophils	13
Rosuvastin	No cutaneous eruptions published		
Simvastatin	Lichenoid drug eruption	Vacuolar interface changes; Civatte bodies; lichenoid infiltrates of lymphocytes, histiocytes, and eosinophils	12,14
	Eczematous dermatitis	Epidermal hyperplasia and spongiosis; focal parakeratosis; superficial perivascular lymphocytic infiltrates	3, 8
	Acute generalized exanthematous pustulosis	Intraepidermal pustules containing neutrophils; edematous dermis with mixed inflammatory infiltrates and eosinophils	15
	Recall of skin radiation reaction	No pathology	16
	Lupus-like syndrome: ANA 1/640 speckled pattern, positive anti–double-stranded DNA, antihistone, anti-ENA antibodies; negative DIF	Vacuolar interface changes, superficial perivascular lymphocytic infiltrates	17
	Dermatomyositis-like syndrome	Skin: chronic perivasculitis. Left deltoid muscle: myofiber necrosis, phagocytosis, regeneration, and focal perifascicular fiber atrophy; lymphocytes, macrophages, and a few eosinophils in the endomysium	18
	Cheilitis	No pathology	19
	Lichen planus pemphigoides	Subepidermal bulla with lichenoid infiltrates containing eosinophils. DIF: linear IgG and C' at the dermal-epidermal junction; IIF: circulating antibodies to 180 kDa BP AG2	20

ANA = antinuclear antibody; C' = complement; DIF = direct immunofluorescence; ENA = extractable nuclear antibody; IIF = indirect immunofluorescence.

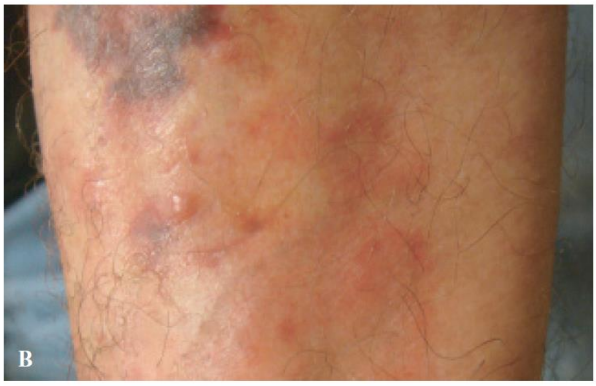


Figure 1. *A*, A 70-year-old man had chronic pruritic erythematous patches and plaques on the thighs, legs, and distal arms and hands (not shown). *B*, Closer view of the knee with erythematous patches, an ecchymosis, and a follicular pustule.

Diverse reaction pattern of **statin** drug reaction

- Spongiotic ("eczematous")
- Lichenoid
- Interface (lupus-like or dermatomyositis-like)
- Cytotoxic (Stevens-Johnson, toxic epidermal necrolysis, porphyria)
- Perivascular (urticarial)
- Pustular
- Vasculitic

- Statins act on an early step in cholesterol synthesis and affect many aspects of immunomodulation and cutaneous immune function

Treatment: Approach

- **Principle** (from Andrew's)
  - 1. **Stop unnecessary medication**!
  - 2. Ask about **non-prescription** medication and pharmaceutical deliv ered by other means (eyedrops, implants, patch)
  - 3. No matter how atypical, **always consider medication**
  - 4. **Timing** of drug administration must correlate with appearance of eruption

노인 고혈압 진단과 관리 Tip

신지인 (고대구로병원 가정의학과)

약력(Profile)

고려대학교 의학전문대학원 졸업
고려대학교 구로병원 가정의학과 전공의
고려대학교 구로병원 가정의학과 임상강사

고대의료원 구로병원 가정의학과

2021 연수강좌

노인 고혈압 진단과 관리 Tip

신지인
고대구로병원 가정의학과

노인 고혈압의 진단과 약물 선택 tip

2021년도 제2차 일차의료 연수 강좌
고대구로병원 가정의학과 신지인

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2018) 39, 3021–3104
doi:10.1093/eurheartj/ehy339

ESC/ESH GUIDELINES

2018 ESC/ESH Guidelines for the managemer of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of t European Society of Cardiology (ESC) and the European Society Hypertension (ESH)

Authors/Task Force Members: Bryan Williams* (ESC Chairperson) (UK), Giuseppe Mancia* (ESH Chairperson) (Italy), Wilko Spiering (The Netherla Enrico Agabiti Rosei (Italy), Michel Azizi (France), Michel Burnier (Switzerl Denis L. Clement (Belgium), Antonio Coca (Spain), Giovanni de Simone (It Anna Dominiczak (UK), Thomas Kahan (Sweden), Felix Mahfoud (Germany Josep Redon (Spain), Luis Ruilope (Spain), Alberto Zanchetti† (Italy), Mary I (Ireland), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Reinhold Kreutz (Germany), Stephane Laurent (France), Gregory Y. H. Lip (UK), Richard McManus (UK) Krzysztof Narkiewicz (Poland), Frank Ruschitzka (Switzerland), Roland E. Schmieder (Germany), Evgeny Shlyakhto (Russia), Costas Tsioufi (Greece), Victor Aboyans (France), and Ileana Desormais (France)

THE KOREAN SOCIETY OF HYPERTENSION

2018년 고혈압 진료지침

대한고혈압학회
The Korean Society of Hypertension

Clinical Practice Guideline

2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

WRITING COMMITTEE MEMBERS
Paul K. Whelton, MB, MD, MSc, FAHA, Chair; Robert M. Carey, MD, FAHA, Vice Chair; Wilbert S. Aronow, MD, FACC, FAHA*; Donald E. Casey, Jr, MD, MPH, MBA, FAHA†; Karen J. Collins, MBA‡; Cheryl Dennison Himmelfarb, RN, ANP, PhD, FAHA§; Sondra M. DePalma, MHS, PA-C, CLS, AACC‖; Samuel Gidding, MD, FAHA¶; Kenneth A. Jamerson, MD#; Daniel W. Jones, MD, FAHA†; Eric J. MacLaughlin, PharmD**; Paul Muntner, PhD, FAHA†; Bruce Ovbiagele, MD, MSc, MAS, MBA, FAHA†; Sidney C. Smith, Jr, MD, MACC, FAHA††; Crystal C. Spencer, JD‡‡; Randall S. Stafford, MD, PhD§§; Sandra J. Taler, MD, FAHA§§; Randal J. Thomas, MD, MS, FACC, FAHA‖‖; Kim A. Williams, Sr, MD, MACC, FAHA†; Jeff D. Williamson, MD, MHS¶¶; Jackson T. Wright, Jr, MD, PhD, FAHA##

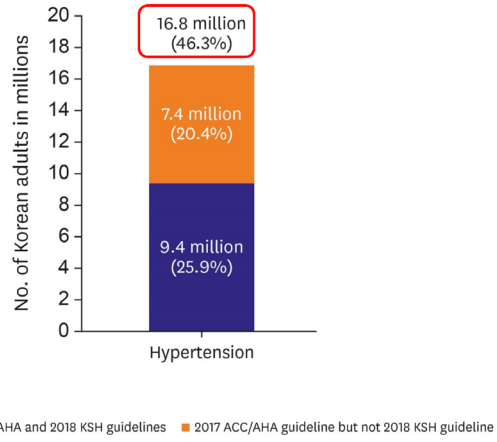
고혈압이란?

- 동맥 혈관 벽에 대항한 혈액의 압력이 높아진 상태
- 고혈압 환자를 대상으로 한 무작위 배정 임상시험에서 약물치료의 효과가 입증 된 역치 이상의 혈압 (대한고혈압학회, 2018)
- 정상혈압
  - ✓ 수축기혈압과 이완기혈압 모두 120 mmHg와 80 mmHg 미만
  - ✓ 임상적으로 심뇌혈관 위험도가 가장 낮은 최적 혈압
  - ✓ 고혈압의 위험성을 평가할 때 기준으로 사용됨

고혈압의 기준

Table 6. Categories of BP in Adults* ACC/AHA

BP Category	SBP		DBP
Normal	<120 mm Hg	and	<80 mm Hg
Elevated	120–129 mm Hg	and	<80 mm Hg
Hypertension			
Stage 1	130–139 mm Hg	or	80–89 mm Hg
Stage 2	≥140 mm Hg	or	≥90 mm Hg



SJ Cho, et al. *Korean Circulation Journal* 2020; 50(6): 485-498.

Table 3 Classification of office blood pressure[a] and definitions of hypertension grade[b] ESC

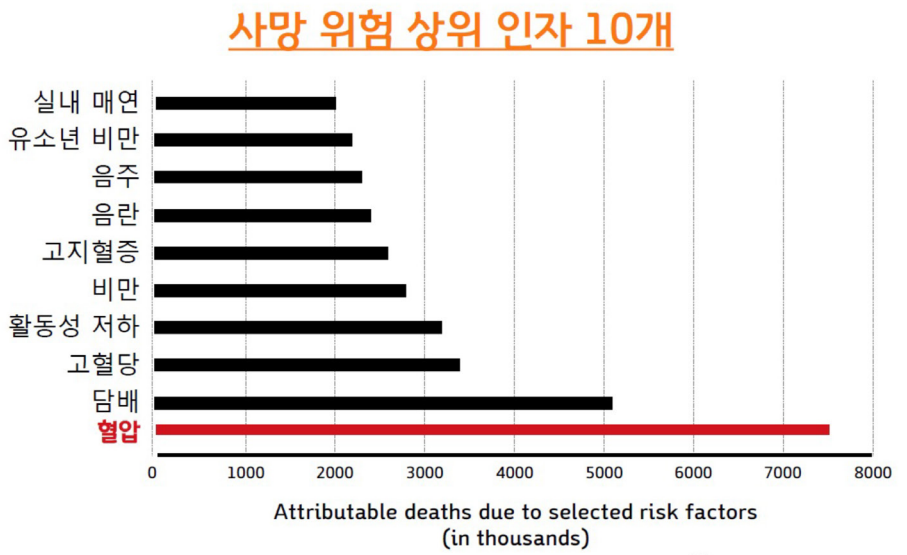
Category	Systolic (mmHg)		Diastolic (mmHg)
Optimal	<120	and	<80
Normal	120–129	and/or	80–84
High normal	130–139	and/or	85–89
Grade 1 hypertension	140–159	and/or	90–99
Grade 2 hypertension	160–179	and/or	100–109
Grade 3 hypertension	≥180	and/or	≥110
Isolated systolic hypertension[b]	≥140	and	<90

©ESC/ESH 2018

혈압 분류		수축기혈압 (mmHg)		이완기혈압 (mmHg)
정상혈압*		<120	그리고	<80
주의혈압		120~129	그리고	<80
고혈압전단계		130~139	또는	80~89
고혈압	1기	140~159	또는	90~99
	2기	≥160	또는	≥100

- 미국(2017): SBP 130 mmHg이상 또는 DBP 80mmHg이상
- 우리나라& 유럽(2018) : SBP 140mmHg이상 또는 DBP 90mmHg 이상

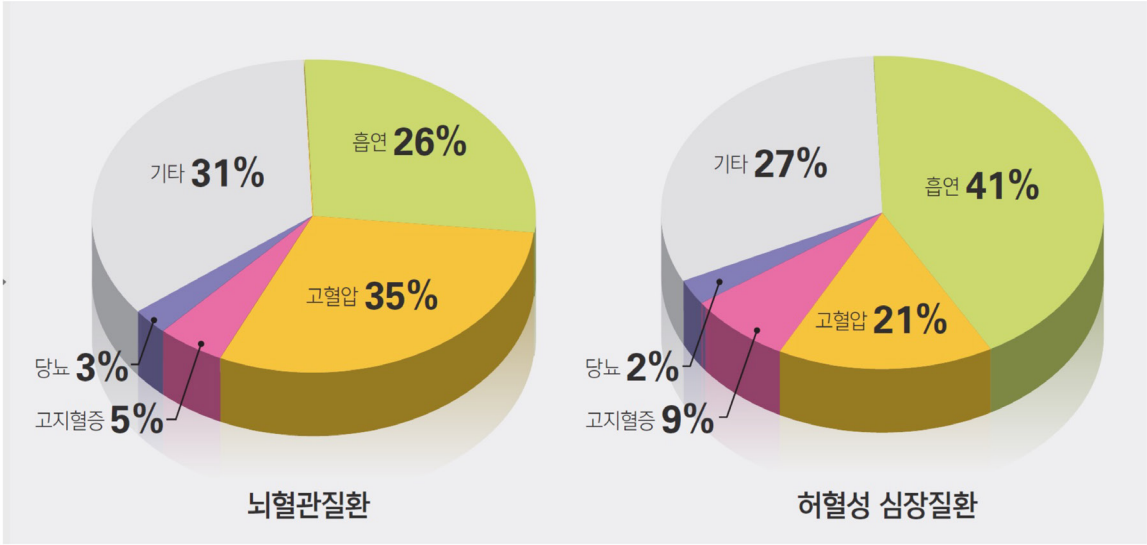
고혈압의 중요성



Mendis et al. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. World Health Organization,Geneva 2011. p19

대한고혈압학회
The Korean Society of Hypertension

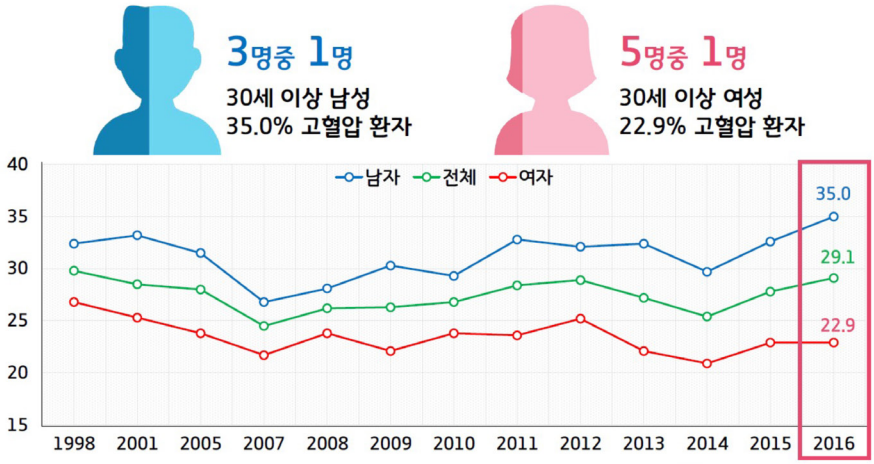
심뇌혈관질환에 대한 기여위험도



Kim HC et al. *Hypertension* 2005;46:393-7.

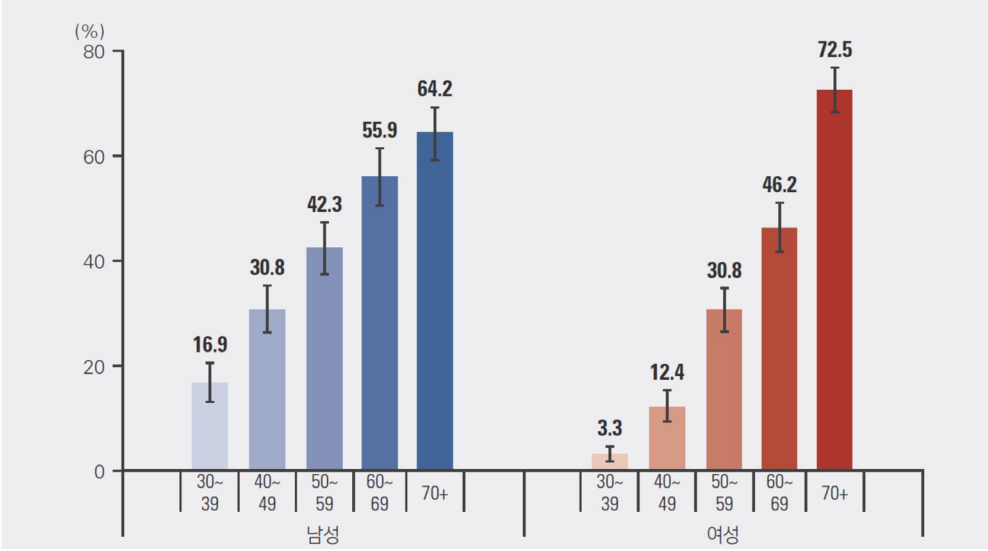
국내 고혈압 유병률

- 30세 이상 대한민국 국민 약 3명 중 1명은 고혈압 환자



2016 국민건강영양조사, 국민건강보험공단 빅데이터

연령별 고혈압 유병률 분포



2016 국민건강영양조사, 국민건강보험공단 빅데이터

고혈압의 진단

혈압 측정

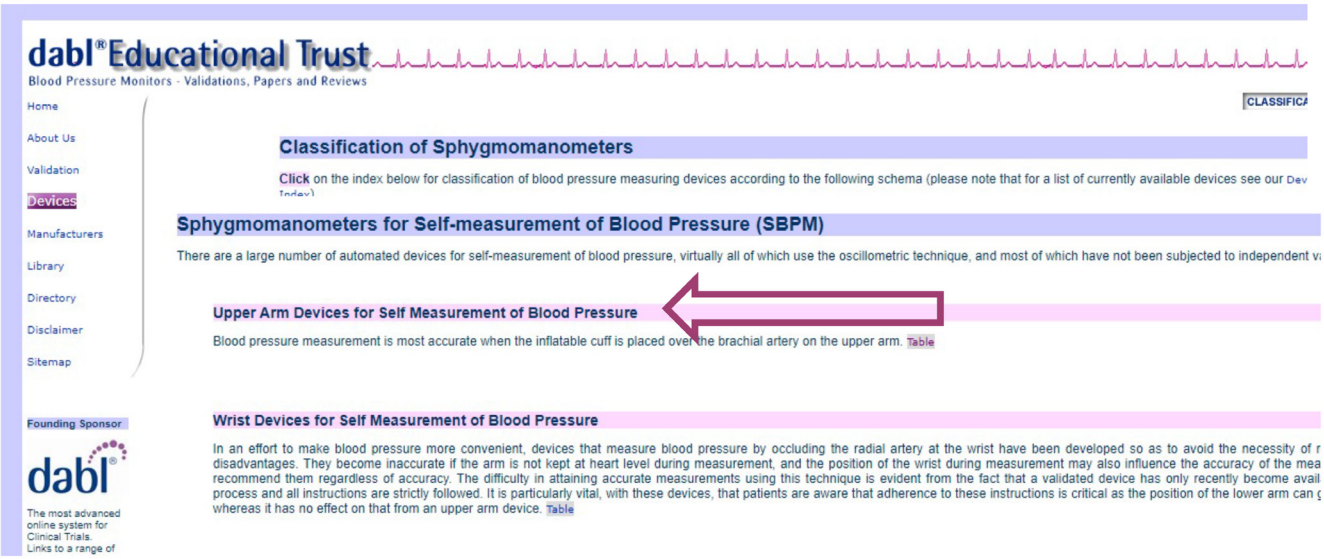
- 고혈압의 진단, 치료, 예후 평가의 기본
- 40세 이상, 비만, 고혈압 가족력, 고혈압전단계인 경우는 매년 진료실 혈압을 측정하여 고혈압 발생 여부를 확인해야 한다.
- **혈압 측정방법의 종류**
  1.진료실 혈압(표준)
  2.가정혈압
  3.활동혈압
  4.진료실 자동혈압

1. 진료실 혈압

- 고혈압 진단 기준은 140/90 mmHg 이상
- 혈압 측정전 최소한 5분간 안정하고 편안한 상태를 취한다.
- 등받이가 있는 의자에 등을 기대고 앉도록 하고, 위팔은 심장 높이에 위치 시킨다.
- 1-2분의 간격을 두고 최소한 2회 이상의 평균값으로 표시

- 사용하는 혈압계
  - 수은혈압계: 2020년 이후 생산과 유통이 금지됨
  - 아네로이드 혈압계
  - 전자 혈압계

정확성이 검증된 전자 혈압계 (www.dableducational.org)



2. 가정혈압

1)검증된 위팔 혈압계를 사용 2) 표준화된 방법으로 측정해야 함

• 측정 시각 및 방법 (각 2회씩)

-아침
기상후 1시간 이내
소변을 본후
아침식사전
고혈압약 복용전
앉은 자세에서 최소한 1-2분 안정후

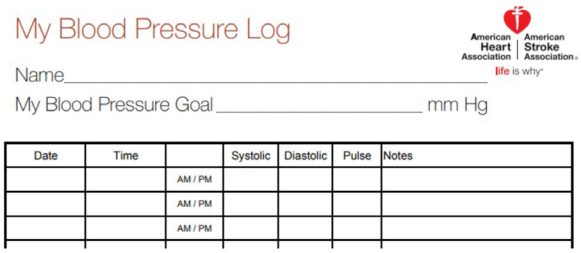
-저녁
잠자리에 들기전
소변을 본후
앉은 자세에서 최소 1-2분 안정후

• 측정 기간

-처음 진단시 적어도 일주일 동안,
-치료 결과 평가시 가능한 오랜기간동안 (적어도 외래 방문 직전 5-7일간)

가정 혈압 측정

• 가정혈압으로서 고혈압은 135/85mmHg 이상으로 정의


My Blood Pressure Log

American Heart Association | American Stroke Association
life is why

Name_____

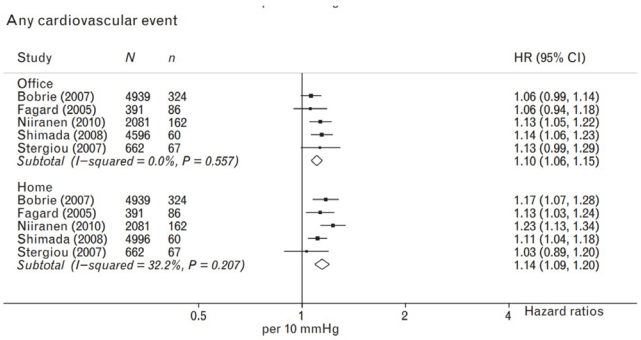
My Blood Pressure Goal _____ mm Hg

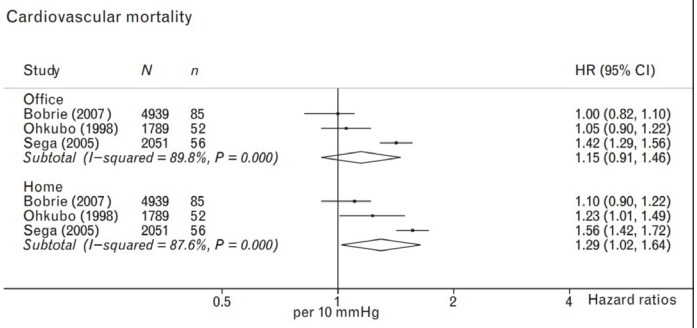
Date	Time		Systolic	Diastolic	Pulse	Notes
		AM / PM				
		AM / PM				
		AM / PM				

- Telemonitoring and smartphone applications may offer additional advantages…
- We do not recommend the use of apps as a cuff-independent means of measuring BP. (2018 ESC/ESH guideline for hypertension)

가정 혈압 측정의 유용성

- Home blood pressure monitoring(HBPM) better predicts cardiovascular morbidity and mortality than office BP.





Ward et al. *J Hypertension* 2012;30: 449-56

3. 활동혈압

- 낮시간에 활동할때와 수면중의 혈압에 대한 정보제공
- 24시간에 걸쳐 15-30분 간격으로 혈압을 측정
- **혈압의 일중변동**

- Dipper: 정상적으로 야간혈압이 주간혈압에 비해 10-20% 낮음
- Non-dipper: 야간혈압이 10% 미만으로 감소
- Extreme-dipper: 야간혈압이 20%이상 심하게 감소

} 허혈성 뇌졸중과 동맥경화증의 위험도가 증가

- Riser: 야간혈압이 주간혈압에 비해 오히려 상승하는 경우
  대개 자율신경장애가 있으며 출혈성 뇌졸중이 흔함
- 아침혈압상승: 심뇌혈관 질환(e.g. 뇌졸중) 발생의 위험인자

활동혈압 측정의 유용성

- Ambulatory and Home blood pressure were correlated with organ damage more closely than was office BP.

Table 1 Characteristics of the study population

Target organ damage	
Ankle brachial index more than 0.9 (*n*) (%)	38 (12.6)
Creatinine clearance (ml/min) (SD)	80.3 (27.5)
Microalbuminuriria, creatininuria (mg/mmol) (SD)	1.59 (6.7)
Abnormal microalbuminuria (n) (%)	30 (9.9)
Abnormal microalbuminuria in nondiabetic patients (*n*) (%)	15 (7)
Sokolow index (mm) (SD)	19.8 (6.8)
Cornell index (mm) (SD)	14.8 (6)
Cornell.QRS product (mm/ms) (SD)	1172 (581)
Left Ventricular Mass Index ($g/T^{2.7}$) (SD)	40.5 (15)
Echocardiographic left ventricular hypertrophy (*n*) (%)	45 (14.9)
Relative wall thickness (SD)	0.30 (0.1)
Carotid intima-media thickness (mm) (SD)	0.75 (0.13)
Carotid intima-media thickness more than 0.9 mm (*n*) (%)	38 (12.6)

Gaborieau et al. *J Hypertension* 2008; 26: 1919-27

Table 2 Correlation between blood pressure and target organ damage

TOD	Cornell	Cornell.QRS	LVMI	RWT	AlbU	Creat cl	IMT
Gender	0.12*	0.17†	NS	NS	NS	0.14†	NS
Age	NS	NS	0.17*	0.22‡	0.17†	−0.65§	0.30§
BMI	NS	NS	0.29§	NS	NS	0.56§	NS
Clinic							
SBP	0.15†	0.14†	0.28§	0.15†	0.18†	NS	0.19‡
DBP	0.15†	0.12*	NS	NS	NS	0.29§	NS
PP	NS	NS	0.28§	0.16†	0.22‡	−0.26§	0.30§
HBP							
SBP	0.19‡	0.23§	0.41§	0.32§	0.16†	NS	0.31§
DBP	0.18‡	0.19‡	0.22‡	0.20‡	0.14*	0.29§	NS
PP	0.13*	0.17†	0.38§	0.27§	0.11*	−0.18‡	0.36§
ABPM							
Day SBP	0.22§	0.22§	0.29§	0.25§	0.19†	NS	0.21†
Day DBP	0.20‡	0.17†	0.11*	0.16†	NS	0.24§	NS
Night SBP	0.20‡	0.23§	0.27§	0.24§	0.20‡	NS	0.28§
Night DBP	0.18‡	0.19‡	NS	NS	NS	0.16†	NS
24-h SBP	0.22§	0.23§	0.29§	0.26§	0.19†	NS	0.23§
24-h DBP	0.21‡	0.19‡	NS	0.12*	NS	0.24§	NS
24-h PP	0.12*	0.15†	0.31§	0.26§	0.20‡	−0.23§	0.34§

ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; AlbU, albuminuria/creatininuria ratio; BMI, body mass index; Cornell, Cornell index; Creat cl, creatinine clearance; DBP, diastolic blood pressure; HBP, self-measurement of blood pressure at home; IMT, carotid intima-média Thickness; LVMI, left ventricular mass index; PP, pulse pressure; RWT, relative wall thickness; SBP, systolic blood pressure; TOD, target organ damage. * $P \leq 0.05$. † $P \leq 0.01$. ‡ $P \leq 0.001$. § $P \leq 0.0001$.

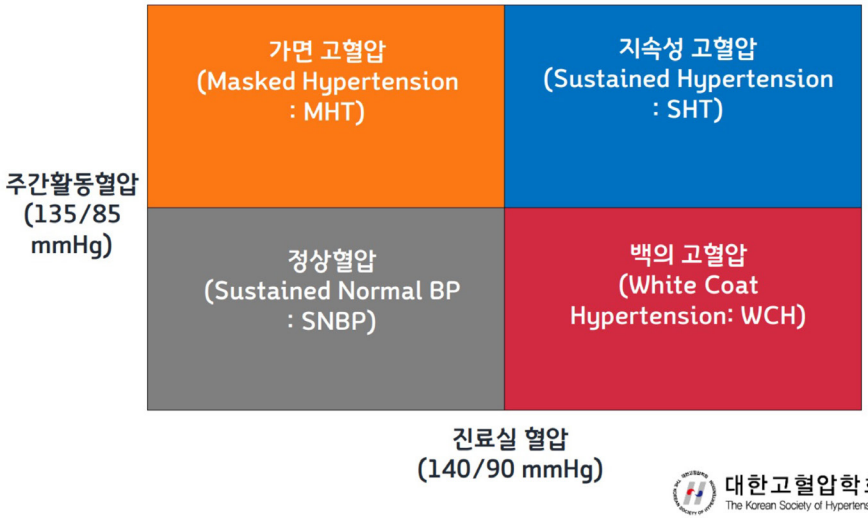
백의 고혈압

- 진료실 혈압이 140/90 mmHg 이상이고
  가정혈압/주간 활동혈압이 135/85 mmHg 미만인 경우
- 진료실에서 고혈압 진단을 받은 환자의 15-20% 가 해당
- 여성과 고령환자에서 높은 빈도를 보임
- 배제하지 못할시 불필요한 약물 치료의 위험성이 증가
  ->약물의 시작/증량 전에 백의 효과 여부를 반드시 확인

가면 고혈압

- 진료실 혈압이 140/90mmHg 미만이고
가정혈압/주간활동혈압은 135/85 mmHg 이상인 경우
- 남성, 담배 등이 독립적 위험인자
- 고혈압 전단계 환자의 약 30%에서 발견됨
- 예후: 지속적 고혈압과 유사하거나 더 나쁨
- 고위험군
- 대사증후군, 표적장기손상, 당뇨병, 만성 콩팥병, 직업스트레스가 높은 환자

활동혈압을 활용한 혈압분류



대한고혈압학회
The Korean Society of Hypertension

고혈압 표준 슬라이드 2019, 대한고혈압학회

권고 내용	권고등급	근거수준
고혈압, 백의고혈압 및 가면고혈압을 진단하고 예후를 예측하기 위해 가정혈압 측정을 권고한다.	I	A
정확한 가정혈압 측정을 위해 모든 환자에게 가정혈압 측정법을 교육할 것을 권고한다.	I	C
고혈압, 백의고혈압 및 가면고혈압을 진단하고 예후를 예측하기 위해 활동혈압 측정을 고려한다.	IIa	A

Table 11 Clinical indications for home blood pressure monitoring or ambulatory blood pressure monitoring

Conditions in which white-coat hypertension is more common, e.g.: • Grade I hypertension on office BP measurement • Marked office BP elevation without HMOD
Conditions in which masked hypertension is more common, e.g.: • High–normal office BP • Normal office BP in individuals with HMOD or at high total CV risk
Postural and post-prandial hypotension in untreated and treated patients
Evaluation of resistant hypertension Evaluation of BP control, especially in treated higher-risk patients Exaggerated BP response to exercise
When there is considerable variability in the office BP
Evaluating symptoms consistent with hypotension during treatment
Specific indications for ABPM rather than HBPM: • Assessment of nocturnal BP values and dipping status (e.g. suspicion of nocturnal hypertension, such as in sleep apnoea, CKD, diabetes, endocrine hypertension, or autonomic dysfunction)

ABPM = ambulatory blood pressure monitoring; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; HBPM = home blood pressure monitoring; HMOD = hypertension-mediated organ damage.

©ESC/ESH 2018

2018 대한고혈압학회 진료지침 2018 ESC/ESH guideline for hypertension

측정방법에 따른 고혈압의 진단기준

측정 방법	수축기혈압 (mmHg)	이완기혈압 (mmHg)
진료실혈압	≥140	≥90
24시간 활동혈압		
일일평균혈압	≥130	≥80
주간평균혈압	≥135	≥85
야간평균혈압	≥120	≥70
가정혈압	≥135	≥85
진료실자동혈압	≥135	≥85[52)]

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압 환자의 평가

1) 일차성/이차성 고혈압을 감별

2) 고혈압의 중등도를 평가

3) 심뇌혈관의 위험인자와 생활습관을 파악

4) 심뇌혈관 질환 유무와 치료에 영향을 줄수 있는 동반질환 및
무증상 장기손상(subclinical organ damage) 확인

*HMOD: Hypertension-mediated organ damage(고혈압 매개 장기 손상)

증상 및 징후

- 대개는 특이한 증상이 없음

- 대부분의 내원 사유
  -우연히 혈압 상승을 발견
  -고혈압성 심혈관질환의 증상 발현
  -이차성 고혈압을 유발하는 질환에 의한 증상 발현

- 두통
  -중증 고혈압의 경우 외에는 관련성을 찾기 힘듬
  -대개 뒤통수에 국한, 이른 아침에 발생

- 고혈압성 심혈관질환에 의한 증상
  -혈뇨, 시야흐림, 일시적 뇌허혈에 의한 어지러움, 협심증, 심부전에 의한 호흡곤란 등

병력

1) 본인의 과거 병력 및 가족력
2) 식이, 흡연, 음주, 운동, 수면 등의 생활습관
3) 이차성 고혈압을 의심할만한 병력

Risk factors
Family and personal history of hypertension, CVD, stroke, or renal disease
Family and personal history of associated risk factors (e.g. familial hypercholesterolaemia)
Smoking history
Dietary history and salt intake
Alcohol consumption
Lack of physical exercise/sedentary lifestyle
History of erectile dysfunction
Sleep history, snoring, sleep apnoea (information also from partner)
Previous hypertension in pregnancy/pre-eclampsia

History of possible secondary hypertension
Young onset of grade 2 or 3 hypertension (<40 years), or sudden development of hypertension or rapidly worsening BP in older patients
History of renal/urinary tract disease
Recreational drug/substance abuse/concurrent therapies: corticosteroids, nasal vasoconstrictor, chemotherapy, yohimbine, liquorice
Repetitive episodes of sweating, headache, anxiety, or palpitations, suggestive of Phaeochromocytoma
History of spontaneous or diuretic-provoked hypokalaemia, episodes of muscle weakness, and tetany (hyperaldosteronism)
Symptoms suggestive of thyroid disease or hyperparathyroidism
History of or current pregnancy and oral contraceptive use
History of sleep apnoea

4)심뇌혈관 위험인자 유무
5)무증상 장기손상을 의심하게 하는 병력

2018 ESC/ESH guideline for hypertension

☆심뇌혈관 위험인자와 무증상 장기손상

심뇌혈관질환 위험인자

- 연령 (남성 ≥45세, 여성 ≥55세)*
- 조기 심뇌혈관질환의 가족력 (남성 <55세, 여성 <65세)
- 흡연
- 비만 (체질량지수 ≥25 kg/m^2) 또는 복부비만 (복부둘레 남성 ≥90 cm, 여성 ≥85 cm)
- 지질 인자
  (총콜레스테롤 ≥220 mg/dL, LDL-콜레스테롤 ≥150 mg/dL, HDL-콜레스테롤 <40 mg/dL, 중성지방 ≥200 mg/dL)
- 당뇨병전단계 [공복혈당 장애 (100≤ 공복혈당 <126 mg/dL) 또는 내당능 장애]
- 당뇨병 (공복혈당 ≥126 mg/dL, 경구 당부하 2시간 혈당 ≥200 mg/dL, 또는 당화혈색소 ≥6.5%)

무증상장기손상

- 뇌 – 뇌실주위백질 고신호강도 (periventricular white matter hyperintensity, PWMH), 미세출혈 (microbleeds), 무증상 뇌경색
- 심장 – 좌심실비대
- 콩팥 – 알부민뇨, eGFR 감소
- 혈관 – 죽상경화반, 목동맥-대퇴동맥 간 맥파전달속도 >10 m/sec, 위팔동맥-발목동맥 간 맥파전달속도 >18 m/sec, 관상동맥석회화 점수 400점 이상
- 망막 – 3~4단계 고혈압성 망막증

*알부민뇨: 24시간 소변 알부민 ≥30 mg/day 혹은 임의요 알부민/크레아티닌 비 ≥30 mg/g (3 mg/mmol).

임상적 심뇌혈관질환 및 콩팥질환

- 뇌 – 뇌졸중, 일과성 허혈발작, 혈관성 치매
- 심장 – 협심증, 심부전, 심방세동
- 콩팥 – 만성콩팥병 3, 4, 5기
- 혈관 – 대동맥확장증, 대동맥박리증, 말초혈관질환

*65세 이상은 위험인자 2개로 간주.

<심뇌혈관 위험도 분류>

위험도 \ 혈압 (mmHg)	고혈압전단계 (130~139/80~89)	1기 고혈압 (140~159/90~99)	2기 고혈압 (≥160/100)
위험인자 0개	최저위험군	저위험군	중위험 또는 고위험군
위험인자 1~2개	저위험 또는 중위험군	중위험군	고위험군
위험인자 3개 이상, 당뇨병, 무증상장기손상	중위험 또는 고위험군	고위험군	고위험군
당뇨병*, 임상적 심뇌혈관질환, 만성콩팥병	고위험군	고위험군	고위험군

*무증상장기손상 또는 임상적 심뇌혈관질환을 동반한 당뇨병.

10년간 심뇌혈관질환 발생률
-최저위험: 5% 미만
-저위험: 5-10% 미만
-중위험: 10-15% 미만
-고위험: 15% 이상

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압의 검사

기본 검사	• 12-유도 심전도 • 소변 검사 – 단백뇨, 혈뇨, 당뇨 • 혈색소, 적혈구용적률 • 칼륨, 크레아티닌, 계산된 사구체여과율 (eGFR*), 요산 • 공복혈당, 지질 (총콜레스테롤, HDL-콜레스테롤, LDL-콜레스테롤, 중성지방) • 흉부 X-선 촬영 • 미세알부민뇨: 임의요 중 알부민/크레아티닌 비
권장 검사	• 75 g 경구 당부하 검사 또는 당화혈색소 (공복혈당 100 mg/dL 이상일 때) • 심초음파 검사 • 경동맥초음파 검사: 동맥경화반 유무 • 발목-위팔 혈압 지수 측정 • 맥파전달속도 측정 • 안저 검사 (당뇨병에서는 필수) • 24시간 소변 단백뇨 검사
확대 검사	• 무증상장기손상에 대한 뇌, 심장, 콩팥, 혈관 검사 • 이차성 고혈압의 진단을 위한 검사

*CKD-EPI 공식.

Clinical evaluation and HMOD assessment

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Heart		
12-lead ECG is recommended for all hypertensive patients.[120]	I	B
Echocardiography: • Is recommended in hypertensive patients when there are ECG abnormalities or signs or symptoms of LV dysfunction.[42,134]	I	B
• May be considered when the detection of LVH may influence treatment decisions.[42,134]	IIb	B
Blood vessels		
Ultrasound examination of the carotid arteries:	I	B
• May be considered for the detection of asymptomatic atherosclerotic plaques or carotid stenosis in patients with documented vascular disease elsewhere.[42]	IIb	B
Measurement of PWV may be considered for measuring arterial stiffness.[109,189]	IIb	B
Measurement of ABI may be considered for the detection of advanced LEAD.[153,190]	IIb	B
Kidney		
Measurement of serum creatinine and eGFR is recommended in all hypertensive patients.[180]	I	B
Measurement of urine albumin:creatinine ratio is recommended in all hypertensive patients.[43,180]	I	B
Renal ultrasound and Doppler examination should be considered in patients with impaired renal function, albuminuria, or for suspected secondary hypertension.	IIa	C
Fundoscopy		
Is recommended in patients with grades 2 or 3 hypertension and all hypertensive patients with diabetes.	I	C
May be considered in other hypertensive patients.	IIb	C
Brain		
In hypertensive patients with neurological symptoms and/or cognitive decline, brain MRI or CT should be considered for detecting brain infarctions, microbleeds, and white matter lesions.[168,169]	IIa	B

ABI = ankle–brachial index; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; eGFR = estimated glomerular filtration rate; HMOD = hypertension-mediated organ damage; LEAD = lower extremity arterial disease; LV = left ventricular; LVH = left ventricular hypertrophy; MRI = magnetic resonance imaging; PWV = pulse wave velocity; TIA = transient ischaemic attack.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.

2018 ESC/ESH

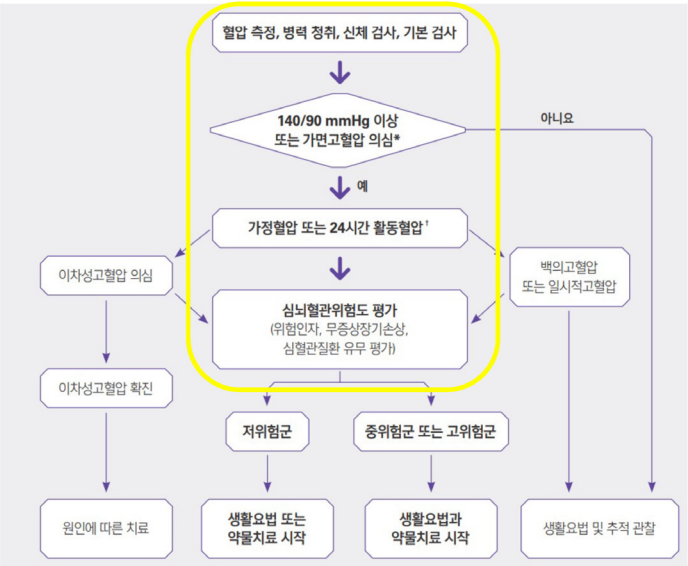
2018 대한고혈압학회 진료지침 2018 ESC/ESH guideline for hypertension

이차성 고혈압의 임상적 적응증 및 진단

원인	임상적 적응증		진단		
	과거력	신체진찰	생화학 검사	초기 검사	추가 검사
콩팥실질병	요로감염 또는 요로폐색의 과거력, 진통제 남용, 다낭콩팥병의 가족력	복부종양 (다낭콩팥병)	소변 내 단백질, 적혈구 및 백혈구, 사구체여과율 감소	콩팥초음파	콩팥질환에 대한 세부 정밀검사
콩팥동맥협착	섬유근육 형성이상: 고혈압의 조기 발현 (여성) 죽상동맥경화증: 갑자기 발병, 악화 및 치료 저항성; 반복적인 폐부종	복부 잡음	양측 콩팥 크기 차이 >1.5 cm, 콩팥기능의 빠른 악화 (자발적 또는 레닌-안지오텐신계 억제제 투여 후)	Duplex 도플러 콩팥초음파, 컴퓨터 단층 촬영	자기공명 혈관조영, 방사선 혈관조영
원발성 알도스테론증	근력 저하; 고혈압 조기 발병과 40세 이하의 연령에서 뇌혈관질환 발생의 가족력	부정맥 (매우 심한 저칼륨혈증인 경우)	저칼륨혈증 (자발적 또는 이뇨제 유발); 부신의 우연히 발견된 종양	알도스테론-레닌 활성도 비 (저칼륨혈증 교정과 레닌-안지오텐신계 억제제 효과 소실 후)	확진 검사 (경구 나트륨 부하, 식염수 주입, fludrocortisone 억제, captopril test); 부신 CT; 부신정맥혈 채취
크롬친화세포종	발작적인 고혈압 또는 지속적인 고혈압에 합병된 응급 상황; 두통, 발한, 창백; 크롬친화세포종의 가족력	신경섬유종증의 피부병변 (café-au-lait 반점, 신경 섬유종)	부신의 우연히 발견된 종양 (일부에서는 부신 외부에서 발견)	24시간 소변 내 메타네프린 및 노르-메타네프린 검사	복부와 골반에 대한 CT 또는 MRI; meta-iodobenzyl-guanidine 스캔
쿠싱증후군	빠른 체중 증가, 다뇨, 다음, 심리적 불안정	중심성 비만, 달덩이 얼굴, 들소형 육봉, 적색 선조, 남성형 다모증	고혈당	24시간 소변 내 코티솔 검사	덱사메타손 억제 검사

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압의 진단



2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압의 치료

고혈압 치료의 목표

- 혈압을 조절하여 1)심뇌혈관질환을 예방하고 2)사망률을 낮추는 것
- 고혈압치료는 심뇌혈관질환의 예방을 위한 치료중 비용효과적 측면에서 가장 우수

- 심뇌혈관질환이 이미 발생한 환자

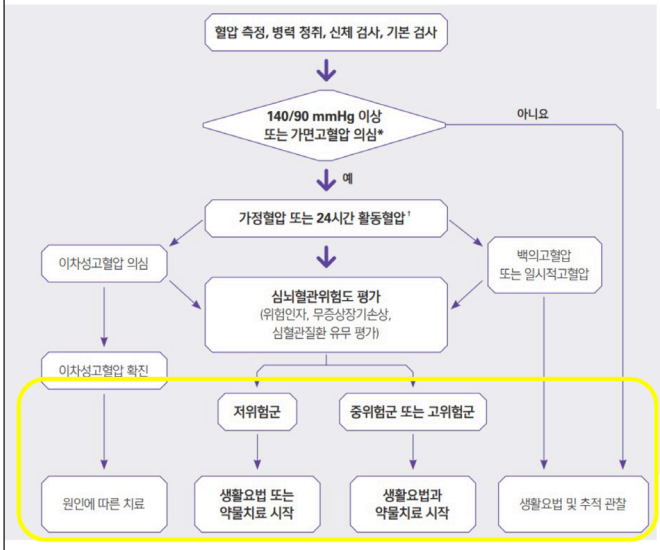
✓ 혈압을 조절하여 질환의 진행을 억제
✓ 재발을 막음으로써 사망률을 감소시키고 삶의 질을 향상시키는 것
✓ 심뇌혈관 질환의 위험이 높은 환자일수록 혈압치료에 따른 이득이 큼

- 수축기혈압을 10~20 mmHg 정도,이완기혈압을 5~10 mmHg 정도 낮추면

✓뇌졸중은 30~40%
✓허혈성 심장질환은 15~20%

} 정도 **감소효과**

고혈압 치료 계획



<심뇌혈관 위험도에 따른 치료방침>

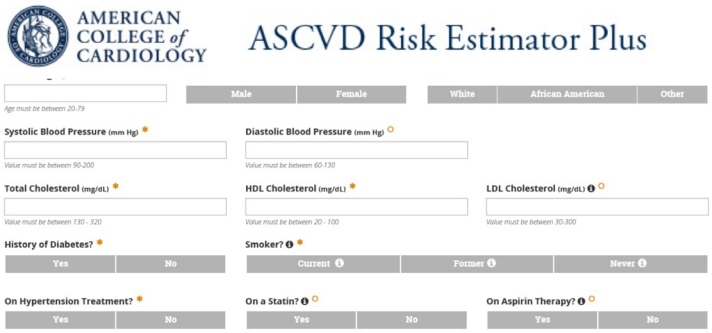
위험도 \ 혈압 (mmHg)	고혈압전단계 (130~139/80~89)	1기 고혈압 (140~159/90~99)	2기 고혈압 (≥160/100)
위험인자 0개	생활요법	*생활요법* 또는 약물치료	생활요법과 약물치료
위험인자 1~2개	생활요법	생활요법과 약물치료	생활요법과 약물치료
위험인자 3개 이상, 당뇨병, 무증상장기손상	생활요법 또는 약물치료†	생활요법과 약물치료	생활요법과 약물치료
당뇨병†, 임상적 심뇌혈관질환, 만성콩팥병	생활요법 또는 약물치료†	생활요법과 약물치료	생활요법과 약물치료

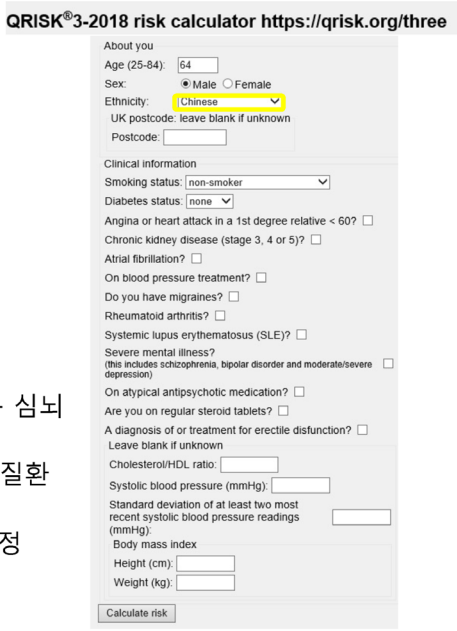
*생활요법의 기간은 수주에서 3개월 이내로 실시한다. † 무증상장기손상 또는 임상적 심뇌혈관질환을 동반한 당뇨병. ‡ 설정된 목표혈압에 따라 추가적인 약물치료를 시행할 수 있다.

10년간 심뇌혈관질환 발생률:
- 5% 미만
- 저위험 (5~10% 미만)
- 중위험 (10~15% 미만)
- 고위험 (15% 이상)

2018 대한고혈압학회 진료지침

한국인의 심뇌혈관질환 위험도 예측 및 활용





- ACC/AHA ASCVD estimator/Framingham risk score는 한국인에서는 심뇌혈관질환의 위험도를 과대 추정하는 경향이 있음
- QRISK는 영국의 대규모 전향적 코호트를 기반으로 개발된 심뇌혈관질환 위험평가도구; 매년 업데이트됨
- 향후 국내의 위험도 평가에 적용 가능한 전향적인 연구가 필요한 실정

Yun JM, et al. *J Korean Med Assoc*. 2017 Sep;60(9):746-752.

SPRINT study
(**S**ystolic Blood **Pr**essure **I**nterve**n**tion **T**rial)

- Patient: high risk ≥ 50 yr persons without DM(SBP>130mmHg; CVD, CKD, >15%/10yr;>75yr)
- Intervention: SBP<120mmHg (n=4678)
- Comparison: SBP<140mmHg(n=4683)
- Outcomes: Co-primary endpoints(CV death, MI(ACS), stroke, HF)

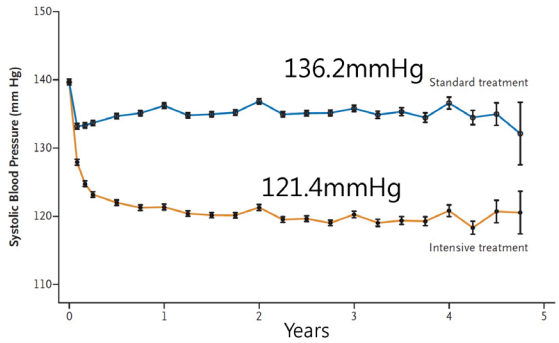
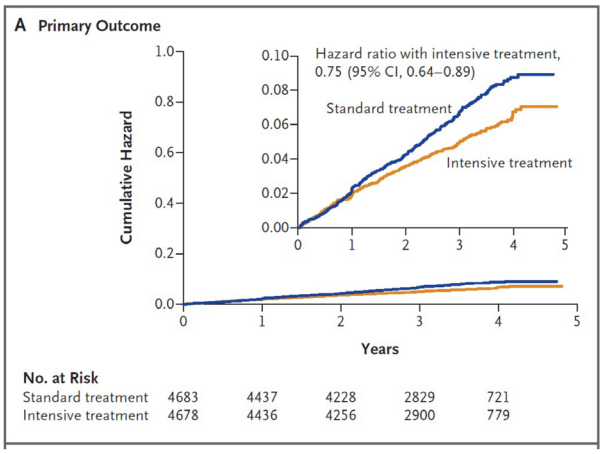
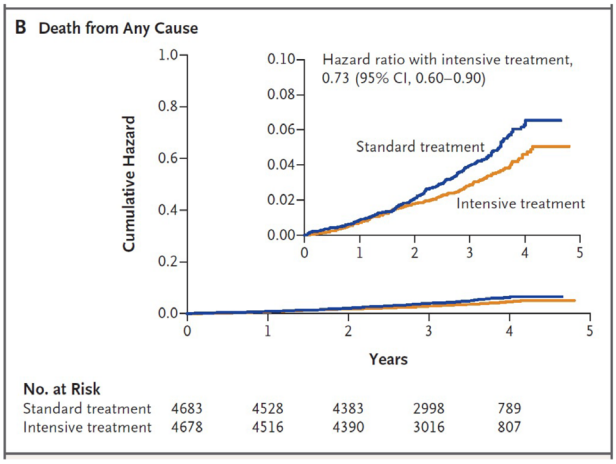


Figure 2. Systolic Blood Pressure in the Two Treatment Groups over the Course of the Trial.

Wright JT Jr, et al. *NEJM*. 2015;373:2103-16

Results of SPRINT study





- A systolic blood pressure of less than 120 mm Hg, as compared with less than 140 mm Hg, in patients at high risk for cardiovascular events but without diabetes resulted in lower rates of fatal and nonfatal major cardiovascular events and death from any cause.

Wright JT Jr, et al. *NEJM.* 2015;373:2103-16

HOPE(Heart Outcomes Prevention Evaluation) -3

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
May 26, 2016
N Engl J Med 2016; 374:2009-2020
ORIGINAL ARTICLE
Blood-Pressure Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease
Eva M. Lonn, M.D., Jackie Bosch, Ph.D., Patricio López-Jaramillo, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., Lisheng Liu, M.D., Prem Pais, M.D., Rafael Diaz, M.D., Denis Xavier, M.D., Karen Sliwa, M.D., Ph.D., Antonio Dans, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., Leopoldo S. Piegas, M.D., Ph.D., et al., for the HOPE-3 Investigators†

- Patient: persons at intermediate risk(1%/yr) (n=12,705)
- Intervention: Candesartan 16mg+ Hydrochlorothiazide 12.5mg (n=6361)
- Comparison: placebo(n=6344)
- Outcomes: 1st primary endpoints(CV death, MI, stroke)
  2nd primary endpoints (CV death, MI, stroke+ SCD,HF, revascularization)

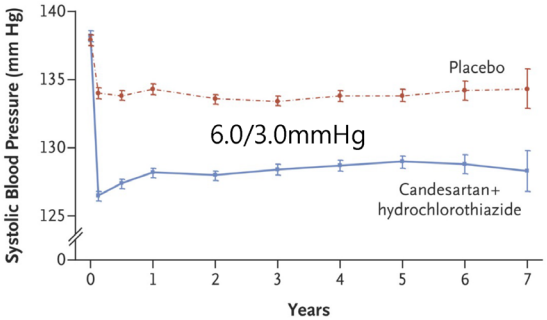
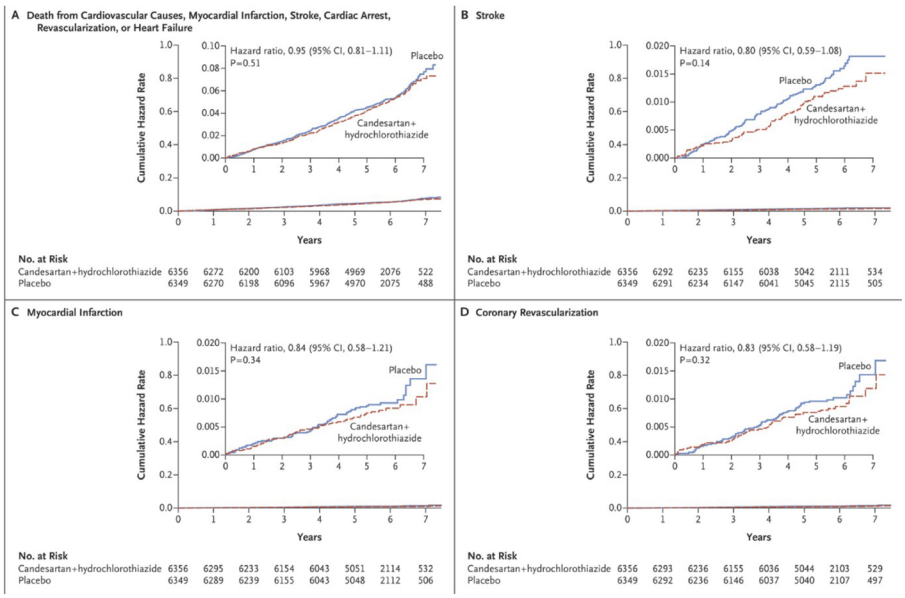


Figure 1. Systolic Blood Pressure over the Course of the Trial, According to Trial Group.
I bars represent 95% confidence intervals.

Lonn EM, et al. *NEJM.* 2016; 374:2009-2020

Results of HOPE-3 trial



- Treatment with **candesartan 16 mg + hydrochlorothiazide12.5 mg** over a period of 5.6 years

did not result in a significantly lower risk of major CV events in an intermediate-risk population without CVD.

Lonn EM, et al. *NEJM*. 2016; 374:2009-2020

고혈압 단계별 치료방침

권고 내용	권고등급	근거수준
일반적으로 고혈압전단계에서 약물치료는 권고하지 않는다.	III	A
주의혈압 및 고혈압전단계는 고혈압 발생이나 심뇌혈관질환 예방을 위하여 적극적인 생활요법을 권고한다.	I	B
저위험군 1기 고혈압은 생활요법 후 약물치료를 권고한다.	I	B
중위험군 또는 고위험군 1기 고혈압은 생활요법과 동시에 약물치료를 권고한다.	I	A
2기 고혈압 환자는 생활요법과 동시에 약물치료를 권고한다.	I	A

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압 치료의 목표혈압

권고 내용	권고등급	근거수준
저위험군 및 중위험군 고혈압은 **140/90 mmHg** 미만으로 조절할 것을 권고한다.	I	A

상황	수축기혈압 (mmHg)	이완기혈압 (mmHg)
합병증이 없는 고혈압	<140	<90
노인 고혈압	<140	<90
당뇨병		
심혈관질환 없음*	<140	<85
심혈관질환 있음[97]*	<130	<80
고위험군†	≤130	≤80
심혈관질환[74]*	≤130	≤80
뇌졸중	<140	<90
만성콩팥병		
알부민뇨 없음	<140	<90
알부민뇨 동반됨‡	<130	<80

* 50세이상의 관상동맥질환, 말초혈관질환, 대동맥질환, 심부전, 좌심실비대

† 고위험군 노인은 노인고혈압 기준을 따름

‡ 미세알부민뇨 포함

2018 대한고혈압학회 진료지침

노인 고혈압

- 실제 연령과 생물학적 노화 정도(기능상태, 건강정도)는 다양하여 개인차가 큼
- 수축기 혈압이 상승하며 중심동맥경직도 증가로 맥압이 증가
- 야간 혈압 감소 패턴이 둔화되어 있으며 일중 혈압 변동성이 높음
- 기립성 저혈압 및 식후 저혈압의 발생위험도가 높음
- 비약물치료는 효과적이나 노인 환자의 삶의 질에 미치는 영향 고려가 필요(지나친 저염, 운동 강조에 따른 골절, 낙상 위험도)

노인 고혈압의 치료

권고 내용	권고등급	근거수준
지역사회에 거주하는 65세 이상 건강한 노인에서 수축기혈압 140 mmHg 이상인 경우 생활요법과 동시에 약물치료를 고려한다.	IIa	B
노쇠한 노인 또는 80세 이상의 노인은 수축기혈압 160 mmHg 이상인 경우 생활요법과 함께 약물치료를 권고한다.	I	A
지역사회에 거주하는 65세 이상의 노인 환자에서 수축기혈압을 140 mmHg 미만으로 조절할 것을 고려한다.	IIa	B

- 초고령자 및 노쇠한 노인 고혈압에 대한 목표 혈압은 연구가 필요하며 **환자의 상태에 따른 치료 방침을 결정**해야함

2018 대한고혈압학회 진료지침

비약물치료 및 생활요법-1

권고 내용	권고등급	근거수준
주의혈압, 고혈압전단계 및 고혈압에 대해 생활요법을 시행할 것을 권고한다.	I	A

1) 소금섭취제한

- 한국인은 하루 평균 약 10 g (나트륨 3.9 g)의 소금을 섭취하는 것으로 추정
- 소금의 권장 섭취량은 1 티스푼 정도인 하루 6 g [나트륨 함량 (g) x 2.5 = 소금 함량 (g)] 이하
- 소금 섭취와 칼로리 섭취는 상관관계가 높음

2) 체중감량

- 고혈압은 체중과 밀접한 관계가 있음
- 복부비만은 고혈압, 고지혈증, 당뇨병 및 관상동맥질환에 의한 사망률과 매우 밀접한 관련
- 권장 체질량지수는 25 kg/m2
- 목표 허리둘레를 남성은 90 cm, 여성은 85 cm

2018 대한고혈압학회 진료지침

비약물치료 및 생활요법-2

3) 절주

- 과도하게 술을 마시면 혈압이 상승하고 고혈압 약에 대한 저항성이 올라감
- 알코올 양을 기준으로 남성은 하루 20~30 g, 여성은 하루 10~20 g 미만으로 줄여야 함 (알코올 30g은 맥주 720 mL(1병), 와인 1잔, 소주 2~3잔)

4) 운동

- 심폐기능이 개선되며 체중이 줄고 이상지질혈증이 개선될 뿐만 아니라 스트레스도 해소
- 유산소 운동을 우선적으로 권고 (속보, 조깅, 자전거 타기, 수영, 줄넘기, 에어로빅 체조)
- 강도는 최대 심박수 (220-연령)의 60~80% 정도 또는 그 이하가 바람직
- 주 5~7회 정도로 규칙적으로 실시
- 매회 10~20분 정도 하다가 연장하여 30~60분 정도를 지속하는 것이 좋음(주 단위로는 90~150분 이상)

비약물치료 및 생활요법-3

5) 금연

- 흡연 중에는 담배에 함유된 니코틴에 의하여 일시적으로 혈압과 맥박이 상승
- 흡연은 심뇌혈관질환의 강력한 위험인자

6) 건강한 식사요법

- 채식 위주로 식사는 고혈압 환자의 혈압을 낮춤
- DASH (**D**ietary **A**pproaches to **S**top **H**ypertension) 식단

✓ 과일, 채소, 통곡물, 생선, 가금류, 저지방 유제품을 더 많이 섭취
✓ 설탕등 단순당과 포화지방산 및 전체 지방 섭취량은 줄임
✓ 적당량의 견과류를 섭취
✓ <u>SBP 11mmHg, DBP 6mmHg 의 혈압 강하 효과가 확인됨</u>

고혈압의 약물 치료- 병용투여

- **단일제형복합제(single pill combination)**

✓ 2가지 이상의 성분이 단일 제형에 포함(레닌-안지오텐신계 억제제, 칼슘차단제, 이뇨제 중에서 두가지를 병용)

✓ 순응도를 향상시키고 우월한 치료결과를 얻는데 도움

✓ 그러나 약물의 부작용이 발생했을 때 약물 용량을 자유롭게 조절하지 못함

권고 내용	권고등급	근거수준
혈압이 160/100 mmHg 이상이거나 목표혈압보다 20/10 mmHg 이상 높은 고위험군에서는 강압 효과를 극대화하고 혈압을 빠르게 조절하기 위해 처음부터 고혈압약을 병용 투여할 수 있다.	IIa	C

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압의 약물 치료

Recommendations	Class[a]	Level[b]
Among all antihypertensive drugs, ACE inhibitors, ARBs, beta-blockers, CCBs, and diuretics (thiazides and thiazide-like drugs such as chlorthalidone and indapamide) have demonstrated effective reduction of BP and CV events in RCTs, and thus are indicated as the basis of antihypertensive treatment strategies.[2]	I	A
Combination treatment is recommended for most hypertensive patients as initial therapy. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or diuretic. Other combinations of the five major classes can be used.[253,318,327,327,341–345]	I	A
It is recommended that beta-blockers are combined with any of the other major drug classes when there are specific clinical situations, e.g. angina, post-myocardial infarction, heart failure, or heart rate control.[301,341]	I	A
It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in an SPC. Exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg).[342,346,351]	I	B
It is recommended that if BP is not controlled[c] with a two-drug combination, treatment should be increased to a three-drug combination, usually a RAS blocker with a CCB and a thiazide/thiazide-like diuretic, preferably as an SPC.[349,350]	I	A
It is recommended that if BP is not controlled[c] with a three-drug combination, treatment should be increased by the addition of spironolactone or, if not tolerated, other diuretics such as amiloride or higher doses of other diuretics, a beta-blocker, or an alpha-blocker.[310]	I	B
The combination of two RAS blockers is not recommended.[291,298,299]	III	A

- **노인의 경우 젊은 성인의 1/2 용량으로 시작하여 서서히 증량 하는 것이 바람직**

2018 ESC/ESH guideline for hypertension

대사증후군에서의 고혈압 관리

대사증후군 (3개/5가지 항목 만족)

1) 복부비만 (남자≥ 90cm, 여자 ≥85cm)
2) 공복혈당≥100mg/dL (당뇨병 포함)
3) 중성지방≥ 150mg/dL
4) HDL <40(남자), <50(여자)mg/dL
5) 혈압≥ 130/85 mmHg

- 유병률
-30세 이상 성인중 약 30.5 %
-고혈압 환자에서는 유병률이 2배 이상 증가

- 예후
-심혈관질환 발생률과 사망률은 1.5-2배 증가

권고 내용	권고등급	근거수준
당뇨병이 없는 대사증후군을 동반한 고혈압 환자는 식사요법, 체중 조절 및 운동과 같은 생활 요법을 철저히 시행할 것을 권고한다.	I	B
고혈압약은 ACE억제제/안지오텐신차단제 혹은 칼슘차단제를 우선적으로 고려한다.	IIa	C

2018 대한고혈압학회 진료지침

당뇨병 환자에서의 고혈압 관리

- 당뇨병 환자에서는 일반 인구집단에 비해 고혈압이 2배 많이 발견
- 고혈압 환자도 당뇨병의 발생이 약 2배 증가
- 고혈압/당뇨병이 공존하면 심뇌혈관질환, 뇌졸중, 콩팥 질환의 위험이 더 증가

권고 내용	권고등급	근거수준
당뇨병을 동반한 고혈압 환자에서는 모든 고혈압약을 일차약제로 권고한다.	I	A
미세단백뇨나 단백뇨를 동반한 경우 ACE억제제나 안지오텐신차단제를 권고한다.	I	B

- 베타차단제+ 티아지드계 이뇨제 병용요법은 인슐린 저항을 증가시킴
->당뇨병 조절을 악화시킬 수 있으므로 주의

- 경구용 당뇨병 약제 중 SGLT-2 억제제는 혈압 강하 효과가 있음
->이들 약제를 사용할 때는 고혈압 약의 용량 을 조절할 필요가 있는지 주의

2018 대한고혈압학회 진료지침

질환에 따른 추천 고혈압약

동반질환	ACE억제제 또는 안지오텐신차단제	베타차단제	칼슘차단제	이뇨제
심부전	O	O		O 울혈성 심부전
좌심실비대	O		O	
관상동맥질환	O	O symptomatic angina	O	
만성콩팥병	O 알부민뇨 동반시			
뇌졸중	O		O	O
노인 수축기단독고혈압	O		O	O
심근경색 후	O	O		
심방세동 예방	O			
당뇨병	O	O	O	O

- **노인에서 beta blocker 는 특별한 적응증이 있는 경우에만 사용**

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압 약제의 금기 및 부작용

Table 20 Compelling and possible contraindications to the use of specific antihypertensive drugs

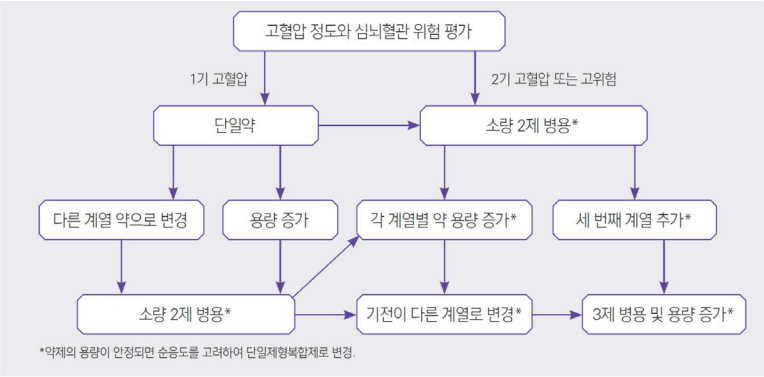
Drug	Contraindications	
	Compelling	Possible
Diuretics (thiazides/thiazide-like, e.g. chlorthalidone and indapamide)	• Gout	• Metabolic syndrome • Glucose intolerance • Pregnancy • Hypercalcaemia • Hypokalaemia
Beta-blockers	• Asthma • Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block • Bradycardia (heart rate <60 beats per min)	• Metabolic syndrome • Glucose intolerance • Athletes and physically active patients
Calcium antagonists (dihydropyridines) (Amlodipine, felodipine)		• Tachyarrhythmia • Heart failure (HFrEF, class III or IV) • Pre-existing severe leg oedema
Calcium antagonists (verapamil, diltiazem) (non-DHP)	• Any high-grade sinoatrial or atrioventricular block • Severe LV dysfunction (LV ejection fraction <40%) • Bradycardia (heart rate <60 beats per min)	• Constipation
ACE inhibitors	• Pregnancy • Previous angioneurotic oedema • Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) • Bilateral renal artery stenosis	• Women of child-bearing potential without reliable contraception
ARBs	• Pregnancy • Hyperkalaemia (potassium >5.5 mmol/L) • Bilateral renal artery stenosis	• Women of child-bearing potential without reliable contraception

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LV = left ventricular.

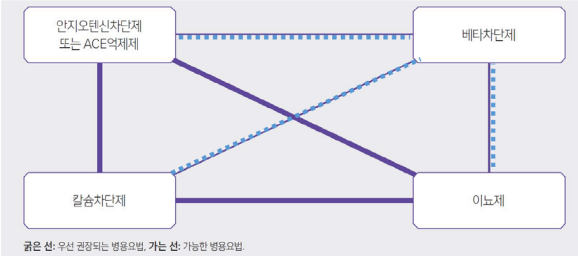
©ESC/ESH 2018

2018 ESC/ESH guideline for hypertension

혈압의 정도와 심뇌혈관 위험도에 따른 약물 선택



권장되는 병용요법



- **고혈압 약의 선택에 있어서 우열을 가리기는 어려우며 환자 개인의 특성에 맞도록 동반 질환과 위험인자를 고려하여 약을 선택해야한다.**

2018 대한고혈압학회 진료지침

고혈압 치료의 하한치 및 추적 관찰

권고 내용	권고등급	근거수준
수축기혈압이 110 mmHg, 이완기혈압이 70 mmHg 미만으로 감소할 경우 사망률, 관상동맥질환의 발생 위험이 증가할 수 있다. 특히 노인, 당뇨병, 재관류가 이루어지지 않은 다발성 관상동맥질환, 심비대가 동반된 고혈압 환자에서는 이완기혈압을 가능하면 70 mmHg 미만으로 낮추지 않도록 주의해야 한다.	IIb	C

- **환자 모니터링과 추적 관찰**

- 목표혈압에 도달할때까지 적어도 한달에 1회 추적 관찰
  -2기 이상의 중증 고혈압은 더 자주
- 혈중 K, Cr 은 매년 최소 1-2회 확인
- 혈압이 안정 될시 3-6개월 간격으로 추적관찰
- 순응도 모니터링 및 가정혈압 측정 격려 필요

2018 대한고혈압학회 진료지침

감사합니다.

노인 심혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 약물치료 최신지견

손정식 (고대구로병원 가정의학과)

약력(Profile)

학력
서울대학교 의과대학 의학박사 졸업
서울대학교 의과대학 의학석사 졸업
경북대학교 의과대학 의학과 졸업

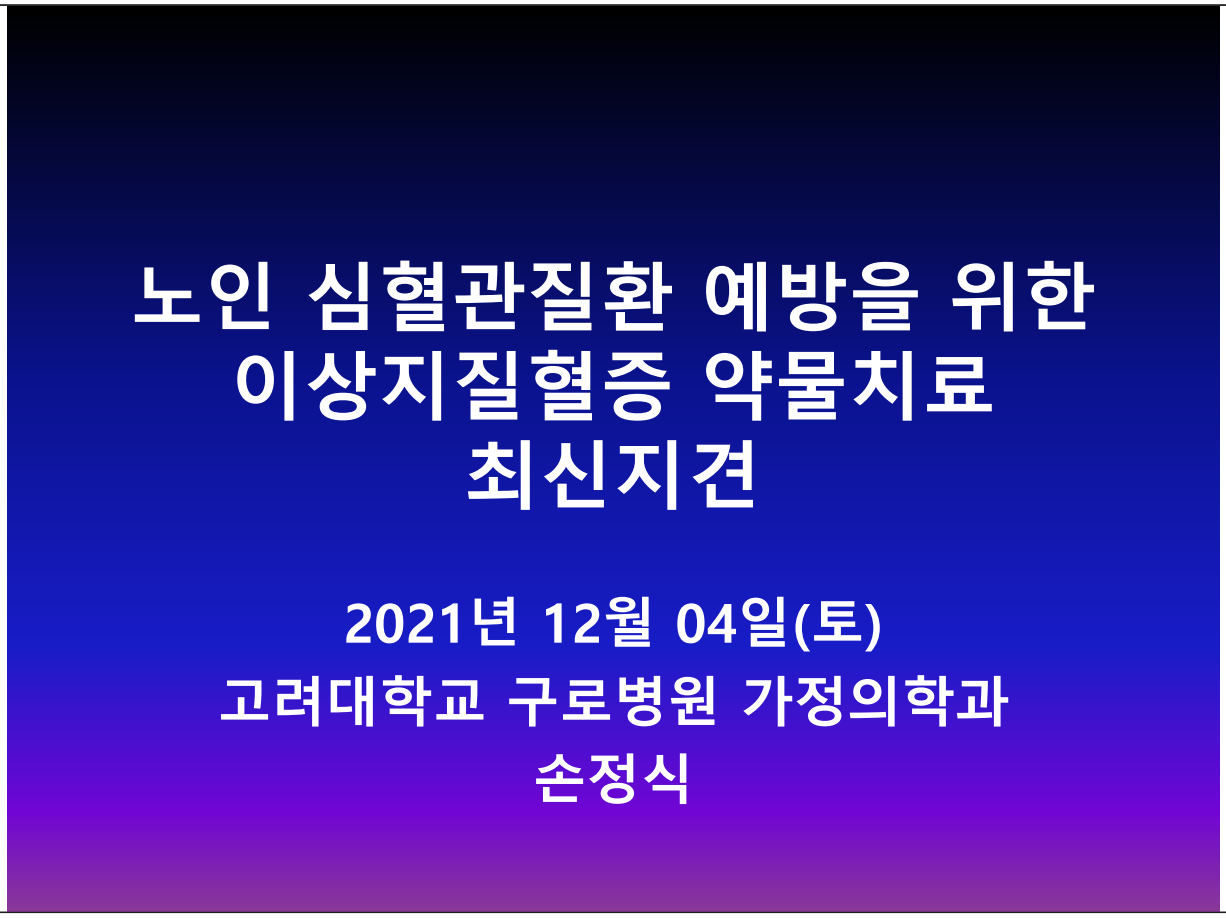
경력 및 교육사항
전. 서울대학교병원 가정의학 전공의
전. 서울대학교병원 가정의학 전임의
전. 국립암센터 전임의
전. 선의세종노인전문병원 진료 원장
전. 서울대학교병원 진료 교수
현. 고려대학교 구로병원 가정의학과 임상 부교수

고대의료원 구로병원 가정의학과

2021 연수강좌

노인 심혈관질환 예방을 위한 이상지질혈증 약물치료 최신지견

손정식
고대구로병원 가정의학과



증례 1
이 수진자에게 스타틴이 필요한가?

- 76세 남
- Total Cholesterol 200 mg/dL
- HDL – Cholesterol 40 mg/dL
- LDL – Cholesterol 128 mg/dL
- Systolic Blood Pressure 136 mmHg
- Smoker(-)
- 당뇨(-), 고혈압(-), 조기심뇌혈관계질환 가족력(-)
- 키: 165cm 체중: 65kg

증례 2
이 분에게 스타틴/아스피린이 필요할까요?

- 63세 남
- 고혈압약 복용중, 비흡연자
- Blood Pressure 136/85 mmHg
- Total Cholesterol 220 mg/dL
- HDL – Cholesterol 40 mg/dL
- LDL – Cholesterol 130 mg/dL
- 당뇨(-), 조기심뇌혈관계질환 가족력(-)
- 키: 170cm 체중: 82kg BMI: 28.4

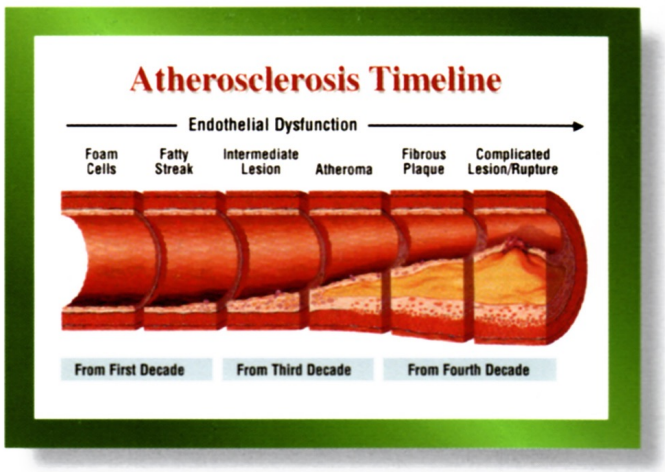
증례 2
이 분에게 스타틴/아스피린이 필요할까요?

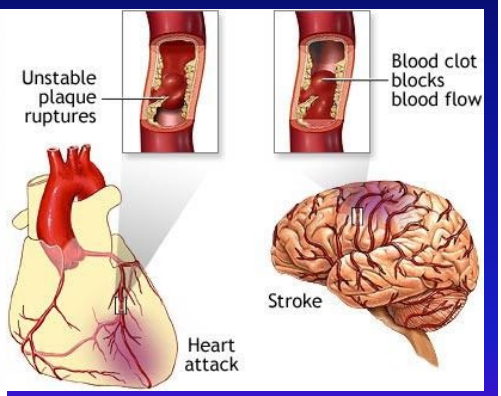
- 건강검진
- Carotid Doppler
  - Calcified atheromas at both carotid bulbs (<2.0mm thick) without significant stenosis
- Coronary CT angiography (CTA)
  - LAD proximal calcified plaque with less than 30% stenosis
  - LCX proximal calcified plaque with less than 30% stenosis
  - RCA mid calcified plaque with less than 30% stenosis
  - Calcium Scoring = 118.2

증례 2

- 이 분에게 어떤 스타틴을 어떤 용량으로 처방할까요?

이상지질혈증의 치료 목표는 ASCVD(죽상동맥경화성 심혈관질환) 예방이다





환자 진료를 위한 첫 단계는 종합적인 심혈관계 위험요인 평가(Global cardiovascular risk evaluation)이다.

Table B1. Estimate of 10-Year Risk for Men (Framingham Point Scores)

Age	Points
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

Total Cholesterol	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
<160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
≥280	11	8	5	3	1

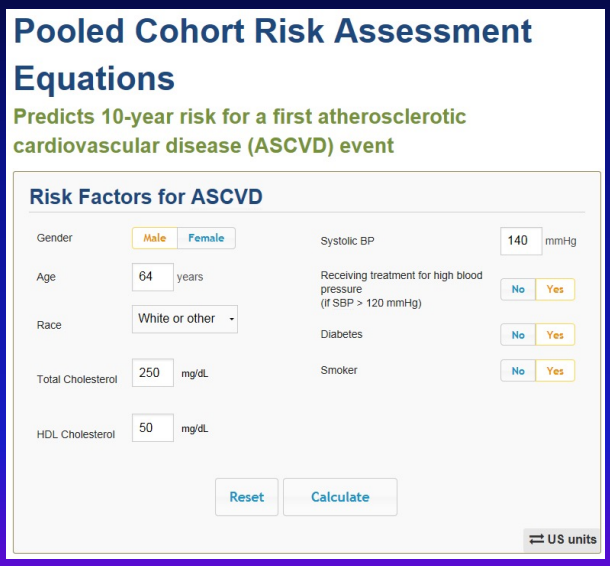
	Points				
	Age 20-39	Age 40-49	Age 50-59	Age 60-69	Age 70-79
Nonsmoker	0	0	0	0	0
Smoker	8	5	3	1	1

HDL (mg/dL)	Points
≥60	-1
50-59	0
40-49	1
<40	2

Systolic BP (mmHg)	If Untreated	If Treated
<120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-159	1	2
≥160	2	3

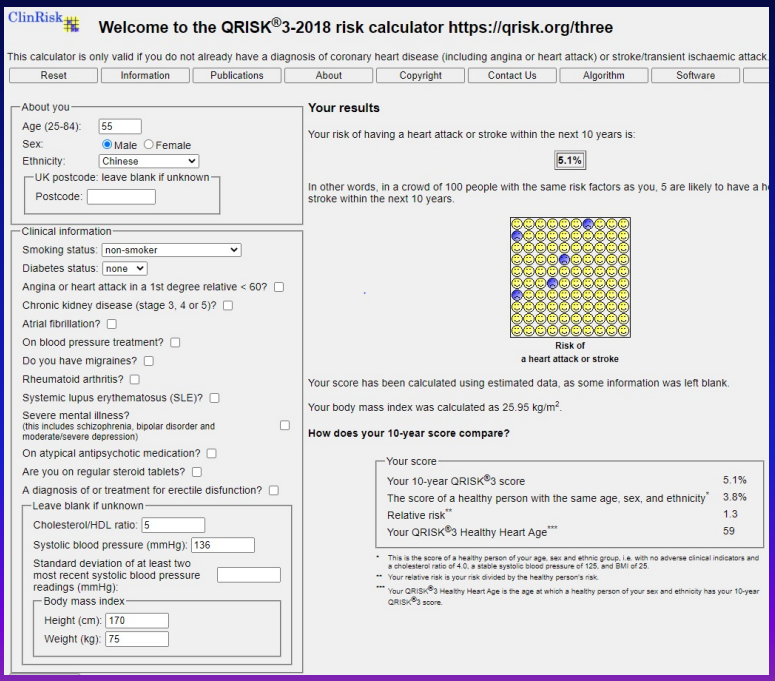
Point Total	10-Year Risk %
<0	< 1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥17	≥ 30

Ref) Adult Treatment Panel III Guideline
10-year risk for myocardial infarction and coronary death(hard CHD): **Framingham risk scoring**



Ref) http://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator/
Ref) http://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx

환자 진료를 위한 첫 단계는 종합적인 심혈관계 위험요인 평가(Global cardiovascular risk evaluation)이다.



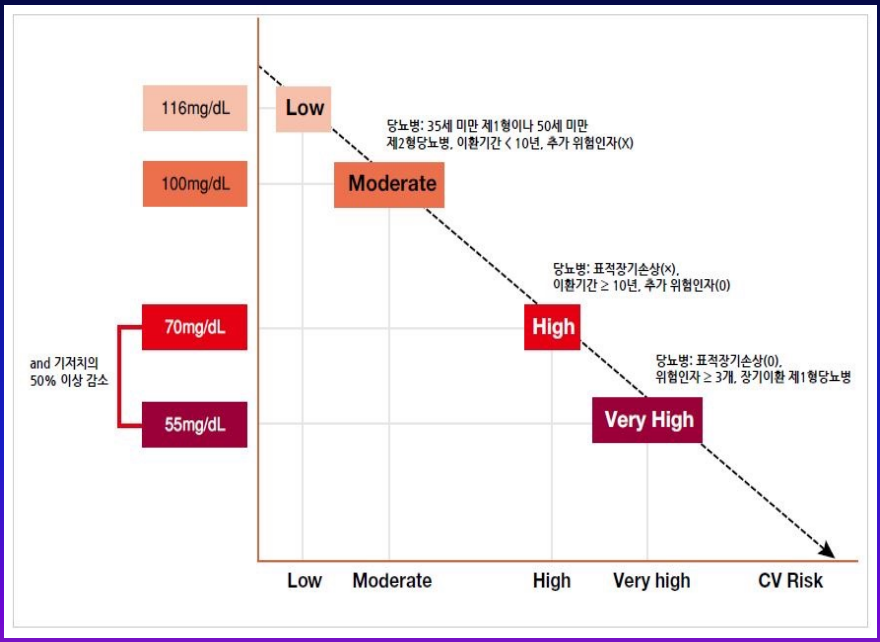
Ref) https://qrisk.org/three/, 인종 <Chinese> 선택

심혈관계질환 위험도에 따라 진단과 치료목표가 달라진다.

콜레스테롤 목표치(mg/dL)			
위험군	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB
Extreme risk -진행성 ASCVD (LDL-C <70 mg/dL 달성후에도) -당뇨, CKD 3/4, HeFH 동반 ASCVD -조기 ASCVD 발생(남<55세/여<65세)	<55	<80	<70
초고위험군 -ASCVD -10년 위험도>20% -당뇨, CKD 3/4 + 주요위험인자 -HeFH(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증)	<70	<100	<80
고위험군 -주요위험인자≥2+10년 위험도 10-20% -주요위험인자 없는 당뇨, CKD 3, 4	<100	< 130	<90
중등도 위험군 -주요위험인자≤2개+10년 위험도<10%	<100	<130	<90
저위험군 -주요위험인자 없음	<130	<160	

미국임상내분비학회(AACE)와 내분비학회(ACE) 2017년 이상지질혈증 지침

심혈관계질환 위험도에 따라 진단과 치료목표가 달라진다.



유럽심장학회(ESC)와 동맥경화학회(EAS) 2019년 이상지질혈증 지침
http://www.mostonline.co.kr/news/articleView.html?idxno=96599

2013 ACC/AHA Guideline(ATP 4)의 논거

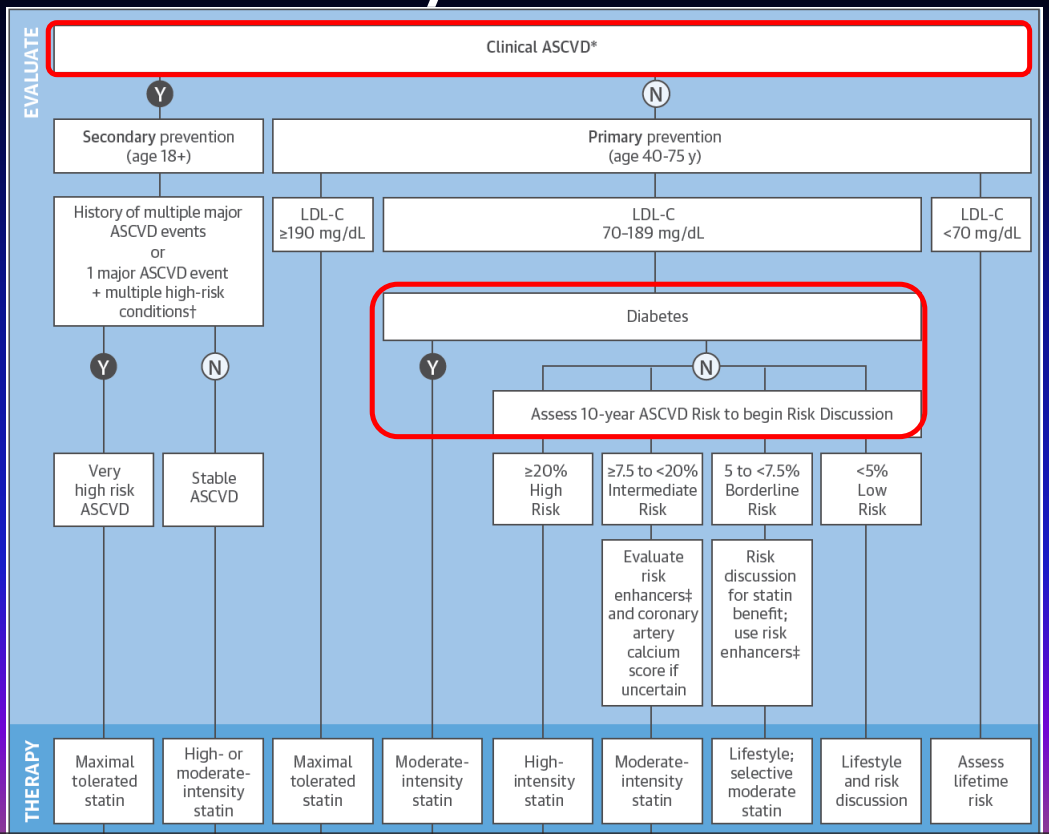
- 이상지질혈증 치료의 궁극적인 목표
  - LDL-C 감소 → ASCVD 예방
- ASCVD 예방효과가 증명된 스타틴
  - LDL-C 을 감소시키는 약 → ASCVD 예방약
- 스타틴으로 ASCVD 예방효과를 기대할 수 있는 고위험군을 찾아내어 적절한 강도의 스타틴을 처방하자.

2013 ACC/AHA Guideline(ATP 4)
고위험군

Fig. 1 Take-Home Message: How to Implement ACC/AHA into Korean Guidelines?

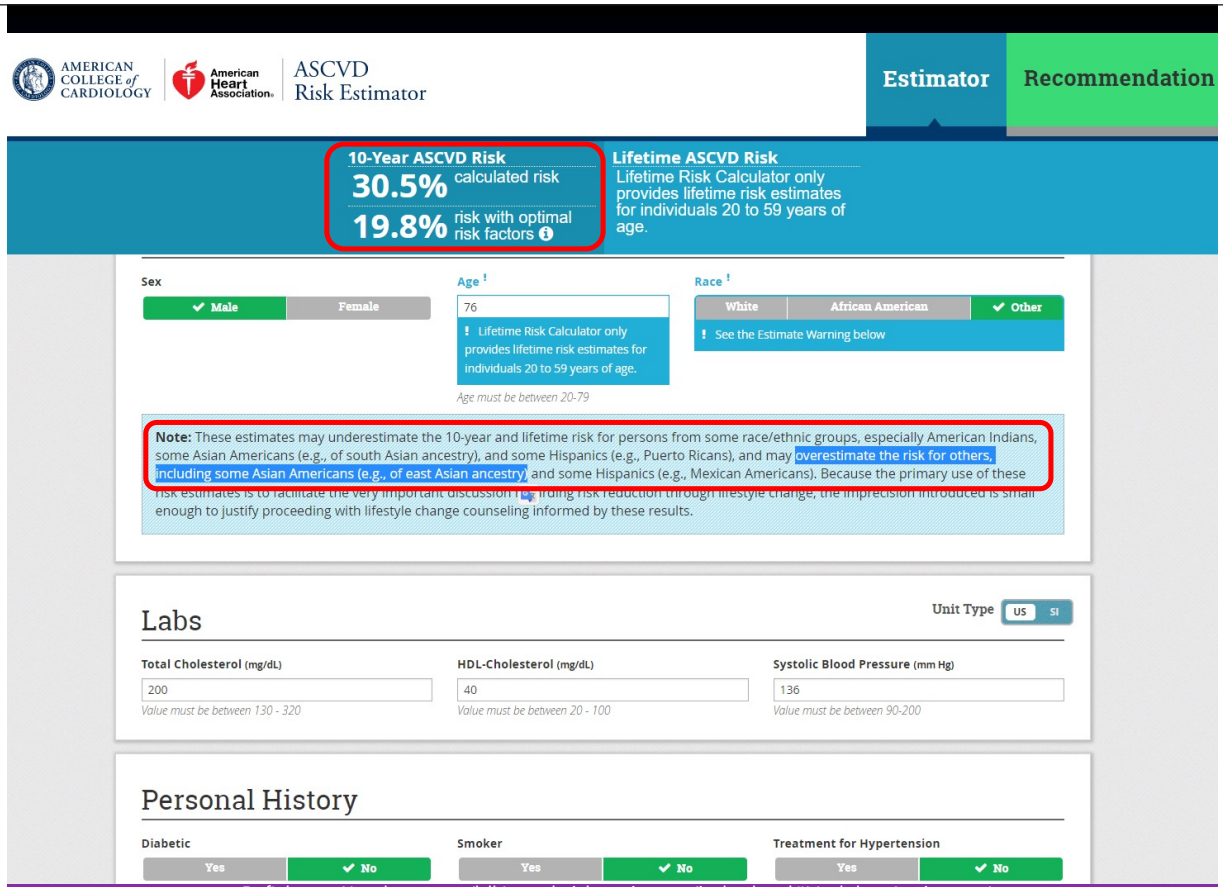
Ref) 권혁상 (가톨릭의대 여의도성모병원 내분비내과) https://medifonews.com/news/article_print.html?no=124101

2018 ACC/AHA Guideline



증례 1
이 수진자에게 스타틴이 필요한가?

- 76세 남
- Total Cholesterol 200 mg/dL
- HDL – Cholesterol 40 mg/dL
- LDL – Cholesterol 128 mg/dL
- Systolic Blood Pressure 136 mmHg
- Smoker(-)
- 당뇨(-), 고혈압(-), 조기심뇌혈관계질환 가족력(-)
- 키: 165cm 체중: 65kg



Ref) https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calulate/estimator/

10-Year ASCVD Risk
30.5% calculated risk

19.8% risk with optimal risk factors

Lifetime ASCVD Risk
Lifetime Risk Calculator only provides lifetime risk estimates for individuals 20 to 59 years of age.

Recommendation

Based on the data entered (assuming LDL-C < 190 mg/dL (4.92 mmol/L), no ASCVD, not on LDL-C lowering therapy)

Conduct a clinical assessment and risk assessment. Moderate intensity statin may be reasonable if discussion deems benefits outweigh risks.

Lifestyle Recommendations

AHA/ACC guidelines stress the importance of lifestyle modifications to lower cardiovascular disease risk. This includes eating a heart-healthy diet, regular aerobic exercises, maintenance of desirable body weight and avoidance of tobacco products.

2018 Cholesterol Guideline Recommendations

Clinician-Patient Risk Discussion

- Clinicians and patients should engage in a risk discussion that considers risk factors, adherence to healthy lifestyle, the potential for ASCVD risk-reduction benefits and the potential for adverse effects and drug–drug interactions, as well as patient preferences for an individualized treatment decision. (I,B)
- A clinician patient risk discussion is recommended before initiating statin therapy to review net clinical benefit, weighing the potential for ASCVD risk reduction against the potential for statin-associated side effects, statin drug interactions and safety, yet emphasizing that side

Inputs

Sex: Male
Age: 76
Race: Other

Total Cholesterol: 200 mg/dL
HDL-Cholesterol: 40 mg/dL
Systolic Blood Pressure: 136 mm Hg

Diabetes: No
Smoker: No
Treatment for Hypertension: No

한국인 ATP III vs. 2013 ACC/AHA

- 2008~2012년 국민건강영양조사 자료
- 40~75세 한국인
  - ATP III 기준: 18.6%가 스타틴 권고군
  - 2013년 ACC/AHA 기준: 35.1%가 스타틴 권고군
- 60~75세
  - ATP III 기준: 29.8%가 스타틴 권고군
  - 2013년 ACC/AHA 기준: 74.9%가 스타틴 권고군

Ref) Applicability and potential clinical effects of 2013 cholesterol guidelines on major cardiovascular events. American Heart Journal (2015).

ClinRisk

Welcome to the QRISK®3-2018 risk calculator https://qrisk.org/three

This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis of coronary heart disease (including angina or heart attack) or stroke/transient ischaemic attack.

Reset | Information | Publications | About | Copyright | Contact Us | Algorithm | Software | CE

About you
- Age (25-84): 76
- Sex: Male / Female
- Ethnicity: White or not stated
- UK postcode: leave blank if unknown
- Postcode:

Clinical information
- Smoking status: non-smoker
- Diabetes status: none
- Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?
- Chronic kidney disease (stage 3, 4 or 5)?
- Atrial fibrillation?
- On blood pressure treatment?
- Do you have migraines?
- Rheumatoid arthritis?
- Systemic lupus erythematosus (SLE)?
- Severe mental illness? (this includes schizophrenia, bipolar disorder and moderate/severe depression)
- On atypical antipsychotic medication?
- Are you on regular steroid tablets?
- A diagnosis of or treatment for erectile disfunction?

Leave blank if unknown
- Cholesterol/HDL ratio: 5
- Systolic blood pressure (mmHg): 136
- Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mmHg):
- Body mass index
  - Height (cm): 165
  - Weight (kg): 65

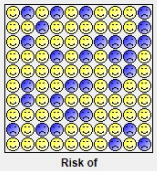
Calculate risk

Your results

Your risk of having a heart attack or stroke within the next 10 years is:

30.4%

In other words, in a crowd of 100 people with the same risk factors as you, 30 are likely to have a heart attack or stroke within the next 10 years.



Risk of a heart attack or stroke

Your score has been calculated using estimated data, as some information was left blank.

Your body mass index was calculated as 23.88 kg/m^2.

How does your 10-year score compare?

Your score

Your 10-year QRISK®3 score	30.4%
The score of a healthy person with the same age, sex, and ethnicity*	24.6%
Relative risk**	1.2
Your QRISK®3 Healthy Heart Age***	80

* This is the score of a healthy person of your age, sex and ethnic group, i.e. with no adverse clinical indicators and a cholesterol ratio of 4.0, a stable systolic blood pressure of 125, and BMI of 25.

** Your relative risk is your risk divided by the healthy person's risk.

*** Your QRISK®3 Healthy Heart Age is the age at which a healthy person of your sex and ethnicity has your 10-year QRISK®3 score.

ClinRisk

Welcome to the QRISK®3-2018 risk calculator https://qrisk.org/three

This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis of coronary heart disease (including angina or heart attack) or stroke/transient ischaemic attack.

Reset | Information | Publications | About | Copyright | Contact Us | Algorithm | Software | CE

About you
- Age (25-84): 76
- Sex: Male / Female
- Ethnicity: Chinese
- UK postcode: leave blank if unknown
- Postcode:

Clinical information
- Smoking status: non-smoker
- Diabetes status: none
- Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?
- Chronic kidney disease (stage 3, 4 or 5)?
- Atrial fibrillation?
- On blood pressure treatment?
- Do you have migraines?
- Rheumatoid arthritis?
- Systemic lupus erythematosus (SLE)?
- Severe mental illness? (this includes schizophrenia, bipolar disorder and moderate/severe depression)
- On atypical antipsychotic medication?
- Are you on regular steroid tablets?
- A diagnosis of or treatment for erectile disfunction?

Leave blank if unknown
- Cholesterol/HDL ratio: 5
- Systolic blood pressure (mmHg): 136
- Standard deviation of at least two most recent systolic blood pressure readings (mmHg):
- Body mass index
  - Height (cm): 165
  - Weight (kg): 65

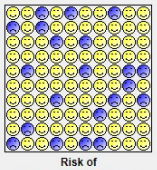
Calculate risk

Your results

Your risk of having a heart attack or stroke within the next 10 years is:

21.3%

In other words, in a crowd of 100 people with the same risk factors as you, 21 are likely to have a heart attack or stroke within the next 10 years.



Risk of a heart attack or stroke

Your score has been calculated using estimated data, as some information was left blank.

Your body mass index was calculated as 23.88 kg/m^2.

How does your 10-year score compare?

Your score

Your 10-year QRISK®3 score	21.3%
The score of a healthy person with the same age, sex, and ethnicity*	17%
Relative risk**	1.3
Your QRISK®3 Healthy Heart Age***	80

* This is the score of a healthy person of your age, sex and ethnic group, i.e. with no adverse clinical indicators and a cholesterol ratio of 4.0, a stable systolic blood pressure of 125, and BMI of 25.

** Your relative risk is your risk divided by the healthy person's risk.

*** Your QRISK®3 Healthy Heart Age is the age at which a healthy person of your sex and ethnicity has your 10-year QRISK®3 score.

CAC(Coronary Arterial Calcium; 관상동맥 칼슘) 점수가 0이라는 사실을 알면 도움이 될 수 있는 CAC 측정 대상자

- 자신의 위험성과 유익성을 보다 정확하게 이해하고자 하는 스타틴 치료 시작을 꺼리는 환자
- 스타틴 관련 증상으로 인해 스타틴 치료 중단 후 재투여가 필요하다고 우려하는 환자
- 위험 요인이 적은 노인 환자 (남성, 55-80세, 여성 60-80세)
- 계산된 10년 ASCVD 위험이 5~7.5%(경계 위험 그룹에 속함)인 중년 성인(40-55세)

Ref) J Am Coll Cardiol. 2019 Jun 25;73(24):3168-3209.

증례 1 이 수진자에게 스타틴이 필요한가?

- 건강검진
- Carotid Doppler
- Coronary CT angiography (CTA)
- Plaque 없고 특이 소견 없음

고지혈증치료제 보험급여 기준 Updated ATP III 기준

- 가. 순수 고저밀도지단백콜레스테롤(LDL-C)혈증
- 1) 투여대상
- 가) 위험요인*이 0~1개인 경우: 혈중 LDL-C≥160 mg/dL일 때
- 나) 위험요인*이 2개 이상인 경우: 혈중 LDL-C≥130 mg/dL일 때
- 다) **관상동맥질환** 또는 이에 준하는 위험(**말초동맥질환, 복부대동맥류, 증상이 동반된 경동맥질환, 당뇨병**)인 경우: 혈중 **LDL-C≥100 mg/dL**일 때
- 라) **급성 관동맥 증후군**인 경우: 혈중 **LDL-C≥70 mg/dL**일 때
- 2) 해당 약제: HMG-CoA 환원효소억제제, 담즙산제거제, Fibrate계열 약제 중 1종

고지혈증치료제 보험급여 기준

- *** 위험요인**
- ① 흡연
- ② 고혈압(BP≥140/90 mmHg 또는 항고혈압제 복용)
- ③ 낮은 고밀도지단백콜레스테롤(HDL-C)(<40 mg/dL)
- ④ 관상동맥질환 조기 발병의 가족력(부모, 형제자매 중 남자<55세, 여자<65세에서 관상동맥질환이 발병한 경우)
- ⑤ 연령(남자≥45세, 여자≥55세)
- ※ HDL-C≥60 mg/dL은 보호인자로 간주하여 총 위험요인 수에서 하나를 감한다.

고지혈증치료제 보험급여 기준

- 나. 순수 고트리글리세라이드(TG)혈증
- 1) 투여대상
- 가) 혈중 TG≥500 mg/dL일 때
- 나) 위험요인* 또는 당뇨병이 있는 경우: 혈중 TG≥200 mg/dL일 때
- 2) 해당 약제: Fibrate 계열, Niacin 계열 중 1종

- 다. 고LDL-C 및 고TG혈증 복합형
- 1) 투여대상
- "가. 순수 고LDL-C혈증"과 "나. 순수 고TG혈증"에 해당하는 경우
- 2) 해당 약제
- LDL-C 및 TG에 작용하는 약제별로 각각 1종씩 인정

이 수진자에게 스타틴이 필요한가?

- 건강한 생활습관 우선 권고
- -금연, 건강체중, 운동, 건강한 식습관, 절주

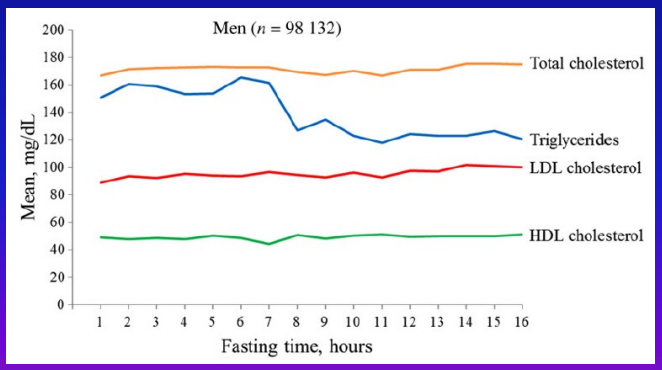
공복 vs 비공복

- 대부분의 Guideline에서 공복시 혈액검사를 권함
- 그러나 바쁜 환자들의 경우 공복시 내원이 어려움
- 반드시 공복시 검사를 해야 하는가?

2016년 유럽동맥경화학회: 지질검사, 공복시보다 비공복이 더 적합

- 유럽동맥경화학회(EAS)와 유럽임상화학임상검상연맹(EFLM)은 지질검사용 혈액검사는 공복이 아니라 비공복시 하도록 권고

- 공복시에 비해 비공복시 차이: 임상적으로 유의한 차이는 없음
- 중성지방 26mg/dL 증가
- 총콜레스테롤 8mg/dL 감소
- LDL콜레스테롤 8mg/dL 감소



Ref) Eur Heart J. 2016 Jul 1;37(25):1944-58.
Ref) http://www.medical-tribune.co.kr/news/articleView.html?idxno=67799

2016년 유럽동맥경화학회: 지질검사, 공복시보다 비공복이 더 적합

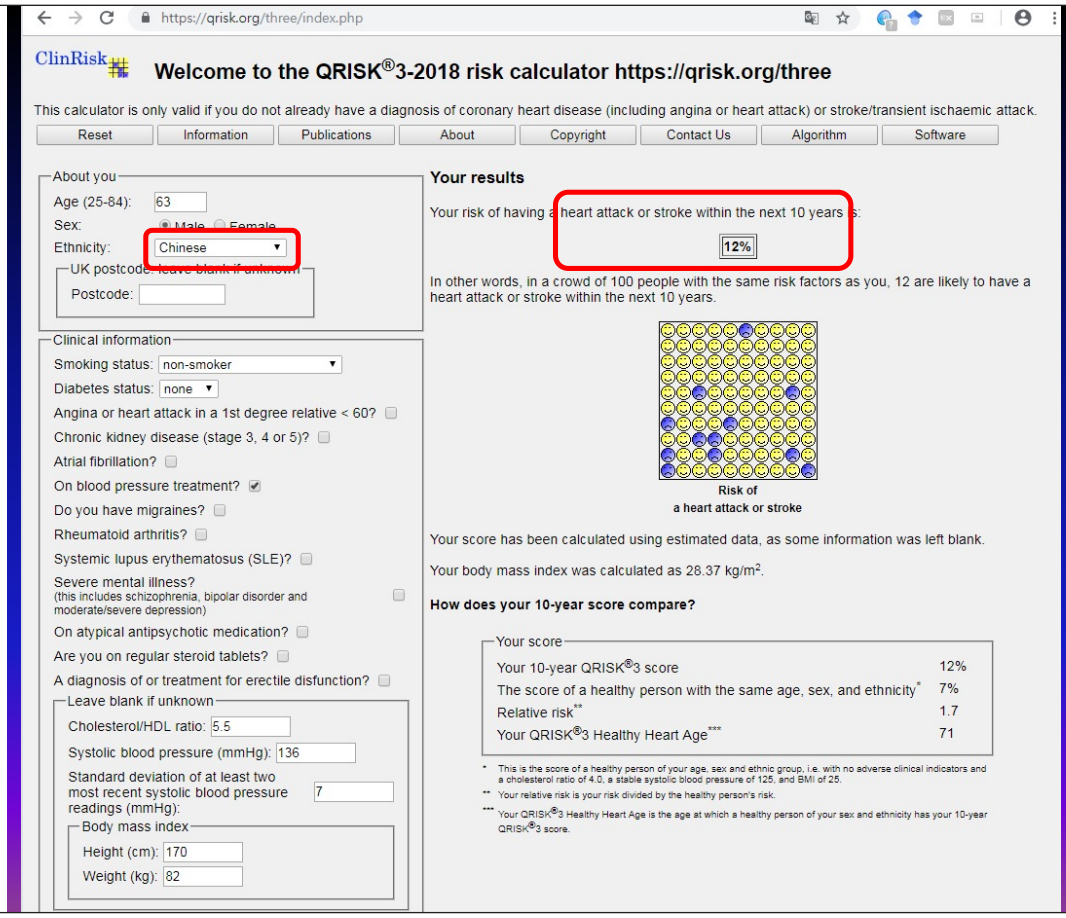
- 비공복시 혈액검사의 지질이상 기준
  - 중성지방 175mg/dL 이상
  - 총콜레스테롤 190mg/dL 이상
  - LDL 콜레스테롤 115mg/dL 이상
  - HDL콜레스테롤 40mg/dL, 이하
  - Non-HDL cholesterol 150 mg/dL 이상
  - Apolipoprotein B 100 mg/dL 이상

- 지질검사 수검률을 높이기 위해 비공복시 지질 프로파일을 이용할 것을 권고
- 비공복시 중성지방이 440mg/dL을 넘는 경우에는 공복시 채혈 고려
- 중성지방은 880mg/dL 초과: 췌장염 위험
- LDL콜레스테롤 190mg/dL 초과: HeFH(이형접합 가족성 고콜레스테롤혈증)

Ref) Eur Heart J. 2016 Jul 1;37(25):1944-58.
Ref) http://www.medical-tribune.co.kr/news/articleView.html?idxno=67799

증례 2
이 분에게 스타틴/아스피린이 필요할까요?

- 63세 남
- 고혈압약 복용중, 비흡연자
- Blood Pressure 136/85 mmHg
- Total Cholesterol 220 mg/dL
- HDL – Cholesterol 40 mg/dL
- LDL – Cholesterol 130 mg/dL
- 당뇨(-), 조기심뇌혈관계질환 가족력(-)
- 키: 170cm 체중: 82kg BMI: 28.4



증례 2
이 분에게 스타틴/아스피린이 필요할까요?

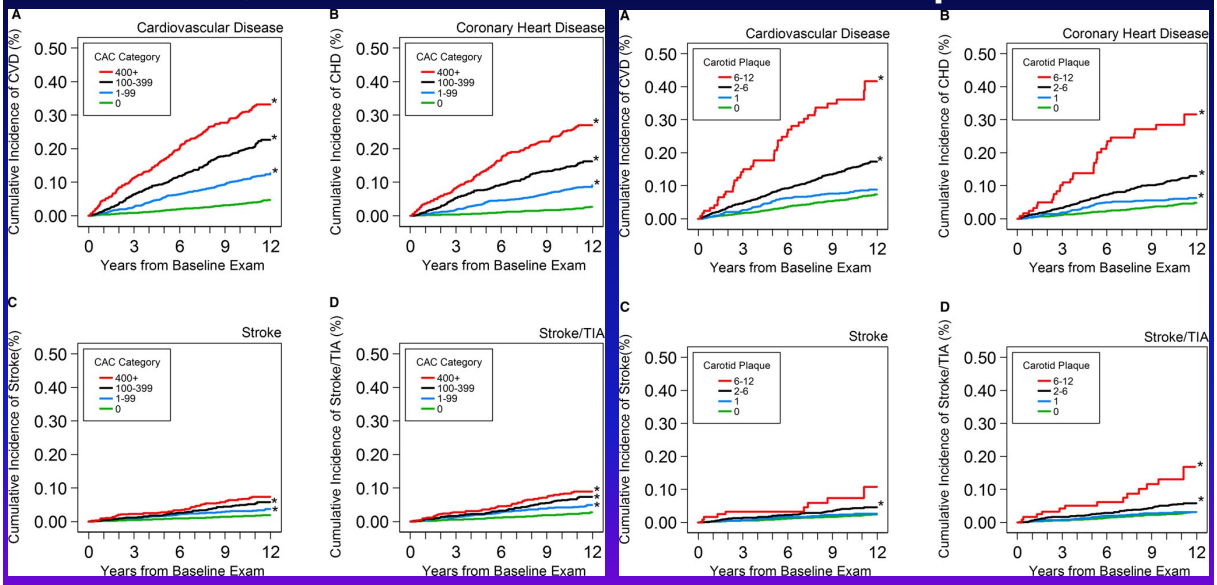
- 건강검진
- Carotid Doppler
  - Calcified atheromas at both carotid bulbs (<2.0mm thick) without significant stenosis
- Coronary CT angiography (CTA)
  - LAD proximal calcified plaque with less than 30% stenosis
  - LCX proximal calcified plaque with less than 30% stenosis
  - RCA mid calcified plaque with less than 30% stenosis
  - Calcium Scoring = 118.2

관상동맥이나 경동맥에
무증상 죽상동맥경화
(Subclinical Atherosclerosis)가
있는 분들은 어떻게 할까?

Atherosclerosis 영상검사

Coronary Calcium Score

Carotid Plaque Score

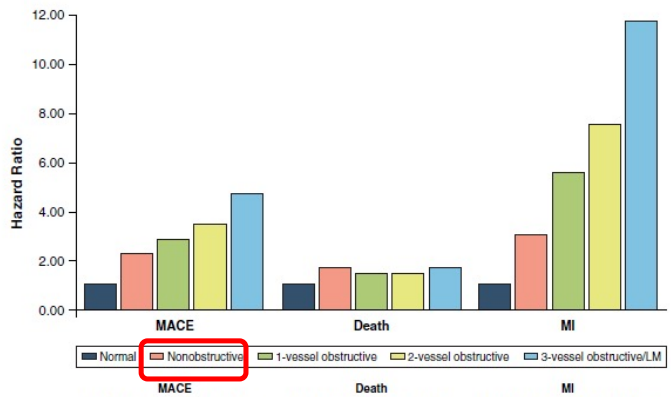


Ref) J Am Heart Assoc. 2017 Feb 14;6(2). pii: e005179.

Atherosclerosis 영상검사

Coronary Computed Tomography Angiography

FIGURE 1 Multivariate Cox Regression Model for Risk of MACE



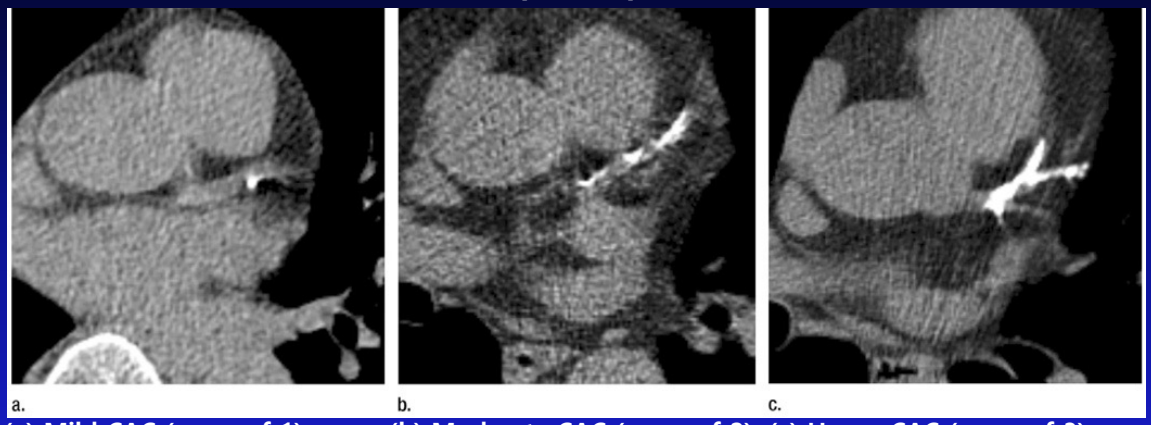
	MACE		Death		MI	
	Adjusted HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Normal	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref	Ref
Nonobstructive	2.25 (1.66 - 3.05)	<0.001	1.71 (1.19 - 2.46)	0.004	3.03 (1.85 - 4.96)	<0.001
1-vessel obstructive	2.86 (2.08 - 3.94)	<0.001	1.48 (0.97 - 2.23)	0.064	5.57 (3.41 - 9.10)	<0.001
2-vessel obstructive	3.46 (2.44 - 4.91)	<0.001	1.46 (0.91 - 2.36)	0.117	7.55 (4.50 - 12.67)	<0.001
3-vessel obstructive/LM	4.68 (3.31 - 6.61)	<0.001	1.70 (1.05 - 2.75)	0.030	11.71 (7.04 - 19.48)	<0.001

Increasing number of vessels with obstructive coronary artery disease associated with a monotonic rise in major adverse cardiovascular events (MACE) risk. CI = confidence interval; HR = hazard ratio; LM = left main; MI = myocardial infarction; Ref = reference.

Ref) JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Apr;9(4):364-372.

Atherosclerosis 영상검사

Low-Dose Chest CT(LDCT)에서 관상동맥석회화



(a) Mild CAC (score of 1). (b) Moderate CAC (score of 2). (c) Heavy CAC (score of 3).

Mild: 2.09 (95% CI: 1.30-4.16) Moderate: 3.86 (95% CI: 2.02-8.20) Heavy: 6.95 (95% CI: 3.73-15.67)

National Lung Screening Trial (NLST)

In multivariate analysis of time to CHD death

None: reference

Ref) Radiology. 2015 Jul;276(1):82-90.

https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx

The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MESA 10-Year CHD Risk with Coronary Artery Calcification Back to CAC Tools

1. Gender	Male ◉	Female ○			
2. Age (45-85 years)	63	Years			
3. Coronary Artery Calcification	100	Agatston			
4. Race/Ethnicity	Choose One				
	Caucasian ○				
	Chinese ◉				
	African American ○				
	Hispanic ○				
5. Diabetes	Yes ○	No ◉			
6. Currently Smoke	Yes ○	No ◉			
7. Family History of Heart Attack (History in parents, siblings, or children)	Yes ○	No ◉			
8. Total Cholesterol	220	mg/dL	or	5.7	mmol/L
9. HDL Cholesterol	40	mg/dL	or	1	mmol/L
10. Systolic Blood Pressure	136	mmHg	or	18.1	kPa
11. Lipid Lowering Medication	Yes ○	No ◉			
12. Hypertension Medication	Yes ◉	No ○			

Calculate 10-year CHD risk

The estimated 10-year risk of a CHD event for a person with this risk factor profile including coronary calcium is 8.9%. The estimated 10-year risk of a CHD event for a person with this risk factor profile if we did not factor in their coronary calcium score would be 6.6%.

https://www.mesa-nhlbi.org/MESACHDRisk/MesaRiskScore/RiskScore.aspx

The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis

MESA 10-Year CHD Risk with Coronary Artery Calcification Back to CAC Tools

1. Gender	Male ◉	Female ○			
2. Age (45-85 years)	63	Years			
3. Coronary Artery Calcification	0	Agatston			
4. Race/Ethnicity	Choose One				
	Caucasian ○				
	Chinese ◉				
	African American ○				
	Hispanic ○				
5. Diabetes	Yes ○	No ◉			
6. Currently Smoke	Yes ○	No ◉			
7. Family History of Heart Attack (History in parents, siblings, or children)	Yes ○	No ◉			
8. Total Cholesterol	220	mg/dL	or	5.7	mmol/L
9. HDL Cholesterol	40	mg/dL	or	1	mmol/L
10. Systolic Blood Pressure	136	mmHg	or	18.1	kPa
11. Lipid Lowering Medication	Yes ○	No ◉			
12. Hypertension Medication	Yes ◉	No ○			

Calculate 10-year CHD risk

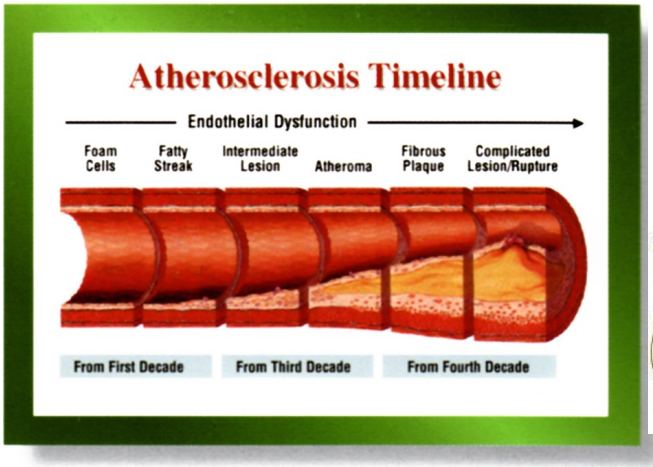
The estimated 10-year risk of a CHD event for a person with this risk factor profile including coronary calcium is 2.6%. The estimated 10-year risk of a CHD event for a person with this risk factor profile if we did not factor in their coronary calcium score would be 6.6%.

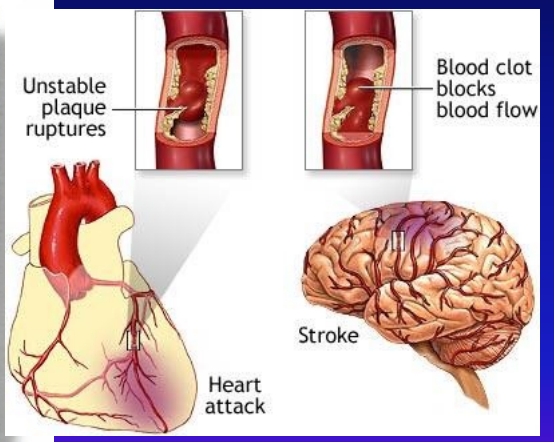
허혈성 사건이 없었던 죽상동맥경화증 환자에게 아스피린이 효과 있나?

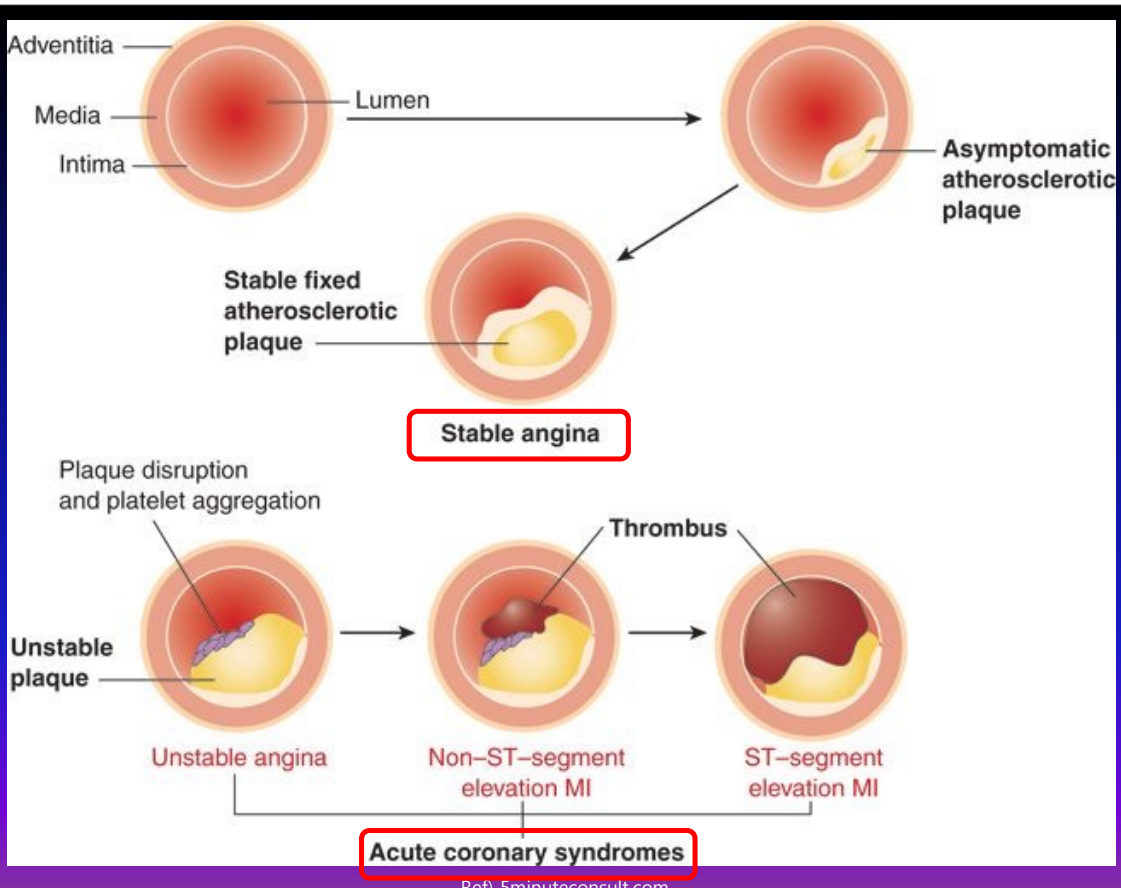
허혈성 사건: Unstable Angina, MI, Transient Ischemic Attack [TIA], Stroke

ASCVD(죽상동맥경화성 심혈관질환)

허혈성 사건(ischemic events)







Ref) 5minuteconsult.com

허혈성 사건이 없었던 죽상동맥경화증 환자에게 아스피린이 효과 있나?

- Reduction of Atherothrombosis for ContinuedHealth (REACH) registry
- prior ischemic event (n =21,724) vs stable atherosclerosis, but noprior ischemic event (n = 11,872)
- prior ischemic event (defined as history of unstable angina, MI, TIA or stroke)
- 1차 종료점: cardiovascular death, myocardial infarction, stroke.

- 과거 허혈성 사건이 있었던 죽상동맥경화증 환자: 추적관찰: 중간값 41개월
- 1차 종료점 발생률: 아스피린 복용군 15.2% vs. 비복용군 15.8%
- 아스피린 복용군은 비복용군보다 1차 종료점 발생 위험이 19% 감소(HR 0.81; 95% CI 0.65~1.01; P=0.06).

- **과거 허혈성 사건이 없었던 죽상동맥경화증 환자**: 추적관찰: 중간값 36개월
- 1차 종료점 발생률: 아스피린 복용군 10.7% vs. 비복용군 10.5%
- 아스피린 복용군과 비복용군은 1차 종료점 발생 위험 차이가 없었다(HR 1.03; 95% CI 0.73~1.45; P=0.86).

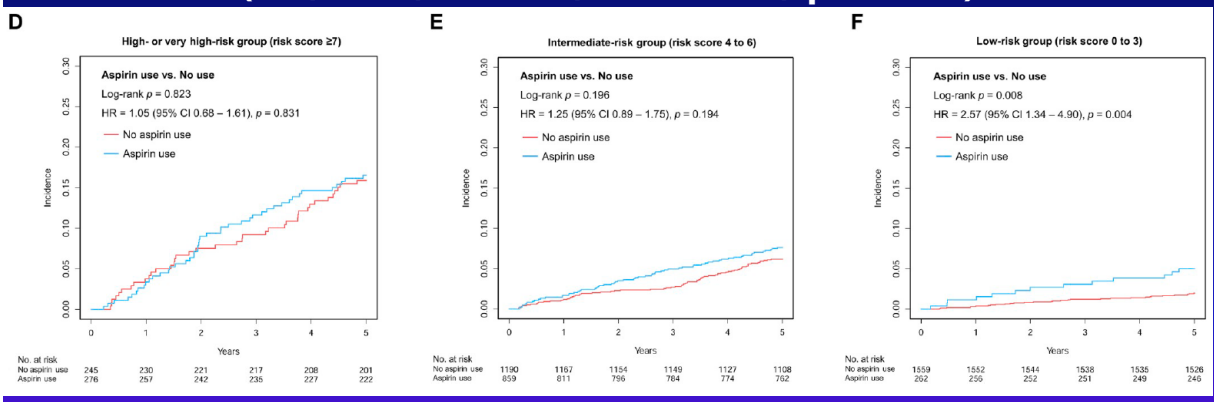
Ref) Clin Cardiol. 2017 Sep;40(9):732-739.

Non-obstructive coronary artery disease는 어떻게 할 것인가?

- 4391명의 **비폐쇄성 CAD 환자(1–49% diameter-stenosis)** 분석 (서울대병원)
- 5-year occurrence of a composite of all-cause mortality, myocardial infarction, late coronary revascularization **예측 모델**
- **연령, 성별, 고혈압, 당뇨병, 빈혈, C 반응성 단백질** 및 **비폐쇄성 CAD의 정도**가 예측 모델에 포함 (risk score 0-13, C-index = 0.716)
- 4 groups; 위험 점수는 0-3 (낮은 위험), 4-6 (중간 위험), 7-9 (고위험) 및 ≥10 (매우 높은 위험)

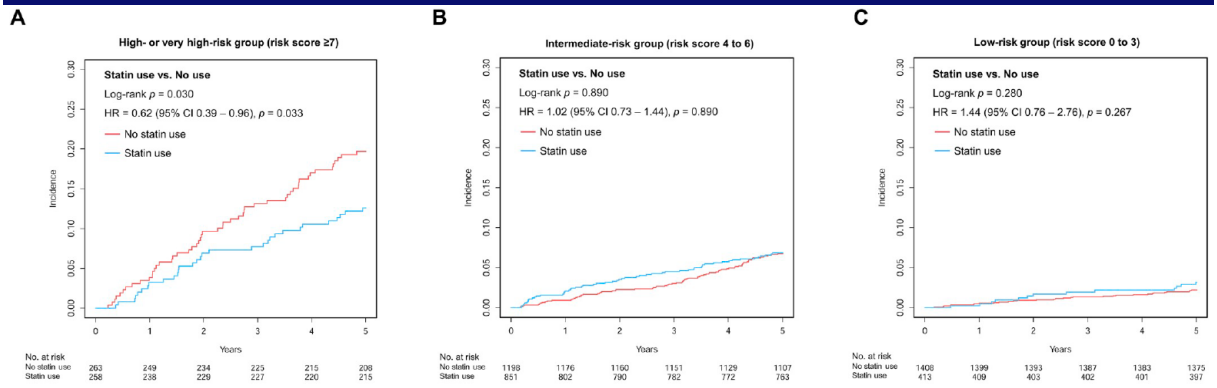
Ref) Atherosclerosis. 2019 Nov;290:66-73.

(D–F) 아스피린 사용은 고위험군과 중위험군에서 심혈관 사건의 위험이 낮은 것과는 관련이 없었지만 저위험군(위험 점수 0-3)에서는 심혈관 사건의 위험이 더 높았습니다. (HR, 2.57; 95% CI, 1.34–4.90; p=0.004)

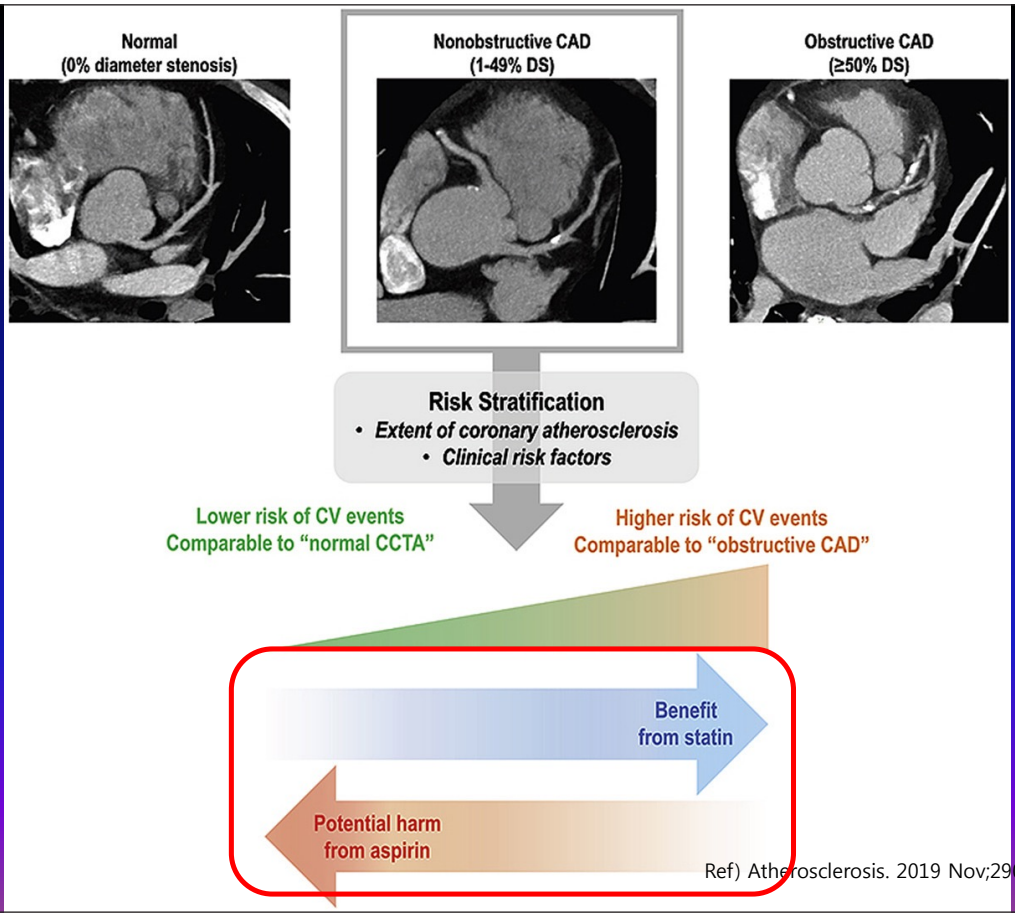


Ref) Atherosclerosis. 2019 Nov;290:66-73.

(A-C) 스타틴 사용은 초고위험군, 고위험군(위험 점수≥7)에서 심혈관 사건의 위험이 낮은 것과 관련이 있었지만 (HR, 0.62; 95% CI, 0.39–0.96; p=0.033) 저위험군 및 중위험군에서는 그렇지 않았습니다.



Ref) Atherosclerosis. 2019 Nov;290:66-73.



Ref) Atherosclerosis. 2019 Nov;290:66-73.

Clinical and Population Studies

Prognostic and Therapeutic Implications of Statin and Aspirin Therapy in Individuals With Nonobstructive Coronary Artery Disease

Results From the CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter Registry) Registry

- CT angiography 검사를 받은 27,125명 중 nonobstructive CAD (1%-49% stenosis) 4706명
- 추적관찰: 중간값 27.2개월 for all-cause mortality

Table 4. Cox Models for All-Cause Mortality in Patients With Nonobstructive CAD

Models	Hazard Ratio* (95% CI)	*P* Value
All patients (n=10 418)		
Statin therapy	0.52 (0.34–0.79)	0.002
ASA therapy	0.77 (0.53–1.12)	0.173
Nonobstructive CAD (n=4706)		
Statin therapy	0.39 (0.23–0.65)	<0.001
ASA therapy	0.66 (0.42–1.04)	0.070
No coronary plaque (n=5712)		
Statin therapy	0.64 (0.30–1.37)	0.252
ASA therapy	0.73 (0.37–1.47)	0.384

CAD indicates coronary artery disease; and CI, confidence interval.
*Adjusted for National Cholesterol Education Program/Adult Treatment Program III risk.

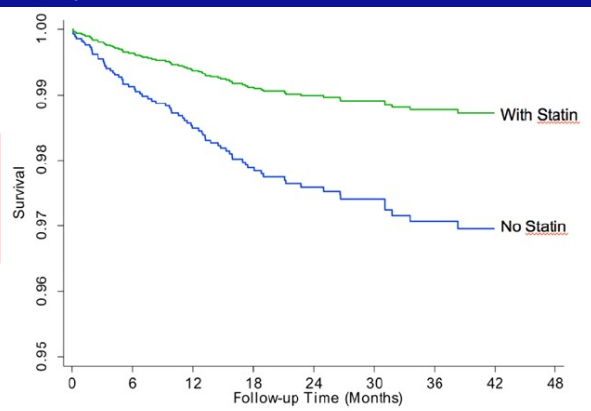


Figure 3. Kaplan–Meier survival curves as a function of statin use in patients with coronary plaque.

Ref) Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015 Apr;35(4):981-9.

St. Francis Heart Study

관상동맥칼슘점수가 높은 무증상 성인에서 아토르바스타틴 20 mg, 비타민 C 1 g daily, 비타민 E(alpha-tocopherol) 1,000 U daily의 효과

- Double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial
- 1,005명의 무증상, 건강한 50~70 세 성인, 연령 및 성별에 대해 **관상동맥칼슘점수**가 80 번째 백분위 수 이상 (**Median 370**), 매일 아스피린 81mg 복용
- Mean duration of treatment was 4.3 years.
- 1차 종료점
  - All ASCVD event: coronary death, non-fatal MI, coronary revascularization procedures, non-hemorrhagic stroke, peripheral revascularization procedures.

Ref) J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):166-72.

St. Francis Heart Study

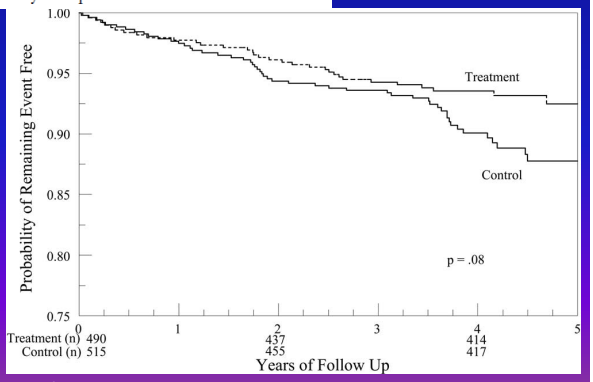
관상동맥칼슘점수가 높은 무증상 성인에서 아토르바스타틴 20 mg, 비타민 C 1 g daily, 비타민 E(alpha-tocopherol) 1,000 U daily의 효과

Table 2. Effect of Treatment on Clinical Events

Events	Treatment	Control	p Value
Primary end point			
All ASCVD*	34/490 (6.9%)	51/515 (9.9%)	0.08
Secondary end points			
All coronary	31/490 (6.3%)	45/515 (8.7%)	0.13
Non-fatal MI/coronary death	9/490 (1.8%)	17/515 (3.3%)	0.14
All ASCVD after 90 days	30/486 (6.2%)	47/511 (9.2%)	0.07

*All atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events includes coronary death, non-fatal myocardial infarction (MI), coronary revascularization procedures, non-hemorrhagic stroke, and peripheral revascularization procedures. All secondary end points were pre-specified. A p value <0.05 notes statistical significance for the primary end point.

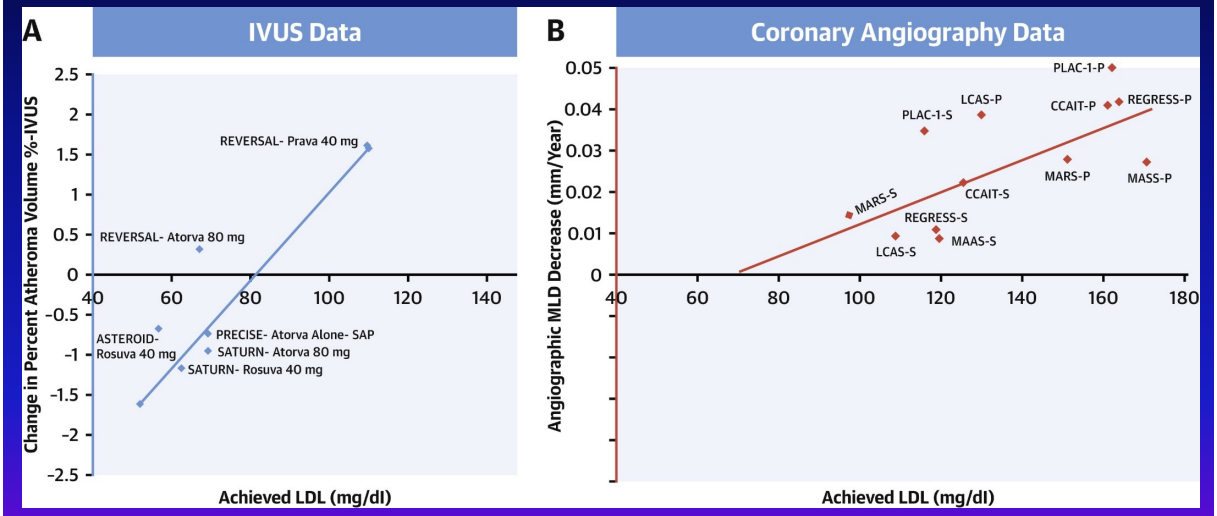
- 관상 동맥 석회화 진행에 영향을 미치지 않았음
- 칼슘 점수가> 400 인 피험자에서 ASCVD 사건을 감소 시켰을 수 있지만, 통계적 유의성을 달성하지 못함



Ref) J Am Coll Cardiol. 2005 Jul 5;46(1):166-72.

Is Plaque Progression Modifiable?

Atorvastatin 80mg, Rosuvastatin 40mg



Ref) J Am Coll Cardiol. 2019 Sep 24;74(12):1608-1617.

한국인에게는 중등도 강도의 스타틴 용량도 적합할 가능성이 있다.

- Atorvastatin 10mg, Rosuvastatin 5mg, Simvastatin 20mg 으로도 40% 이상의 LDL-C 감소효과
- Atorvastatin 20mg/day 또는 Rosuvastatin 10mg/day를 사용해도 IVUS 검사로 관상동맥의 죽상경화반 퇴행 효과

Ref) J Lipid Atheroscler. 2014 Jun;3(1):21-28.

Ref) Am J Cardiol. 2012 Jun 15;109(12):1700-4.

증례 2

- 이 분에게 어떤 스타틴을 어떤 용량으로 처방할까요?
- Rosuvastatin 10mg/day 또는
- Atorvastatin 20mg/day 또는
- Pitavastatin 4 mg/day

약물 병용요법

- 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우에 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브)를 병용할 것을 권고한다.
- 스타틴 치료에 부작용이 있는 경우에는 스타틴외의 약제(피브레이트, 니코틴산, 콜레스테롤 흡수억제제(에제티미브), 담즙산 제거제)의 사용을 고려한다.

Ref) 2019 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침

Study Design of EWTOPIA 75

EWTOPIA75 ユートピア75

≥75 years old at the time of enrollment
Outpatients
Serum LDL-C level ≥140 mg/dL
Male & Female

Assignment factors (minimization method)
1. Site
2. Age
3. Male/female
4. LDL-C level

Randomization

Dietary counseling* only | Dietary counseling* + ezetimibe 10 mg/day

* Dietary counseling should be conducted based on 2007 Guideline for Prevention of ASCVD by Japan Atherosclerosis Society.

Follow-up for at least 3 years

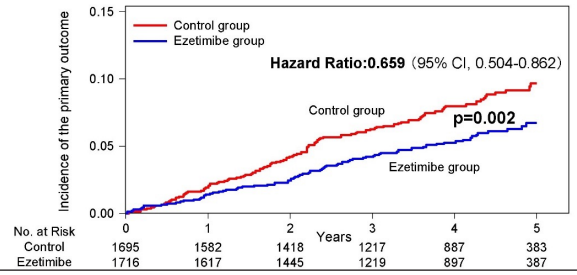
Assessment of the primary & secondary endpoints

- Enrollment period: February 2009 to Decemb
- Follow-up period: February 2009 to March 20

PROBE design
Prospective Randomized Open-label
Blinded- Endpoint

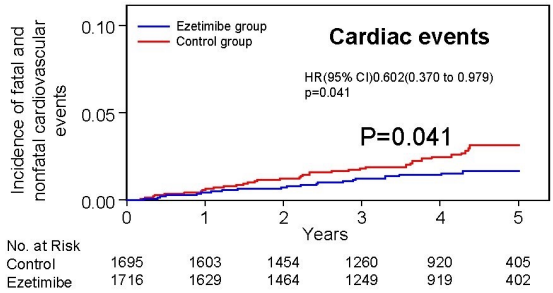
【Inclusion criteria】
Patients with at least 1 of 7 conditions
1. Diabetes mellitus
2. Hypertension
3. Low HDL-cholesterolemia
4. Hypertriglyceridemia
5. Smoking
6. Previous history of cerebral infarction documented by apparent clinical symptoms and CT/MRI scanning
7. Peripheral artery disease

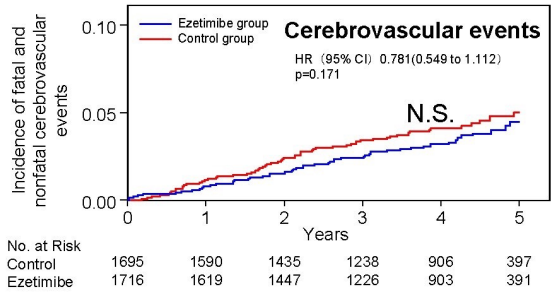
Effect of ezetimibe treatment on the primary end-point
A composite of the atherosclerotic cardiovascular events
(Sudden cardiac death, myocardial infarction, PCI or CABG, and/or stroke)



Ref) Yasuyoshi Ouchi, M. D. , Ph. D. University of Tokyo Late-breaking clinical trials session November 10, 2018 Chicago, IL, USA

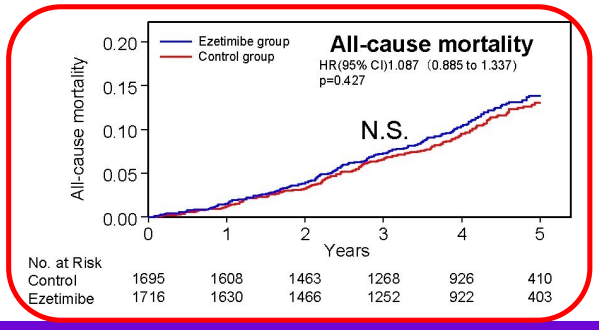
Effect of ezetimibe treatment on cardio-, cerebrovascular events, incidence of adverse events and all-cause mortality





Adverse events

	Ezetimibe group (n=1,742)	Control group (n=1,726)
Respiratory	22	23
GI & Hepatobiliary	24	21
Neurologic symptoms	13	6
Cardiovascular	14	23
Renal	8	5
Endocrine	7	5
Muscle & Bone	40	41
ENT	12	16
Urologic	4	4
Eye	3	1
Skin	14	5
Oral & Dental	0	1
Infection	4	3
Abnormal Lab exam	7	3
Others	13	9
Total	**185**	**166**



약물 병용요법

- 스타틴 사용과 생활습관 교정 후에 LDL-C 치료목표에 도달하였으나 **중성지방이 200 mg/dL 이상**인 경우 초고위험군 및 고위험군에서는 심혈관질환의 예방을 위해 스타틴외의 약제(**피브레이트**, 오메가-3지방산)의 사용을 고려한다.

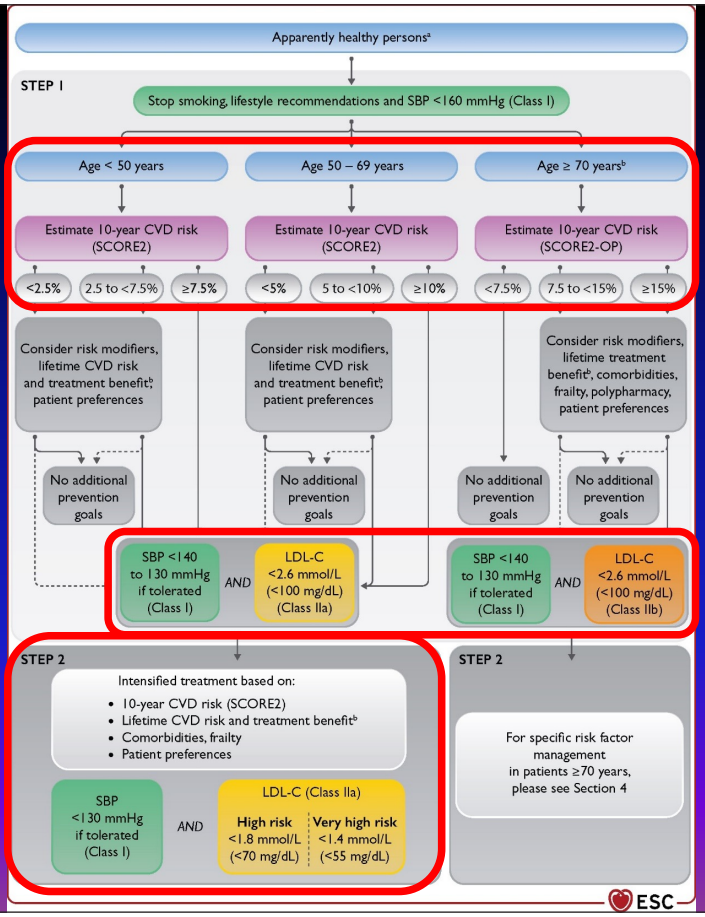
- 스타틴과 **피브레이트** 제제의 병용 시에는 **근병증**의 부작용 발생을 고려한다.
- 피브레이트 투여 후 지속적으로 **사구체여과율**이 **30** mL/min/1.73m2 미만이면 투약을 중단한다.

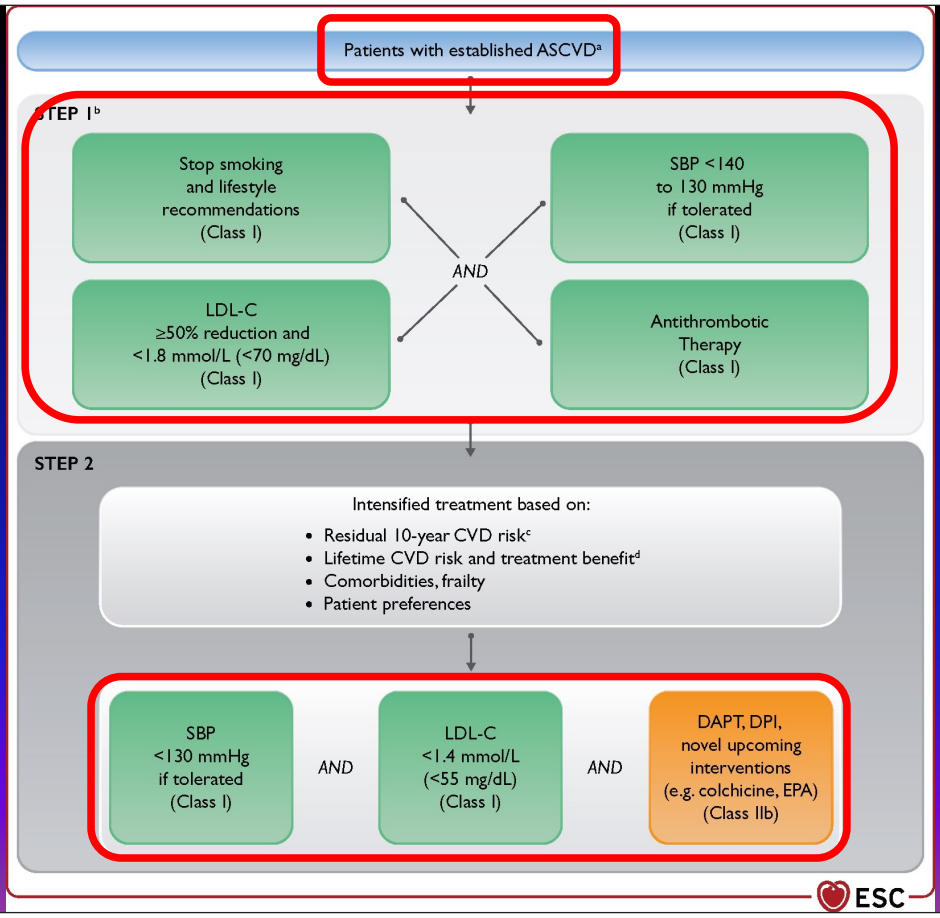
- 고용량의 스타틴 치료에도 불구하고 LDL-C 치료목표에 도달하지 못하는 경우 **가족성 고콜레스테롤혈증** 등에서는 **PCSK9 억제제**가 추가적으로 고려될 수 있다.

Ref) 2019 일차 의료용 근거기반 이상지질혈증 임상진료지침

2021년 CVD 예방을 위한 유럽심장학회 가이드라인

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
Ref) Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.





환자 범주에 따른 치료 목표

환자 범주	예방 목표(STEP 1)	강화/추가 예방 목표 (STEP 2)
동반질환, 합병증이 없는 사람	BP 및 지질의 경우: CVD 위험 평가 또는 SBP >160 mmHg에 기반한 약물 치료 시작	
<50세	금연 및 생활 습관 최적화 **SBP <140 mmHg**, 내약성이 있는 경우 130 mmHg까지 감소 **LDL-C < 100 mg/dL**	내약성이 있는 경우 SBP <130 mmHg 고위험 환자: **LDL-C < 70 mg/dL** 및 ≥50% 감소 초고위험 환자: **LDL-C < 55 mg/dL** 및 ≥50% 감소
50 - 69세	금연 및 생활 습관 최적화 **SBP <140 mmHg**, 내약성이 있는 경우 130 mmHg까지 감소 **LDL-C < 100 mg/dL**	내약성이 있는 경우 SBP <130 mmHg 고위험 환자: **LDL-C < 70 mg/dL** 및 ≥50% 감소 초고위험 환자: **LDL-C < 55 mg/dL** 및 ≥50% 감소
≥70세	금연 및 생활 습관 최적화 허용되는 경우 **SBP <140 mmHg** **LDL-C < 100 mg/dL**	**노쇠, 추가 위험 요인(CAC scoring, carotid plaque 등)**, 추정된 평생 혜택, **동반 질환** 및 환자의 선호도 고려
CKD 환자	금연 및 생활 습관 최적화 **SBP <140 mmHg**, 내약성이 있는 경우 130 mmHg까지 감소 LDL-C < 100 mg/dL 및 ≥50% LDL-C 감소	고위험 환자: **LDL-C < 70 mg/dL** 초고위험 환자: eGFR<30 or eGFR 30–44+ACR >30 초고위험 환자: **LDL-C < 55 mg/dL**
ASCVD 환자	금연 및 생활 습관 최적화 **SBP <140 mmHg, 내약성이 있는 경우 130 mmHg까지 감소** LDL-C ≥50% 감소 및 **LDL-C < 70 mg/dL**을 목표로 하는 집중 경구 지질 저하 요법 항혈소판 요법	내약성이 있는 경우 SBP <130 mmHg **LDL-C < 55 mg/dL** 새로운 치료법을 추가로 고려할 수 있다. DAPT, Dual Pathway Inhibition, 콜히친, 아이코사펜트에틸 등

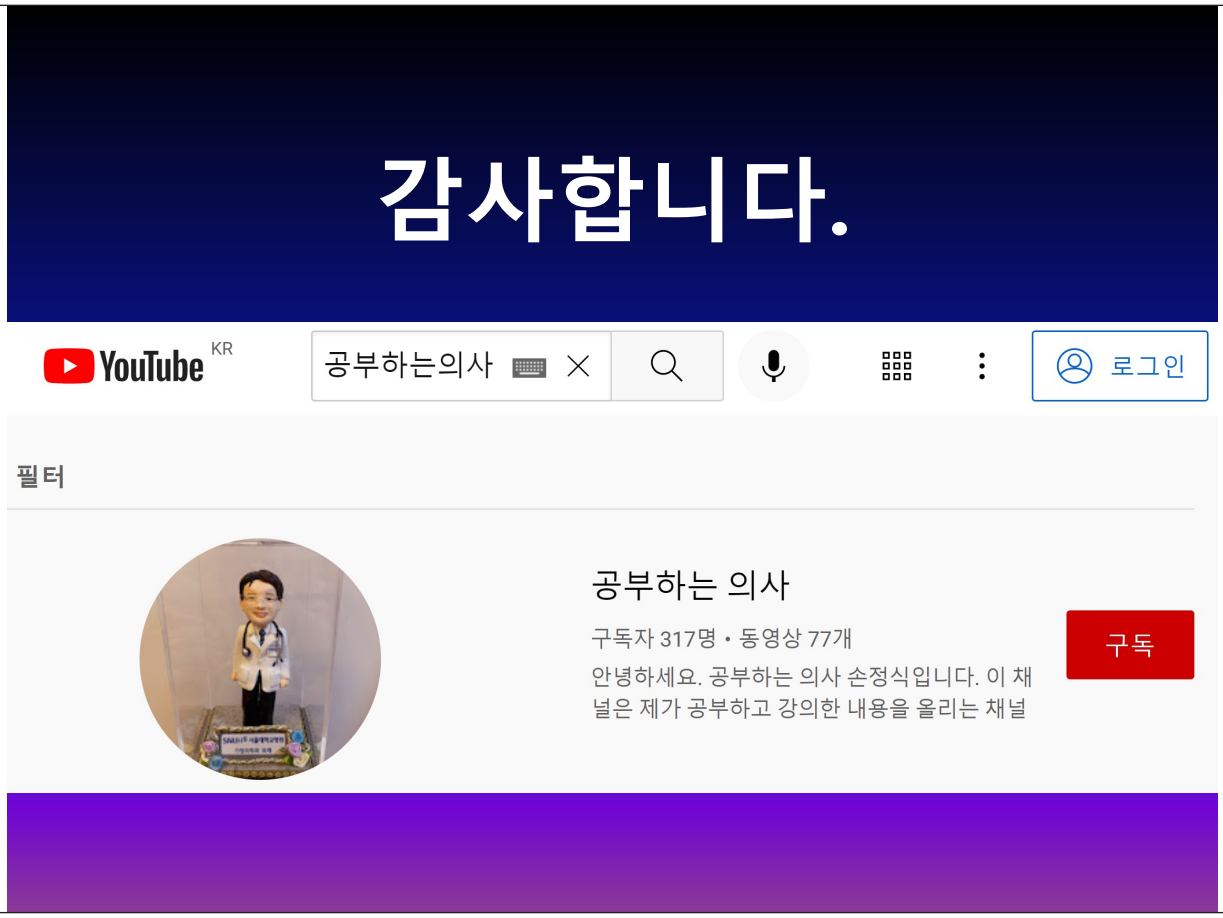
Ref) Eur Heart J. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337.

결론

- 스타틴 복용이 권고되는 경우(개인 의견)
  - 1) 죽상동맥경화성 심혈관질환(ASCVD) 환자(2차 예방)
  - 2) 10년 심혈관질환 위험도가 10% 이상[QRISK 평가 도구(인종을 <Chinese>로 하고)]
  - 3) 우리나라 고지혈증치료제 보험급여 기준(=Updated ATP III 기준)
  - 4) 영상검사(Coronary CT angio, Carotid Sonography 등)에서 Atherosclerosis 나 Plaque 이 발견되거나, Low-Dose Chest CT(LDCT)에서 관상동맥석회화가 발견되는 경우 고려
  - 5) 고령(≥70세) 또는 노쇠한 경우 ASCVD 환자는 스타틴 지속하고, 일차 예방을 위해서는 추가 위험 요인(CAC scoring, carotid plaque 등), 추정된 평생 혜택, 동반 질환 및 환자의 선호도 고려해서 선택

결론

- 스타틴 처방
  - 1) 2차 예방: Rosuvastatin 10~20 mg, Atorvastatin 20~40 mg, Pitavastatin 4 mg
  - 2) 1차 예방: Rosuvastatin 5~10 mg, Atorvastatin 10~20 mg, Pitavastatin 2 mg, Simvastatin 20 mg, Pravastatin 40 mg
- 지질검사를 위해서는 반드시 공복 시 검사일 필요는 없다.
- 건강한 생활습관 우선 권고
  - 금연, 건강체중, 운동/활동, 건강한 식습관, 절주


감사합니다.
YouTube KR
공부하는의사
로그인
필터
공부하는 의사
구독자 317명 • 동영상 77개
안녕하세요. 공부하는 의사 손정식입니다. 이 채널은 제가 공부하고 강의한 내용을 올리는 채널
구독

일차의료 골다공증 약물치료 실전

남가은 (고대구로병원 가정의학과)

약력(Profile)

[주요 학력사항]

- 고려대학교 의과대학 졸업
- 고려대학교 의학석사
- 고려대학교 의학박사

[주요 경력사항]

- (현) 고대구로병원 가정의학과 부교수
- 대한비만학회 보험법제위원회 이사
- 대한비만학회 진료지침위원회, 학술위원회, 빅데이터위원회, 교육위원회 위원
- Journal of Obesity & Metabolic Syndrome 부편집장
- 대한가정의학회 비만대사증후군연구회 교육이사
- 대한가정의학회 학술위원회, 임상진료지침위원회, 국문간행위원회, 영문간행위원회 위원

고대의료원 구로병원 가정의학과

2021 연수강좌

일차의료 골다공증 약물치료 실전

남가은
고대구로병원 가정의학과

01 골밀도 측정

1. 저체중 (BMI<18.5)
2. 비외상성 골절의 과거력 혹은 가족력이 있는 경우
3. 외과적인 수술로 인한 폐경 또는 40세 이전의 자연 폐경

적응증

- **6개월 이상 무월경**인 폐경전 여성
- **골다공증 위험요인**이 있는 폐경 이행기 여성
- 폐경 여성
- **골다공증 위험요인**이 있는 70세 미만 남성
- 70세 이상 남성
- 골다공증 골절의 과거력
- **영상의학적 검사상 척추골절이나 골다공증 의심 시**
- **이차성 골다공증이 의심될 때**
- 골다공증 약물치료를 시작할 때
- 골다공증 치료를 받거나 중단한 환자의 경과 추적

급여기준

- **65세 이상 여성, 70세 이상 남성**
- 고위험요소가 1개 이상 있는 65세 미만의 폐경 여성
- 비정상적으로 1년 이상 무월경을 보이는 폐경전 여성
- 비외상성(fragility) 골절
- 골다공증을 유발할 수 있는 질환이 있는 경우
- **골다공증을 유발할 수 있는 약물**을 **복용 중**이거나 **장기간(3개월 이상) 투여 계획**이 있는 경우
- 기타 골다공증 검사가 반드시 필요한 경우

진단: 1회 인정
말단골 골밀도 상 추가검사 필요시 추가 1회 한하여 중심골 골밀도 검사 인정

추적
- 정상 골밀도로 확인된 경우 2년 마다
- 스테로이드 3개월 이상 복용, 부갑상선기능항진증 약물치료시 T값 ≤-3
  → 첫 1년은 6개월에 1회, 이후 1년에 1회
- 임신과 연관된 골다공증성 골절 의심 시: 6개월 간격으로 2회
- 불가피한 사유로 추적검사 실시간격을 충족하지 못하는 경우: 4주 범위내 인정

01 골밀도 측정

이중에너지 X선 흡수계측법 (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA)

[요추]
- L1-L4의 평균치로 진단함.
- L1에서 L4로 가면서 골밀도가 증가하는 경향이 역전되거나 T-값이 주위 요추와 1 표준편차 이상 차이가 나면 배제함.
- 평가에 적합한 요추가 최소 두 부위는 되어야 진단 가능함.
- 추적검사는 동일한 관심영역을 선택함.

[대퇴골]
- 대퇴골경부와 대퇴골 전체 중 낮은 부위를 택하여 진단함.
- 좌우 중 병소가 없는 부위 선택

⊙ **T-값 (환자의 측정값-젊은 연령의 평균값 /젊은 연령의 표준편차)**

T-값 ≥ -1.0	정상
-1.0 > T-값 >-2.5	골감소증
T-값 ≤ -2.5	골다공증
T-값 ≤ -2.5 + 골다공증성 골절	심한 골다공증

⊙ **Z-값 (환자의 측정값-동일 연령집단의 평균값 /동일연령집단의 표준편차)**
- 소아, 청소년, 폐경 전 여성, 50세 미만 남성
- Z-값 ≤ -2.0
  : 연령기대치 이하(below the expected range for age)
  → 이차성 골다공증 감별검사 실시

01 골표지자

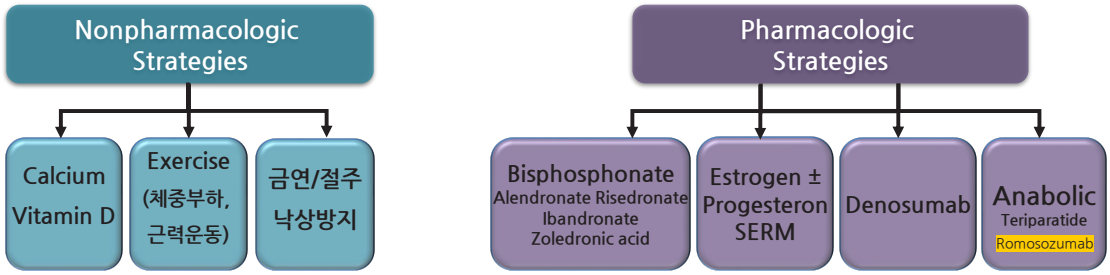
- 비침습적, 경제적으로 골질을 평가하고 단기간 골교체의 변화를 반복 측정 가능
- 골소실, 골절위험 예측, 골다공증 치료제 반응 평가

골흡수 표지자	혈청	**N-telopeptide of type I collagen (NTX)** **C-telopeptide of type I collagen (CTX)**
	소변	Free and total pyridinoline (PYD) **Free and total deoxypyridinoline (DPD)** N-telopeptide of type I collagen (NTX) C-telopeptide of type I collagen (CTX)
골형성 표지자	혈청	**Bone-specific alkaline phosphatase (BSALP)** **Osteocalcin (OC)** Procollagen type 1 C-terminal propeptide (P1CP) **Procollagen type 1 N-terminal propeptide (P1NP)**

보험기준

- 골다공증 **약물 치료 전 1회**
- 골다공증 **약물 치료 3~6개월 후 1회**
- 골흡수표지자(**CTX, NTX, DPD**)와 골형성표지자(**BSALP, OC, P1NP**) 중 **각 1종씩** 인정함.

02 골다공증의 치료



02 골다공증의 약물치료

1) **대퇴골절 또는 척추골절**
2) **골다공증**(대퇴골경부, 총대퇴골, 요추 T값 **-2.5 이하**)
   ← 이차성 원인 배제 후
3) **골감소증**의 경우
   ① **과거**의 기타 **골절**
   ② **골절 위험이 증가된 이차성 원인**
   ③ WHO에서 제시한 10년 내 대퇴골골절 위험도가 3% 이상이거나 주요 골다공증 골절 위험도가 일본 15%, 미국 20% 이상인 경우 (www.sheffield.ac.uk/FRAX, 국내는 참고사항)
4) **약물치료기간**은 정해진 바가 없으며 골절위험도와 약제의 종류에 따라 **개별화**
   • 폐경전 여성, 50세 미만 남성
   → 낮은 골밀도에 대한 평가 후 치료 결정

보험기준 일반원칙

- Calcium, estrogen: T-값 ≤-1.0
- SERM, vitamin D, BP
  - 중심골 T-값 ≤-2.5 (1년)
  - QCT ≤80 mg/cm^2 (1년)
  - 말단골 T-값 ≤-2.5 (6개월)
  - X-ray상 골다공증성 골절 (3년)
- 호르몬과 비호르몬요법 병용 불가
- 칼슘제제와 호르몬 혹은 비호르몬요법 병용 가능

02 약제의 종류 및 사용지침

골흡수억제제	용량	투여방법
Bisphosphonate		
Alendronate	10 mg 70 mg	1일 1회 경구 1주 1회 경구(정제, **액제**)
Alendronate + Cholecalciferol	70 mg + 2800 IU 70 mg + 5600 IU	1주 1회 경구
Alendronate + Calcitriol	5 mg + 0.5 μg	1일 1회 경구
Risedronate	5 mg 35 mg (**장용정**) 75 mg 150 mg	1일 1회 경구 1주 1회 경구 (**식사와 무관**) 1개월 2회 경구 1개월 1회 경구
Risedronate + Cholecalciferol	35 mg + 5600 IU 150 mg + 30,000 IU	1주 1회 경구 1개월 1회 경구
Pamidronate	30 mg	**3개월 1회 정주**
Ibandronate	150 mg 3 mg	1개월 1회 경구 **3개월 1회 정주**
Ibandronate + Cholecalciferol	150 mg + 24,000 IU	1개월 1회 경구
Zoledronic acid	5 mg	**1년 1회 정주**

02 약제의 종류 및 사용지침

골흡수억제제		용량	투여방법
여성호르몬	Estrogen ± Progestogen	종류 따라 차이	1일 1회 경구/겔
	Tibolone	2.5 mg	1일 1회 경구
선택적 에스트로겐 수용체 조절제 (Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)	Raloxifene Raloxifene + Cholecalciferol Bazedoxifene Bazedoxifene + Cholecalciferol	60 mg 60 mg + 800 IU 20 mg 20 mg + 800 IU	1일 1회 경구
조직선택적 에스트로겐 복합제 (Tissue Selective Estrogen Complex, TSEC)	Bazedoxifene + Conjugated estrogen	20 mg + 0.45 mg	1일 1회 경구, 식사와 무관 골다공증 예방 승인
RANKL 억제제	Denosumab	60 mg	6개월 1회 피하주사
골형성촉진제		**용량**	**투여방법**
부갑상선호르몬	Teriparatide Teriparatide acetate	20 μg 56.5 μg	1일 1회 피하주사 1주 1회 피하주사
PTHrP 유사체	Abaloparatide	80 μg	1일 1회 피하주사
Sclerostin 억제제	Romosozumab	210 mg	1개월 1회 피하주사(105 mg)을 다른 투여부위로 연속 2회
기타		**용량**	**투여방법**
활성형 비타민D	Calcitriol Alfacalcitriol	0.25 μg 0.5 μg	경구, 상태에 따라 횟수 차이

03 칼슘/비타민D 제제

칼슘/비타민D

Calcium/Vitamin D 제제

Citracal F	Calcium citrate	750mg elemental Ca 158mg	Cholecalciferol	400IU (10mcg)
Wondercal		850mg elemental Ca 178mg	Cholecalciferol	500IU
Dicamax	Calcium carbonate	1250mg elemental Ca 500mg	Cholecalciferol	1000IU
Dicamax D		250mg elemental Ca 100mg	Cholecalciferol	1000IU
Hardcal Chewable		1500mg elemental Ca 600mg	Cholecalciferol	400IU
Cicibon		500mg elemental Ca 200mg		

칼슘/비타민D

03 칼슘/비타민D 주의사항

칼슘

- **위장장애나 변비** 외에 심한 이상반응은 없음.
- **신장결석, 고칼슘뇨증** 환자에서는 투여를 줄이거나 중단.
- **신질환** 환자에서는 주의를 요함.
- 심혈관 질환과의 연관성에 대해서는 논란.

비타민D

- **활성형 비타민D**의 투여가 비활성형에 비해 골밀도 증가가 더 큼.
- 과다투여시 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증, 신장결석, 신석회화증 위험
- 오심, 위장장애, 신경근육증상, 갈증 등의 이상 반응

03 칼슘/비타민D 섭취 권고안

⦿ 50세 이상 남성과 폐경 여성에게 칼슘과 비타민D의 적절한 공급은 골다공증과 골다공증 골절의 예방과 치료를 위해 필수적임.

⦿ **칼슘: 1일 800~1000 mg 섭취 권장**

한국인의 1일 칼슘 섭취량은 권장량에 비해 부족하므로 음식으로 칼슘섭취를 증가시키는 것이 일차적으로 필요하며, **음식을 통한 섭취가 용이하지 않은 경우에는 보충제의 사용을 권장함**.

⦿ **비타민D: 1일 800 IU 섭취 권장**

비타민D 결핍이 의심될 경우에는 혈액 25(OH)D 농도 측정이 필요함.
골다공증 예방을 위해 혈액의 25(OH)D 농도는 **최소 20 ng/mL** 이상을 유지하도록 하며,
골다공증의 치료, 골다공증 골절 및 낙상의 예방을 위해 **30 ng/mL 이상**이 필요할 수도 있음.

03 High Dose Vitamin D?

- In postmenopausal women with 25(OH)D levels around 20 ng/mL at baseline, high-dose vitamin D increased calcium absorption by 1% with no effect on bone mineral density, physical function, or falls compared to low-dose vitamin D or placebo.
- In adults ≥70 years old, high-dose vitamin D promoted falls.
- Vitamin D increased risk and duration of upper respiratory infections in adults.
- Vitamin D had no effect on the risk of new colon adenomas.

➡ ⋆ 무분별한 사용은 오히려 해로울 수 있음 (낙상, 골절, 사망 위험 증가).
⋆ 심한 결핍이나 흡수장애가 동반된 경우 이로울 수 있음.
⋆ 경구 약제에 반응이 없거나 순응도가 낮은 경우 사용해볼 수 있음.

03 비경구 간헐적 고용량 비타민D 투여 권고안

⊙ 비경구 간헐적 고용량 비타민D는 비타민D 흡수장애가 있거나 경구투여가 적절하지 않을 경우에**만** 투여한다.

⊙ 간헐적 고용량 비타민D 투여시 혈청 25(OH)D 측정을 권하며, 골다공증 예방을 위해 혈중 25(OH)D 농도는 **20 ng/mL 이상**, 골다공증의 치료를 위해 **30 ng/mL 이상**이 적절하고, 50 ng/mL 이상은 필요하지 않고, 바람직하지 않다.

03 비타민D 검사 급여기준

가. 적응증

- 비타민D의 흡수장애를 유발할 수 있는 위장질환 및 흡수장애 질환
- 항경련제 또는 결핵약제 투여받는 환자
- 간부전, 간경변증, 만성 신장병, 악성종양, 구루병
- **이차성 골다공증의 원인 감별이 필요한 경우**
- **골다공증 진단 후 약물치료 시작 전 1회, 비타민 D 투여 3-6개월 후 약제 효과 판정을 위해 실시 시 1회 인정함을 원칙으로 하되, 이후 추적검사는 연 2회까지 인정**
- 체표면적 40% 이상 화상

나. 기타

- **비타민 D (D2, D3 및 total D)검사는 1종만 인정**
- 선별검사로 비타민-[정밀분광-질량분석]은 인정하지 아니함

04 경구용 Bisphosphonate

- 골밀도 증가: 최소 36개월까지, 요추>대퇴골
- 골절 위험 감소: 세가지 모두 척추골절위험 감소
  * Ibandronate: **비척추 및 대퇴골절** 위험 감소의 증거 없음.

제제	용량/용법	폐경후 골다공증		GIOP		남성 골다공증
		예방	치료	예방	치료	
Alendronate	5 mg/day	●	●		●	●
	10 mg/day		●		●	●
	70 mg/week (시럽제 가능)		●			●
	5 mg + calcitriol 0.5 μg/day (장용정 가능)		●		●	●
	70 mg + cholecalciferol 2800 IU/week		●			●
	70 mg + cholecalciferol 5600 IU/week		●			●
Risedronate	5 mg/day	●	●	●	●	
	35 mg/week (장용정 가능)	●	●			●
	Two 75 mg consecutively/month	●	●			
	150 mg/month	●	●			
	35 mg + cholecalciferol 5600 IU/week	●	●			●
	150 mg + cholecalciferol 30,000 IU/month	●	●			
Ibandronate	150 mg/month	●	●			
	150 mg + cholecalciferol 24,000 IU/month		●			

04 경구용 Bisphosphonate

투여방법

⦿ 공복에 200 mL 이상의 물과 함께 복용 후 30분 이상 공복 유지, 투약 후 1시간 가량 눕지 않도록 함. 씹거나 빨아먹으면 안됨.

⦿ 약물의 흡수를 방해하는 음식(유제품, 오렌지주스, 광천수, 보리차, 커피, 칼슘, 철분제, 제산제)
→ 투약 후 1시간 이상 지난 후 섭취

⦿ **시럽제**
- 복용 후 최소 30 mL 이상의 물을 복용해야 함.

⦿ **장용정(enteric coating tablet)**
- EDTA를 첨가하여 식사에 포함된 칼슘에 의해 흡수를 방해 받지 않으면서 알칼리 상태인 장에서 서서히 분해되는 제형
- 식사와 관계없이 식후에도 복용 가능.
- 일반적인 복용 수칙은 준수해야 함.

04 경구용 Bisphosphonate

이상반응

⦿ **위장장애(삼킴곤란, 구역), 식도염, 위궤양**
- 복용법을 지키는지 확인
- 약제 종류 및 투약 경로 변경, 투약 일시 중단 후 증상 호전시 재투약 고려
- 오래 지속되면 내시경검사를 시행하여 원인 치료 후 재투약 여부 결정

⦿ **독감유사증상(두통, 근육통)**
- 처음 투약하거나 과량 복용, 혹은 정주용 제제 사용시 발생
- 특별한 치료없이 수일내 호전되며, 반복 투여시 빈도 감소
- 치료/예방적으로 아세트아미노펜, 항히스타민제, 스테로이드제 등 투여

⦿ **저칼슘혈증**
- 부갑상선기능저하증, 비타민D 혹은 칼슘섭취량이 부족한 환자, 신장질환자에서 정주제 투여 후 발생할 수 있음.

⦿ **금기증**
- 식도협착, 중증 신부전, 저칼슘혈증, 골연화증

04 IV Bisphosphonate

- 환자가 투약방법에 신경 쓸 필요가 없음.
- 경구제제에 비해 위장장애가 적고 생물학적 효능을 높일 수 있음.

제제	폐경후 골다공증		GIOP		남성 골다공증	투여방법
	예방	치료	예방	치료		
Ibandronate		●				3 mg / 3 months 15-30초간 정맥주사
Pamidronate		●				30 mg / 3 months 생리식염수 250-500 mL에 혼합하여 1-4시간 정맥주사
Zoledronate	●	●	●	●	●	5 mg / 1 year 15분 이상 정맥주사

04 IV Bisphosphonate

⊙ 투여방법
- 근육주사해서는 안됨.
- 정맥주사 시에도 혈액내 칼슘과 복합체를 형성해 신기능장애를 일으킬 수 있으므로 천천히 투여해야 함.
- 0.45% 혹은 0.9% 생리식염수 또는 5% 포도당 수액에 혼합하며, 하트만 수액 (Ringer's lactate solution)은 결정체를 형성해 신기능 장애를 일으킬 수 있으므로 혼합해서는 안됨.

⊙ 이상반응
- 독감유사증상, 저칼슘혈증, 신기능 장애 (주사제>경구제)

⊙ 금기증
- 중증 신부전, 저칼슘혈증, 골연화증, 임신, 수유

04 Bisphosphonate

장기간 사용시 주의사항

약제 관련 턱뼈 괴사(Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ)

⊙ **정의**

- 현재 또는 과거에 골흡수억제제나 혈관신생억제제를 사용
- 턱뼈가 노출되거나 구강내/외 누공이 8주 이상 지속
- 턱뼈에 방사선치료병력이 없는 경우

⊙ **유병률:** 국외 0.001~0.01%, 국내 0.04%, 종양환자에서 ~1.7%

⊙ **발생률:** **경구/주사 BP 치료 환자에서** 1.04~69명/0~90명 (100,000환자-년 당), 약제 치료기간에 따라 증가

⊙ **국소적 위험요인:** 구강내 수술, 국소해부학적 요인, 돌출된 골표면에 지속적인 자극, 동반 구강 질환, 틀니

⊙ **전신적 위험요인:** 골흡수억제제/혈관신생억제제의 투약 및 사용기간, 스테로이드제 사용, 고령, 당뇨병, 흡연, 유전인자

04 Bisphosphonate

장기간 사용시 주의사항

약제 관련 턱뼈 괴사(Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ)

⊙ **예방**

- 골다공증 치료 시 설명, 구강위생상태 건강하게 유지, 치과 정기검진
- 스케일링, 신경치료 등 일반적인 치료는 그대로 받도록 함.

⊙ **골절위험도에 따른 접근**

- **골절위험도 ↓ & 턱뼈괴사 위험↑** → 골다공증 치료제 중단.
- **골절위험도 ↑ & 턱뼈괴사 위험↑ (침습적 치과치료 등)**
  → 비스포스포네이트나 denosumab의 중단 고려
  → 중단기간 동안 금기가 아니면 PTH제제 투약 고려
  → 골치유가 완성되는 1-2개월 후 기존 약제 재투여
- **골절위험도 ↑ & 턱뼈괴사 위험 ↓** → 골다공증 치료 유지

⊙ 암치료 시 bisphosphonate나 denosumab을 사용하는 환자는
반드시 금연하고 투약 전 치과검진과 필요한 침습적인 치과 치료를 가급적 완료.

04 Bisphosphonate

장기간 사용시 주의사항

약제 관련 턱뼈 괴사(Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ)

⊙ 치과적 치료 (치료목표: 통증을 없애고 감염을 조절하는 것)

- **Stage 1**: 무증상 상태에서 뼈만 노출된 경우. 구강위생을 향상, 적극적인 치주염 치료와 국소적 항생제 가글 사용
- **Stage 2**: 통증, 주변 연부조직에 염증이나 감염이 동반된 경우. 보존적 처치와 항생제 투여 및 외과적 접근 시도.
- **Stage 3**: 2단계에 병적 골절, 누공, 하악골 경계나 상악동까지 골흡수 진행 중 1개 이상의 요소가 더해진 경우. 외과적 접근이 필수적이며, 선택적으로 턱뼈 절제를 시행할 수 있음.

⊙ 내과적 관리 및 치료방법

- 전신적인 요소 파악 및 적극적인 관리 (당뇨병, 비만 등)
- 금주, 금연
- 위험약물(항암제, 스테로이드제 등) 최소 사용
- Bisphosphonate 투약 중단
- 적절한 칼슘과 비타민D 투약
- 골절에 대한 고위험군의 경우 개별적인 상태에 따라 대체약제 고려 가능 (SERM, PTH)

04 Bisphosphonate

장기간 사용시 주의사항

비전형 대퇴골절(Atypical femur fracture)

- 드물게 발생, 장기간의 비스포스포네이트 투여와 **연관성**이 있는 것으로 보이나 **인과관계는 명확하지 않음**. 비스포스포네이트가 일반 골다공증성 골절의 예방에 크게 기여하므로 **투약을 주저할 필요는 없을 것임.**
- 장기 투여 환자에서 **대퇴부, 서혜부 통증, 단순 X-선에서 비후된 피질골이나 골막 반응**이 있는 경우 의뢰.
- 비전형 골절이 의심되면 골주사 검사, MRI 등 검사를 통하여 확진을 요함.

- **경증일 때에는 즉시 투여를 중단**하고 목발 보행으로 **체중 부하를 줄이고 칼슘과 비타민 D(1000-2000 IU)를 충분히 복용**시키며 경제적으로 여유가 된다면 **PTH 제제**의 투약을 권장함.
- 다년간 복용 경력이 있고 양쪽 대퇴골에 병변이 있으며 통증이 동반되는 경우 **예방적으로 금속정 삽입**이 권장되며, 특히 **전자하부 외측 피질골 수평 골절선**이 뚜렷이 관찰되는 경우 대부분 완전 골절로 진행되므로 **예방적 금속정 내고정술**을 시행하는 것이 바람직함.

04 Bisphosphonate

장기간 사용시 주의사항

신독성

- 신기능에 영향을 줄 수 있으므로 크레아티닌청소율 **30-35 mL/min 이하**인 **중증 신부전 환자에서는 투여하지 않음.**
- **신독성의 위험요인**: 고용량의 bisphosphonate 투여, 짧은 주사시간, 짧은 투약간격

식도염

- 식도점막 자극과 미란 발생 가능성이 있으므로 식도염 병력이 있는 환자에서 주의를 요함.

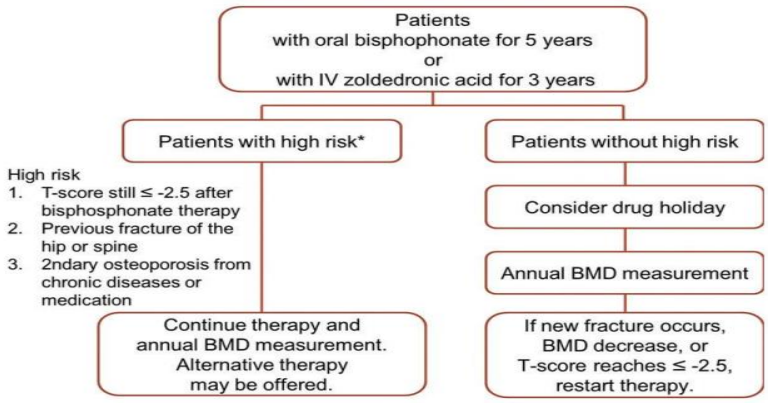
식도암

- 식도암 발생과의 명확한 인과관계가 밝혀지지 않음.

04 Bisphosphonate

약물 휴지기(Drug Holiday)

- Bisphosphonate는 중단 후 잔여효과가 있어 골절예방효과는 유지시키면서 부작용의 위험성을 감소시킬 수 있음
  ➡ 일시적인 치료 연장의 개념, 각 개인에 맞게 개별화가 필요함



05 여성호르몬치료

- 폐경 후 에스트로겐 결핍으로 인해 발생할 수 있는 증상 및 질환을 예방하고 치료 목적으로 시행
  - 에스트로겐 단독요법(Estrogen Therapy, ET)
    : 자궁이 없는 여성
  - 에스트로겐-프로게스토겐 병합요법
    (Estrogen-Progestogen Therapy, EPT)
    : 자궁이 있는 여성

[여성호르몬요법에 사용되는 에스트로겐과 표준용량]

투여방법	제제	1일 표준용량
경구제	Conjugated equine estrogen	0.625 mg
	Estradiol valerate	2 mg
	Estradiol hemihydrate	2 mg
경피제		
패치	Estradiol	50 ug
겔	Estradiol	1.5 mg

* 표준용량의 1/2 ~ 1/4에 해당되는 저용량요법도 널리 사용됨.

05 여성호르몬치료

골격계 효과

- **요추와 대퇴골 골밀도 증가**
  - 첫 1년에 대부분 상승
  - 노인 여성, 낮은 골밀도 여성, 여성호르몬치료의 과거력이 없는 여성에서 더욱 증가
- **골표지자의 유의한 감소**: 치료 6개월 이내에 현저했음.
- **골절감소**
  - 메타분석 - 척추골절의 유의한 감소
  - WHI 연구 - 척추와 대퇴골절 모두 감소

비골격계 효과

	증가	영향 없음	감소
EPT	**유방암 뇌졸중 정맥혈전색전증**	관상동맥질환 (↑↓) 자궁내막암 사망	골절 대장직장암
ET	**치매 뇌졸중**	관상동맥질환 (↓) 유방암 (↓) 정맥혈전색전증 (↑) 치매 (↑) 대장직장암 사망	골절

05 여성호르몬치료

주의사항

⊙ 이상반응

- 에스트로겐 효과
  : 구역, 부종, 체중증가, 유방통, 편두통, 담즙저류, 담석증, 자궁경부 분비물 증가, 하지 경련
- 프로게스테론 효과
  : 피로감, 여드름, 지루성 피부염, 식욕 및 체중증가, 유방통, 성욕감퇴, 불쾌감, HDL-C 감소
- EPT → 비정기적인 질출혈

⊙ 금기증

- **진단이 불분명한 질 출혈**
- **혈전색전증**
- **급성 담낭질환, 급성 간질환**
- **유방암과 자궁내막암 등 에스트로겐 의존성 암**

05 여성호르몬치료

요약

1. 적응증
   - 폐경기증후군 증상완화와 골밀도 **T값** ≤-1.0인 경우 골다공증의 **예방 및 치료** 목적으로 투여시 인정.
   - ★ **골다공증 예방 및 치료가 필요한 초기 폐경 여성에서 일차치료제로 고려**
2. **재평가기간**: **매 12개월마다 재평가**를 실시하여 지속여부 결정
3. **투여기간:** 제한할 필요는 없음. 60세 이전이거나 폐경된지 10년 이내의 여성에서 다양한 이점.
   60세 이후나 폐경 후 10년 이상 지난 여성은 치료에 따른 득과 실을 고려하여 치료 결정.

★ **60세 이상 여성에서 골다공증 골절의 예방만을 위해 표준용량 여성호르몬치료는 권장되지 않음.**

★ **골절 위험이 높은 폐경 후 여성에서는 다른 약물치료 고려**

06 선택적 에스트로겐 수용체 조절제
Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM

⦿ 에스트로겐 수용체에 결합해 조직에 따라 에스트로겐 작용제 혹은 길항제로 작용

[SERM의 분류]

Triphenylethylenes	Benzothiophenes	Naphthalenes	Benzopyranes	Indoles
Clomiphene Tamoxifen Toremifene Ospemifene	Raloxifene Arzoxifene	Lasofoxifene	Levormeloxifene	Bazedoxidene

선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)

06 Raloxifene

⦿ 뼈에서는 에스트로겐 유사작용으로 뼈의 질을 개선해 뼈의 강도를 증가시켜 골절감소 효과를 보임

⦿ 자궁내막과 유방에서는 에스트로겐 길항작용으로 침윤성 유방암의 발생 위험은 감소시키고, 자궁내막증과 자궁내막암의 발생 위험은 증가시키지 않음.

⦿ **혈중 콜레스테롤 호전**

⦿ 심혈관질환 고위험 여성에서 심뇌혈관 질환 발생위험 감소 보고.

⦿ 치명적 뇌졸중과 혈전색전증이 증가하였다는 보고 - 국내에는 없음.

06 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)

Raloxifene

⦿ 이상반응

- **안면홍조**: 1/4에서 치료후 수개월간 나타나나 증상이 경미한 편으로 순응도에 영향은 없음
  → 폐경 초기 이후 사용 권장
- **다리통증**

⦿ 금기증

- **정맥혈전증**의 병력
- 장기간 절대 안정이 필요한 경우
- 수술 전후
  → 수술 등 장기간 부동 상태가 예상되는 경우 최소 3일 전 중단하며 보행이 가능할 때까지 투약하지 않음.

06 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)

Bazedoxifene

⦿ 골격계 효과

- 요추 및 대퇴 골밀도 증가
- 새로운 척추골절 발생 감소
- *고위험군에서 비척추골절 위험 감소*

⦿ 비골격계 효과

- 자궁내막 두께에 영향이 없음.
- 경증-중등도 신부전에서 용량조절이 필요하지 않음(중증시 주의).
- 뇌졸중 발생이 위약군보다 적었음.
- 콜레스테롤 개선 효과

⦿ 이상반응

- 안면홍조, 다리경련 등

선택적 에스트로겐 수용체 조절제(Selective Estrogen Receptor Modulator, SERM)

06 요약

★ 척추 골밀도 증가 및 골절 예방에 효과 (<< BP, Denosumab)

★ 유방암의 발생 위험이 높거나 유방암 발생에 대해 불안감이 있는 폐경 후 여성에서 골다공증의 예방과 치료에 도움

★ **혈중 콜레스테롤 개선 효과**

★ **신장기능장애에 대해 주의가 덜함** (< BP)

★ **안면홍조의 부작용 → 폐경 초기 지난 후 사용 고려**

★ **다리 통증, 정맥혈전증 위험 →** 수술 등 장기 부동 상태가 예상되는 경우 최소 3일 전 중단하며 보행이 가능할 때까지 투약하지 않음.

07 조직선택적 에스트로겐 복합제 Tissue Selective Estrogen Complex, TSEC

⦿ Ideal SERM

E-agonistic effect	E-antagonistic effect
Bone, Cardiovascular system	Endometrium, Breast tissue

⦿ TSEC

: new therapeutic drug in absence of progestin, for managing postmenopausal osteoporosis and menopausal symptoms

Conjugated estrogens + Bazedoxifene

DUAVIVE™ CONJUGATED ESTROGENS/ BAZEDOXIFENE 0.45 MG/20 MG TABLETS

★ 프로게스테론 대신 유방과 자궁내막에 대한 중립적/길항적 역할을 가진 SERM을 사용하여 프로게스테론의 부작용 없이 에스트로겐 단독요법과 유사한 효과.

07 조직선택적 에스트로겐 복합제
Tissue Selective Estrogen Complex, TSEC

SMART

Selective estrogens Menopause And Response to Therapy

- 요추 및 대퇴골밀도의 유의한 증가, 골표지자(OC, CTX)의 유의한 감소
- 호르몬 요법과 비교하여 유방통과 유방압통의 발생이 적었음.
- 위약군에 비해 유방밀도는 유의한 차이가 없었음.
- 유방암 발생률의 증가를 보이지 않음.
- 자궁내막증식증의 발생률이 증가하지 않음.
- 질 위축 환자에서 위약군 대비 표피층과 중간층 세포 비율이 증가하고 부기저세포는 감소하였으며 질의 pH를 낮추고 증상이 완화됨.
- LDL 콜레스테롤 감소, HDL 콜레스테롤 증가, 중성지방은 증가함.
- 심혈관질환과 정맥혈전증의 합병증은 증가하지 않음.

08 선택적 조직 에스트로겐 활성 조절제
Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator, STEAR

- 19-nortestosterone 유도체인 **tibolone**
- 조직선택성(tissue selectivity)을 나타내 유방과 자궁내막조직은 자극하지 않으면서 폐경 증상을 완화하고 폐경 후 골소실을 예방함.
- 에스트로겐, 프로게스테론, 안드로겐의 효능이 있으며 조직 선택적으로 작용하여 안면홍조, 수면장애, 야간발한 등 폐경증상 완화에 효과적.
- 10년 추적결과 골밀도를 증가시키며 3년 연구에서 척추 및 비척추골절의 위험을 감소시킴.
- 뇌졸중의 발생 증가 등을 고려하여 약제의 전반적인 득실을 평가해야 함.

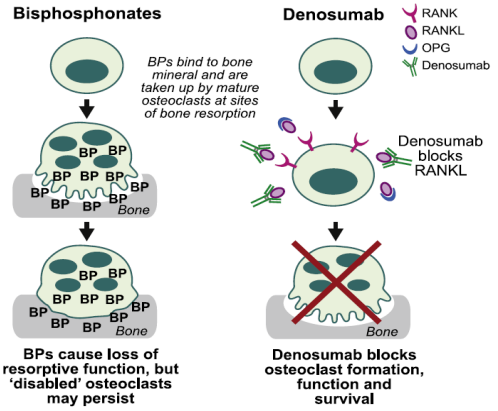
09 Denosumab

- **RANKL**(Receptor **A**ctivator of **N**uclear factor **K**appa-B **L**igand)에 대한 사람 단세포 항체로서 RANKL의 작용을 억제함.
  (* RANKL: 파골전구세포에서 발현되는 RANK와 결합하여 파골세포의 생성, 활성화 및 생존을 증가시킴.)
  → 파골세포의 기능을 억제하여 골흡수를 감소시킴.
- 폐경 후 골다공증 여성에서 3년간 치료 후 새로운 **척추, 대퇴골, 비척추 골절**이 68%, 40%, 20% 감소함 (FREEDOM study).
- 척추 및 대퇴 골밀도 증가
- **약제 중단시** 12개월 내 골밀도가 급격히 감소하고 골표지자가 상승하여 **효과가 지속되지 않음.**

09 Denosumab 작용기전

◆ **Denosumab**
- Fully human IgG2 monoclonal antibody to the receptor activator of nuclear factor-kB ligand (RANKL)
- High-affinity and highly specific targeting RANKL
- Inhibition of osteoclast formation, function, and survival

◆ **Properties of a monoclonal antibody to inhibit RANKL**
- Not incorporated into bone
- Fast action, reversible effect
- No dose adjustment required for patients with renal impairment



J Bone Miner Res 2004;19:1059; J Bone Miner Res 2009;24:182

09

Denosumab

Pharmacokinetic & Pharmacodynamic Properties

- Large molecular weight → not metabolized or cleared by liver or kidney
  (Clearance of denosumab likely involves IgG clearance processes as well as clearance via specific binding and complex formation with RANKL.)
- Bone turnover markers reduction within 3 days and sustained for up to 6 months
- Median time to maximum denosumab concentration (T_{max}): 10 days
- Mean half-life is 25.4 days (SD 8.5 days)
- Serum concentrations declined over 4-5 months
  → 6개월 간격으로 60 mg 피하주사(상지, 허벅지, 복부)

09

Denosumab

신기능 저하자에서 사용

Not nephrotoxic; No renal clearance

Treatment efficacy and tolerability did not differ by CKD class

Dose adjustment for renal impairment is not necessary

- Contraindicated in patients with hypocalcemia
- Pre-existing hypocalcemia must be corrected prior to initiation.
- Adequately supplement with calcium and vitamin D in all patients

- CKD stage 4,5 환자에서 투여 시 저칼슘혈증 예방을 위해 1-2주간 활성형 비타민D를 함께 투여하며 투여 1-2주 내에 혈중 칼슘을 모니터링함.

09 Denosumab 요약

- 강력한 골흡수억제제로 뼈에 부착하지 않고 파골세포의 형성, 작용, 생존을 저해함.
- 피질골의 골량 증가효과가 우수함
- 10년간 지속적인 골밀도의 상승 및 척추와 비척추 골절 예방 효과를 보임 (>> BP, SERM)
- 장기 사용 부작용(턱뼈괴사, 비전형대퇴골절) 발생이 BP보다 낮음.
- 가역적인 약제로 약물 휴지기를 두지 않음.
- 중단 후 골흡수 리바운드 현상으로 골량의 급격한 감소와 척추골절 증가 가능성이 있어 주의
- 높은 약물 순응도
- 신기능 저하시 용량조절을 요하지 않음
- 저칼슘혈증에 대한 주의가 필요하며, 투여 전 칼슘 및 비타민D 교정이 필요함.

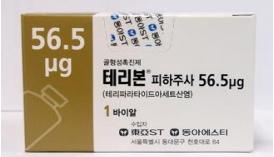
10 Parathyroid hormone, Teriparatide

- 골흡수억제제보다 **월등한 골량(특히, 척추) 증가 효과**
- **적응증**: 골흡수억제제 치료 중에 골절이 발생하거나 골량이 지속적으로 감소, 치료에도 불구하고 골다공증이 지속되는 경우
- PTH(1-34) (Teriparatide) - 국내 승인
- **효능**
  - 척추 골절이 있는 폐경후 여성에서 요추와 대퇴골경부 골밀도 증가
  - 척추 및 비척추골절, 다발성 골절 위험 감소
  - 남성 골다공증 환자에서 요추 및 대퇴골 골밀도 증가
  - 글루코코르티코이드 유발 골다공증에서 골흡수억제제보다 우월한 골량 증가 및 골절 위험 감소 효과
  - 원위요골골절이 있는 골다공증 여성에서 골절 치유기간 단축
  - 장기간 비스포스포네이트 사용에 의한 비전형 대퇴골 골절의 치유에 효과적

10 Parathyroid hormone, Teriparatide

- **투여방법 및 기간**

포스테오: 매일 20 μg 피하주사



테리본: 주 1회 56.5 μg 피하주사

- **효과의 지속성**
  치료 후 골흡수억제제를 투여하지 않을 경우 골량이 감소함.
  중단 후 6개월 내 골흡수억제제 치료를 시작하는 것이 좋음.
- **재투여** 효과는 확실하지 않음. 골밀도 증가폭이 처음 치료보다는 적을 수 있음.
- 매우 고가로 고위험군에서 비용 효과적인 약제

10 Parathyroid hormone, Teriparatide 주의사항

- **부작용**
  오심, 두통, 경미한 다리경련, 고칼슘혈증
- **금기**
  파제트씨병
  알칼리인산분해효소가 증가했으나 원인이 명확하지 않은 환자
  소아
  뼈에 방사선 치료를 받은 환자
  골육종의 발생 위험이 높은 환자, 골전이암, 골의 악성종양
  골다공증 외의 대사성 골질환
  고칼슘혈증
  중증 신부전
  임신 또는 수유 시
  * 요로결석이 있거나 digitalis 복용 중인 경우 주의

11 Sclerostin Inhibitor

- Sclerostin: osteocyte에서 생성되고 bone formation을 억제함.
- Sclerostin inhibitor: monoclonal anti-sclerostin antibody로서, sclerostin을 억제하여 조골세포 기능 및 골량을 개선시키고, 파골세포의 활동을 감소시켜 골흡수를 억제하며, 골절을 감소시킴.

- **투여대상:** Bisphosphonate 효과가 없거나 사용할 수 있는 환자로 다음의 조건을 모두 만족
  1) 65세 이상의 폐경 후 여성
  2) 중심골 DXA 측정 골밀도 T-값 ≤-2.5
  3) 골다공증 골절이 2개 이상 발생
- **투여기간:** 1개월 간격으로 **총 12회까지만** 인정
- **주의:** 1년 이내에 심근경색 및 뇌졸중이 있었던 경우 시작하지 않음.
  12개월 사용 후 골흡수억제제 사용

연구	연차	치료군	대조군	유의한 상대적 골절감소 효과(%)		
				척추	비척추	대퇴골
FRAME 연장 연구	1년	Romo	위약	73	NS	NS
	2년	Dmab	Dmab	75	NS	NS
	3년	Dmab	Dmab	66	21	NS
ARCH	1년	Romo	ALN	37	NS	NS
	2년	ALN	ALN	48	19	38

12 약제 선택

	AACE (2020)		Endo. Soc. (2020)	
	criteria	treatment	criteria	treatment
very high risk	• recent fx (<12 m) • fractures while on therapy • T-score <-3.0 • high risk for fall • fx while on drug causing skeletal harm • FRAX>4.5% (hip) or >30% (MOF)	initial • teriparatide • romosozumab • abaloparatide • denosumab • zoledronate alternate • alendronate • risedronate	• severe osteoporosis • severe or multiple VF	• teriparatide • romosozumab • Abaloparatide
high risk	• T-score <-2.5 • spine, hip fractures (>12 months) • FRAX ≥3%, ≥20%	initial • alendronate • risedronate • zoledronate • denosumab alternate • ibandronated • raloxifene	• T-score<-2.5 • spine, hip fractures • FRAX ≥3%, ≥20%	• BPs • denosumab

12 약제 선택

Bisphosphonate (BP) Only? First?

↓

Long-term safety of BP?

인구고령화, 골다공증은 장기간에 걸쳐 평생 관리해야하는 질환

↓

개인 특성을 고려한 Individualized therapy	위험도, 동반 증상을 고려한 Sequential therapy

12 약제 선택

- 골절 위험, 골절 병력
- 나이
- 동반 증상 및 질환
- 보험 여부
- 약제별 특성
  - 부작용 (BP 장기 사용시 부작용 - 턱뼈괴사, 비정형골절)
  - 약제 중단 시 급격한 골소실
  - 부갑상선호르몬은 총 24개월까지 사용 가능

12 약제 선택

폐경 직후 여성

- 폐경 증상을 동반하는 경우가 60% → 동반 폐경 증상 관리가 중요함
- 골다공증으로 진단되더라도 실제 골절 발생도는 낮음
- 폐경 직후 여성에서 여성호르몬 치료는 여러 부가적인 효과를 보이며 약값이 저렴한 편임.

↓

- 폐경 직후 골절의 병력이 없는 골다공증 환자에서 여성호르몬 치료를 우선 고려해볼 수 있음.
- 골절 위험이 높은 환자에서는 다른 치료제를 고려해야 하며 여성호르몬치료와 병용은 보험이 안됨.
- 골절 위험이 높으면서 안면홍조가 동반된 경우 TSEC을 고려할 수 있으나 골절 예방효과는 불분명.

12 약제 선택

SERM의 사용

- **척추 골절의 위험을 감소**시키나, 비척추골절의 경우 고위험군에서만 유의한 감소.
- Raloxifene은 유방암 감소 효과
- Bazedoxifene은 자궁내막암을 줄이는 효과가 있어 CE와 복합하여 (TSEC) 프로게스테론 대신 자궁내막보호를 위해 쓰이기도 함.

↓

- **폐경 증상이 소실**되고, **요추 골다공증**을 보이는 여성에서 사용 고려.
- **유방암이 우려**되는 환자에서 사용 고려
- 비스포스포네이트 치료 중단 시 골밀도 유지 효과를 위해 사용 가능
- 골감소증에서 척추골절 예방 효과를 보이나 보험급여 대상이 아님.

12 약제 선택

BP 사용 및 휴약

- 폐경 직후 골절 위험이 낮은 여성에서 사용 자제
- 폐경 후 10년이 넘고 골감소증을 보이며 골절의 위험인자가 있는 경우 3-5년 BP 사용 후 골밀도 결과에 따라 휴약기를 고려
- 폐경 후 10년이 넘고 중등도의 골절위험(골다공증)이 있는 경우 5-10년 BP 사용 후 골밀도 결과가 호전되면 3-5년간 휴약기 고려
- 골절 위험이 높은 경우(이미 골절병력이 있는 환자)에서 BP 10년 사용 후 1-2년간 휴약기를 고려

- 약제에 따라 골침착도가 다르므로 휴약기간을 조절 (Alendrodate < Risedronate)
- 휴약기간 동안 Alendronate의 경우 1-2년 마다, Risedronate의 경우 1년 마다, Zoledronate의 경우 2-3년 마다 위험도를 측정하고 재치료여부를 결정함.
- 골밀도가 6%이상 감소하는 경우 BP 재치료나 다른 약제로 재치료 시작.

12 약제 선택

Denosumab 및 PTH 사용

◉ Denosumab

- **경구 BP 사용 및 주사 BP로의 변경에도 골밀도가 증가하지 않는 경우**
- **최근 골절의 발생**
- **신장 기능 저하**

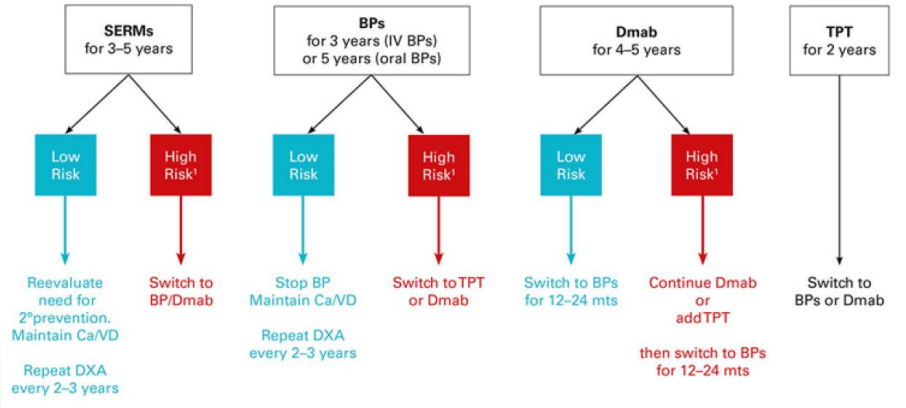
◉ Teriparatide

- **골흡수억제제에 non-responder**
- **최근 골절의 발생**
- **추가적인 골절 위험 요인**

12 치료 반응과 약제 변경 대책

- 치료 실패군
- 치료 목표에 불충분한 반응군
- 투약 방법이나 약제 기전이 다른 것으로 변경을 원칙

12 Sequential Therapy



High risk defined as
(a) hip, spine or multiple **fractures** before or during therapy;
(b) **femoral neck T-score <-2.5** SD if age <65 years, <-2.0 SD if age >65 years and/or frequent falls;
(c) **continuing hormone ablative therapy** (e.g., aromatase inhibition, androgen deprivation therapy);
(d) **secondary osteoporosis, continuing glucocorticoid therapy**

13 기타

이차성 골다공증

- 남성 골다공증 50-60%, 폐경전 및 이행기 여성 골다공증 40-60%, 폐경여성 골다공증 20-30% 차지
- 흔한 원인: (남성) 성선기능저하증, 글루코코르티코이드 투여, 고칼슘뇨증, 과도한 음주
  (폐경전여성) 무월경, 글루코코르티코이드 투여
- 기본검사: **CBC, 간기능, 총칼슘, 인, 충단백질, 알부민, ALP, Creatinine, 전해질, TFT**
  24시간 소변 칼슘, 나트륨, 사구체여과율, 혈청25(OH)D
  LH, FSH, testosterone, estrogen
- 추가검사: PTH
  24시간 소변 유리 코티솔 또는 야간 덱사메타손 억제 검사
  혈청 및 소변 단백전기영동 검사
  프로락틴 골생검

13 기타

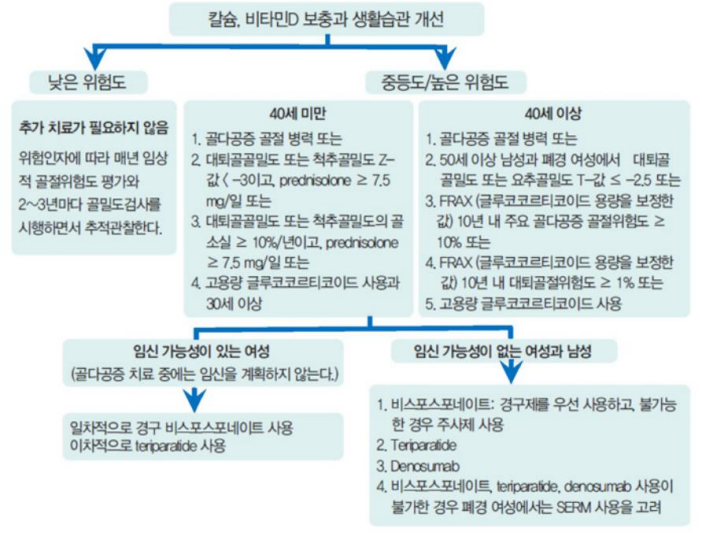
만성콩팥병과 골다공증

신성 골이영양증(renal osteodystrophy)
→ 2006년, **만성콩팥병-무기질골질환(chronic kidney disease-mineral bone disorder, CKD-MBD)**
CKD 환자에서 골절은 일반 환자에 비해 2-17배 높은 빈도
CKD stage 3a (eGFR ≥45 mL/min)까지는 통상적 골다공증 진단과 치료
CKD stage 3b (eGFR <45)부터는 CKD-MBD를 골다공증에 우선하여 관리
이차성 부갑상선항진증: cortical porosity이 커지고 피질뼈두께 얇아짐

- Bisphosphonate: eGFR<30 mL/min에서 과도하게 파골세포에 축적 → 골재형성 억제하여 저교체골질환 악화
- Denosumab: RES에서 대사, eGFR에 관계없이 사용 가능하나 CKD 진행하면 심한 저칼슘혈증 초래
  → eGFR ≥ 20 mL/min 에서 사용
- Teriparatide: 고칼슘혈증, 고요산혈증 부작용 빈도가 높음. 저교체골질환에서 사용
- Romosozumab: 혈관석회화 진행으로 심혈관계 위험도가 증가? CKD 환자에서 많은 연구가 필요

기타

13 글루코코르티코이드 유발 골다공증



기타

13 유방암에서 아로마타제 억제제 사용과 관련된 골다공증

- 안드로겐으로부터 에스트로겐을 합성하는데 필수 효소인 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제: letrozole, anastrozole, exemestane
- 골밀도가 감소하고 골절의 발생위험이 증가, 5년 동안 20%에서 골절을 경험.
- T-값 <-2.0일때 치료 시작 권고
  T-값 ≥-2.0 이라도 임상적 위험인자들이 있다면 치료를 권고, 아로마타제 억제제 종료시까지 치료 지속
- 대규모 RCT 결과가 있는 약제: zoledronate (6개월 간격으로 4 mg 투여), denosumab

Take Home Message

- 골다공증 약제의 선택, 치료기간, 변경 및 휴약은 환자의 상태와 골절 위험도에 따라 개별화하여 결정
- 순차치료, 특수상황의 고려
- 여성호르몬: 폐경 후 10년 이내의 폐경 증상을 동반한 경우
- SERM: 60세 이상, 중등도 이상의 골절 위험 혹은 요추 골다공증, BP 투여가 힘든 경우, 신기능 장애, 유방암 위험이 높은 경우
- Bisphosphonate: 60세 이상 중등도 이상의 골절 위험을 가진 경우
- Denosumab: 60세 이상, 중등도 이상의 골절 위험 가진 경우, BP 투여가 힘들거나 반응이 없는 경우, 신기능 저하
- Teriparatide, Romosozumab: 골절의 위험이 높은 경우

감사합니다

일차의료 인지기능 저하 접근과 치료

김치경 (고대구로병원 신경과)

약력(Profile)

1999 .03 .01 ~ 2005 .02 .28 : 서울대학교 의과대학 의학과 의학사
2009 .03 .01 ~ 2013 .02 .28 : 서울대학교 의과대학 뇌신경과학 석사
2013 .03 .01 ~ 2016 .02 .28 : 서울대학교 의과대학 뇌신경과학 박사

경력
2005 .03 .01 ~ 2006 .02 .28 : 서울대학교병원 인턴
2006 .03 .01 ~ 2010 .02 .28 : 서울대학교병원 신경과 레지던트
2010 .04 .19 ~ 2013 .04 .18 : 보건복지부 중앙정신보건사업단 공중보건의
2013 .05 .01 ~ 2015 .04 .30 : 서울대학교병원 신경과 임상강사
2015 .05 .01 ~ 2016 .02 .29 : 서울대학교병원 의생명연구원 연구강사
2015 .08 .01 ~ 2016 .02 .28 : Research Fellow, Calgary Stroke Program, University of Calgary (캐나다)
2016 .03 .01 ~ 2018 .08 .31 : 고려대학교 구로병원 신경과 임상조교수
2018 .09 .01 ~ 2020 .02 .29 : 고려대학교 의과대학 (고려대학교 구로병원) 신경과 조교수
2020 .03 .01 ~ : 고려대학교 의과대학 (고려대학교 구로병원) 신경과 부교수

고대의료원 구로병원 가정의학과

KU MEDICINE KOREA UNIVERSITY MEDICINE

2021 연수강좌

일차의료 인지기능 저하 접근과 치료

김치경
고대구로병원 신경과

오랜만에 TV 에 나온 연예인

이름이 떠오르지 않는다!

냉장고 문을 열었는데

뭘 가지러 왔는지 생각이 안난다!

기억력저하

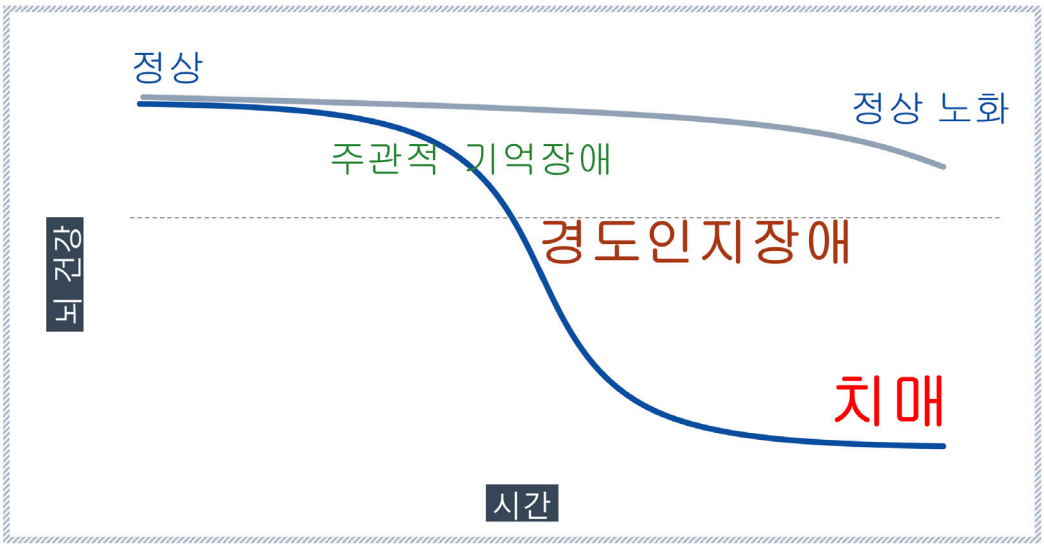
방향감각 저하

언어장애

성격변화, 우울

가족을 몰라보거나 소변 실수

서서히 진행



정의

	인지장애 호소	객관적 인지장애	일상생활 능력장애
치매	+	+	+
경도인지장애	+	+	-
주관적기억장애	+	-	-

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS
natureresearch

OPEN

A genomic predictor of lifespan in vertebrates

Benjamin Mayne[1*], Oliver Berry[1], Campbell Davies[2], Jessica Farley[2] & Simon Jarman[1,3]

Biological ageing and its mechanistic underpinnings are of immense biomedical and ecological significance. Ageing involves the decline of diverse biological functions and places a limit on a species' maximum lifespan. Ageing is associated with epigenetic changes involving DNA methylation. Furthermore, an analysis of mammals showed that the density of CpG sites in gene promoters, which are targets for DNA methylation, is correlated with lifespan. Using 252 whole genomes and databases of animal age and promotor sequences, we show a pattern across vertebrates. We also derive a predictive lifespan clock based on CpG density in a selected set of promoters. The lifespan clock accurately predicts maximum lifespan in vertebrates ($R^2 = 0.76$) from the density of CpG sites within only 42 selected promoters. Our lifespan clock provides a wholly new method for accurately estimating lifespan using genome sequences alone and enables estimation of this challenging parameter for both poorly understood and extinct species.

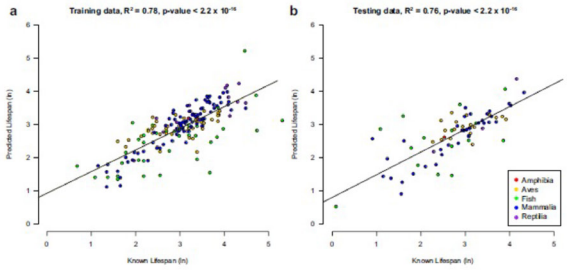
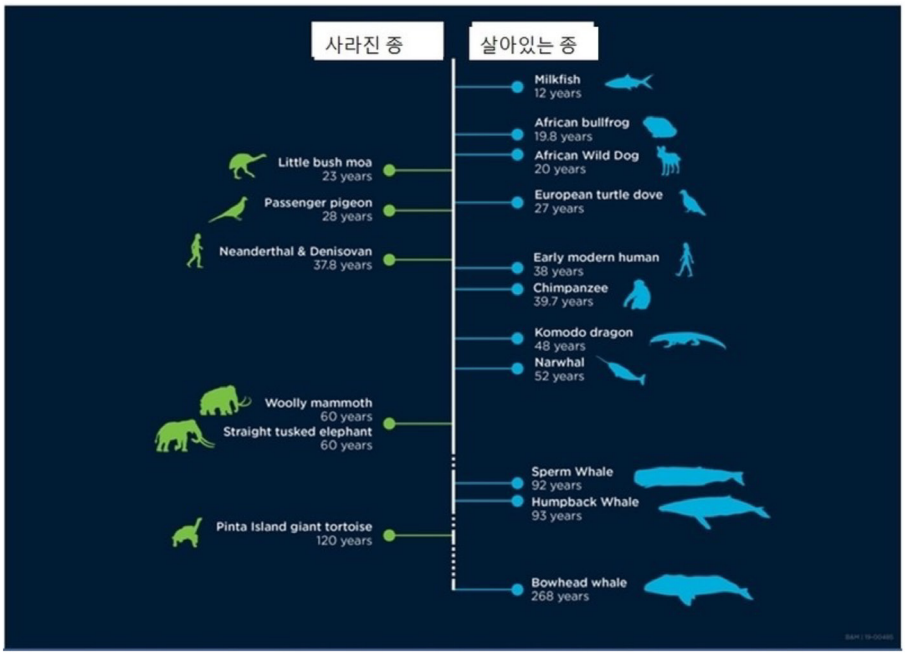
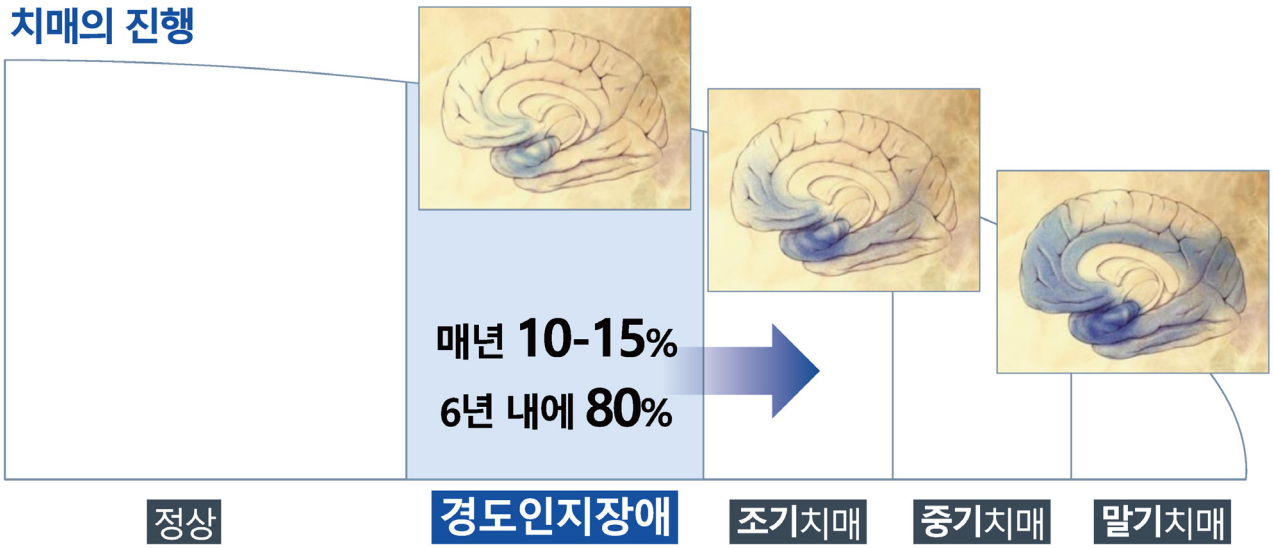


Figure 1. Lifespan Estimation from CpG density with lifespan loci. The correlation between the known and predicted lifespan in the (**a**) training and (**b**) testing data set. Colours denote the class of each species. The R^2 value and p-value are given above each plot.

포유동물들의 수명 비교



경도인지장애 : "치매의 전단계"



치매의 진단

치매 평가

1 문진 및 신경학적 진찰

2 인지기능 평가

3 일상생활능력 평가

4 이상행동 평가

5 원인질환 감별 – 피검사, MRI, PET 등

1 문진 및 신경학적 진찰

인지에 대한 본인/보호자의 평가

- 기억력: 중요한 약속을 놓친다.
- 방향감각: 지하철에서 길을 헤맨다.
- 언어: 단어가 빨리 떠오르지 않는다.
- 성격/행동 증상: 우울, 짜증 등

최근 3개월 동안 일
(어버이날, 설, 추석 등과 관련된 사건)

먼저 환자에게 질문

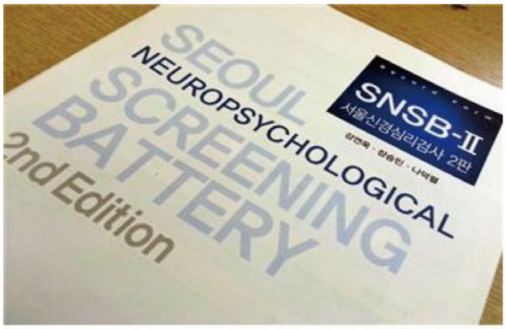
누가 모였고,	언제 만났고,	식사를 어디서 했는지,
환자는 무엇을 드셨고,	누구의 차로 이동했는지?	몇 시쯤 헤어졌는지?

> 보호자에게 확인

신경학적 진찰

2 인지기능 평가

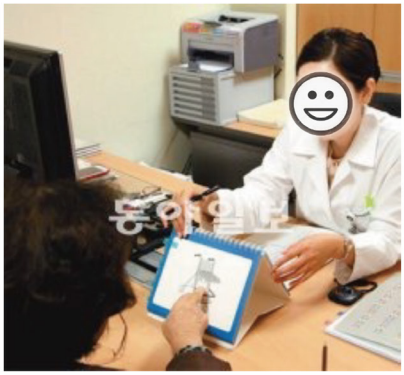
설문지 + 신경심리검사



2 시간 소요

의료진을 위한 기록지: **220**개

보호자가 작성하는 설문지: **170**개



3 일상생활능력 평가

- 문진 : 하루일과

기본적인 기능	복잡한 기능

- 각종 설문 (ADL scale)

기본적인 기능

- 세수, 목욕을 혼자 할 수 있는지?
- 옷 입기를 혼자서 할 수 있는지?
- 속옷 갈아입기, 목욕 등을 시키지 않아도 스스로 하는지?
- 화장실 사용을 혼자서 할 수 있는지?

복잡한 기능

- 이전처럼 요리는 잘 하는지?
- 냉장고 관리는 잘 하는지?
- 서울 시내 대중교통 수단을 잘 이용하는지?
- 본인 용돈 관리는 할 수 있는지?
- 은행일 혼자서 잘 보는지?
- 쇼핑하는데 문제가 없는지?

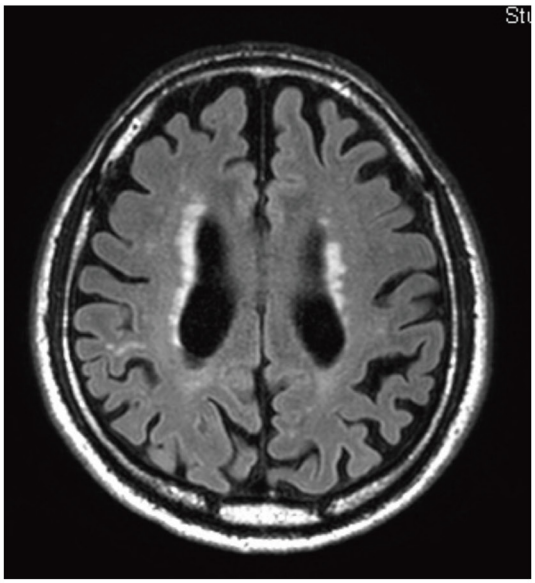
4 이상행동 평가

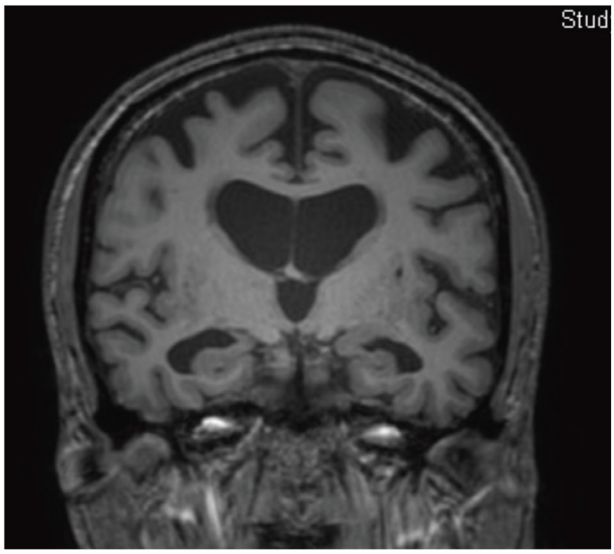
- 문진 : 망상, 우울, 무기력, 환시/환청, 공격성 등
- 각종 설문 (NPI)

5 원인질환 감별

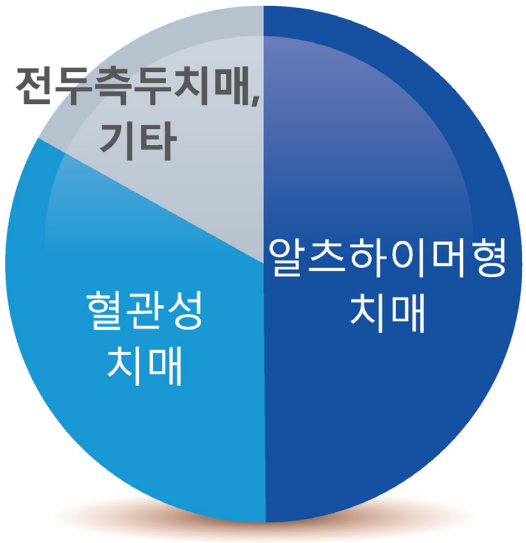
- 뇌졸중위험요소 (고혈압, 당뇨, 술, 흡연 등)
- 신경학적 진찰
- 피검사
- 뇌 MRI
- PET

뇌 MRI (59세 남자, 알츠하이머형 치매)



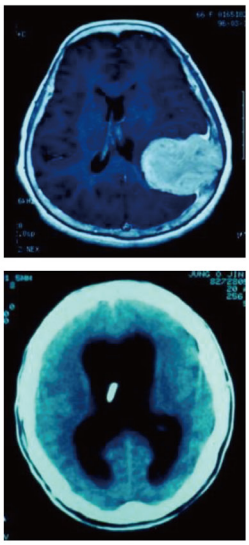


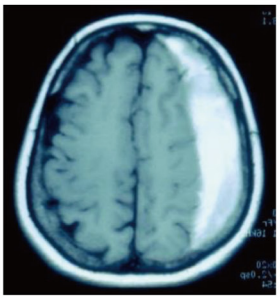
치매의 원인



치료 가능한 치매

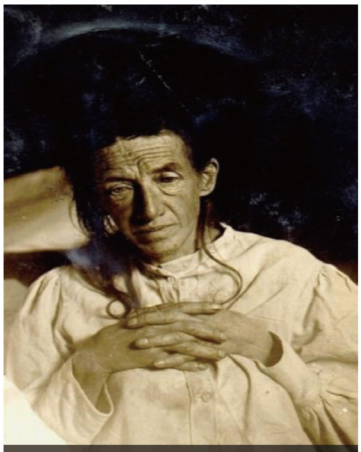
- 갑상선
- 성병검사
- 간기능검사
- 콩팥기능검사
- 비타민 부족증





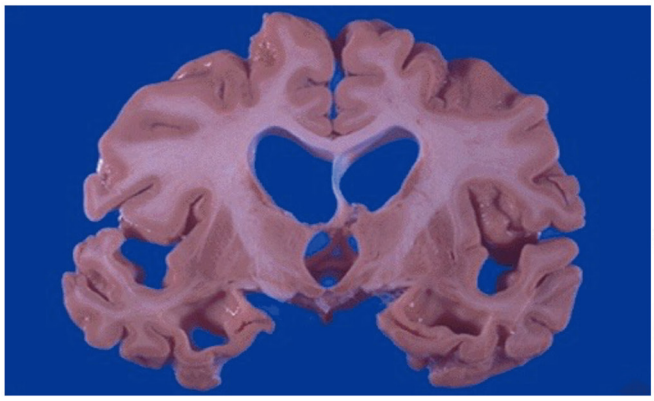
알츠하이머병

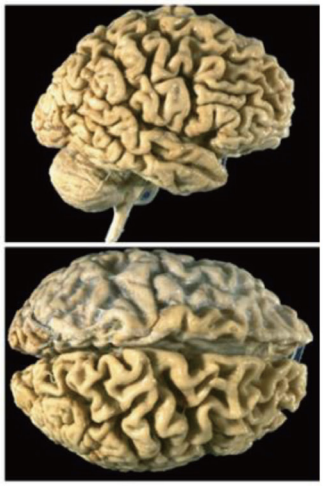
기억력	기억력 저하
언어능력	언어능력 저하
시공간능력	길 찾기 장애
전두엽능력	판단력저하, 의욕저하, 충동조절 저하
이상행동 증상	우울 / 불안 / 망상 / 수면장애



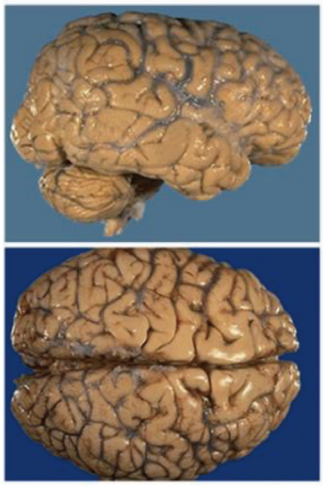
Alzheimer's original patient
: Auguste D. **May 1850 – April 1906**

알츠하이머병 환자 뇌

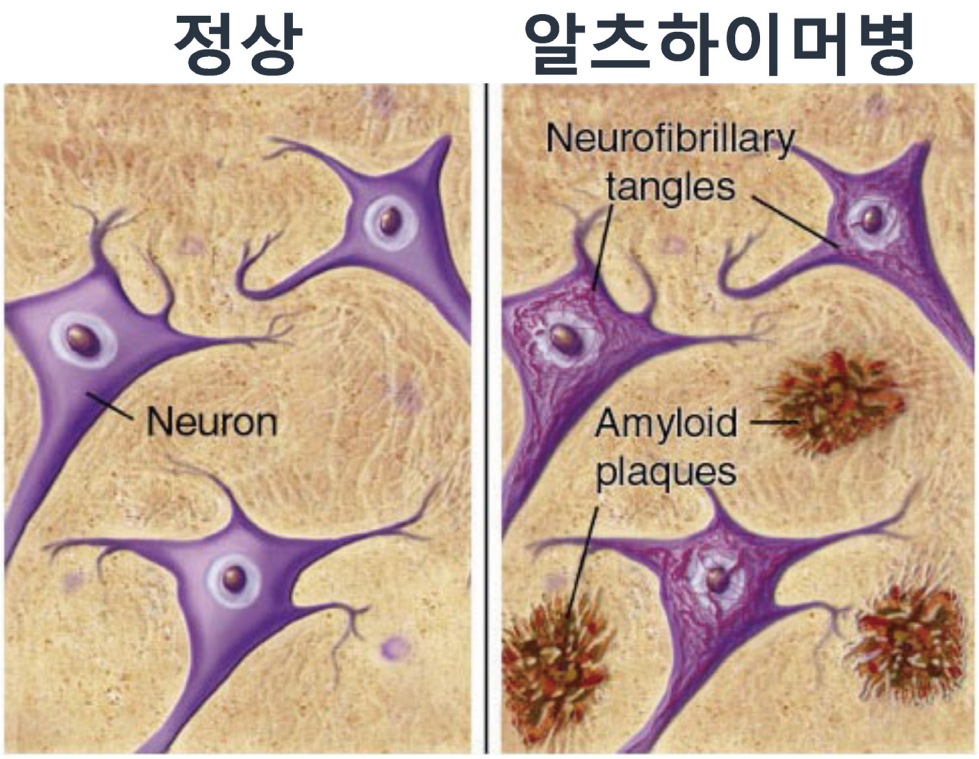




정상 뇌



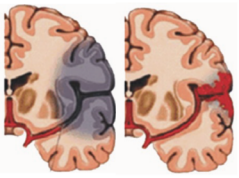
출처: http://brainpathology.upmc.edu/
Bussière et al. *J Comp Neurol* . 2003;463: 281-302



혈관 치매

01 원인

- 허혈성/출혈성
- 뇌졸중 이후에 약 1/4에서 혈관성 치매 발생
- 고혈압, 당뇨, 고지혈증 등이 있는 경우, 또 흡연을 하거나 과음을 자주 할 경우 발생 위험이 증가



02 특징

- 뇌의 혈액공급의 문제로 발생한 치매
- 두 번째로 흔한 치매의 원인으로 전체 치매의 15-20%를 차지
- 혈관성 치매에서 흔히 나타나는 인지기능 증상으로는 주의력 저하, 자기조절능력 저하, 계획력 저하 등이 있으나, 뇌혈관 질환이 발생한 위치에 따라 다른 증상들도 나타날 수 있음.

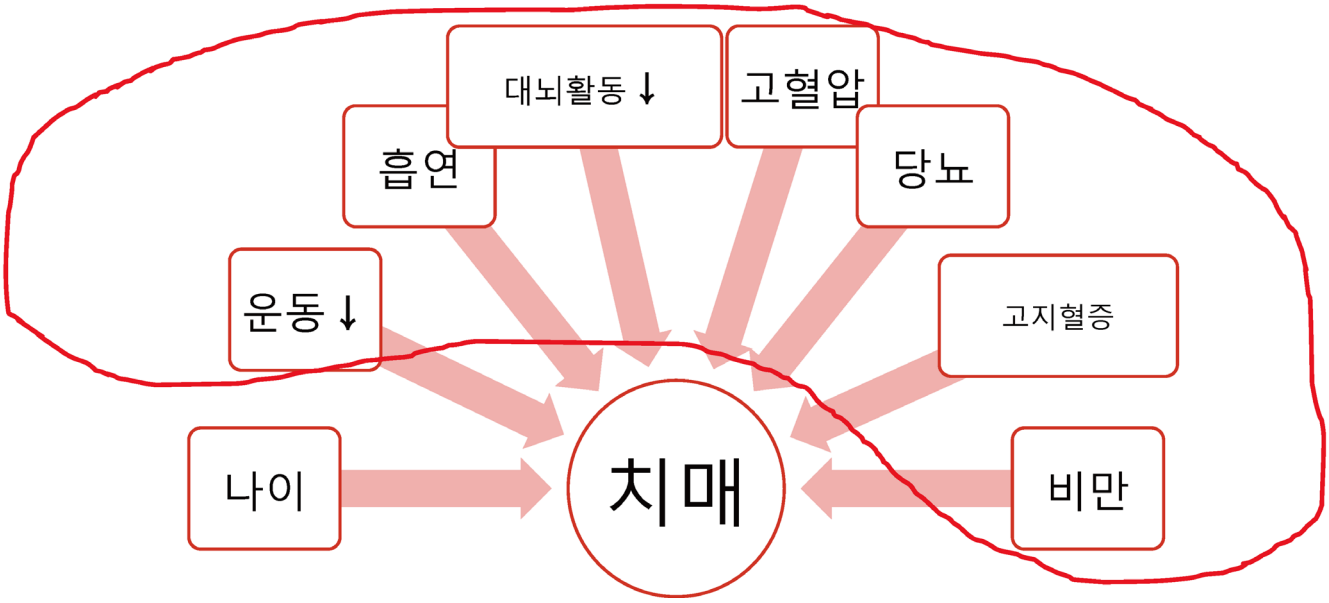
03 치료

- 고혈압, 당뇨병, 고지혈증에 대한 적극적 치료 및 뇌경색의 경우 아스피린 등 항혈소판 및 항혈전치료
- 인지기능 개선을 위한 약물치료(ACEI, NMDA receptor antagonist) + 비약물적치료

1. 중앙치매센터. https://www.nid.or.kr/info/diction_list4.aspx?gubun=0402. accessed on Feb 2019

치매의 관리

치매 관련 요인



인지건강 수칙

진 인 사 대 천 명 + 고 Go!

진 땀나게 운동하고

인 정 사정 없이 담배 끊고

사 회 활동 열심히 하고

대 뇌활동을 적극적으로 하고

천 박하게 술 마시지 말고

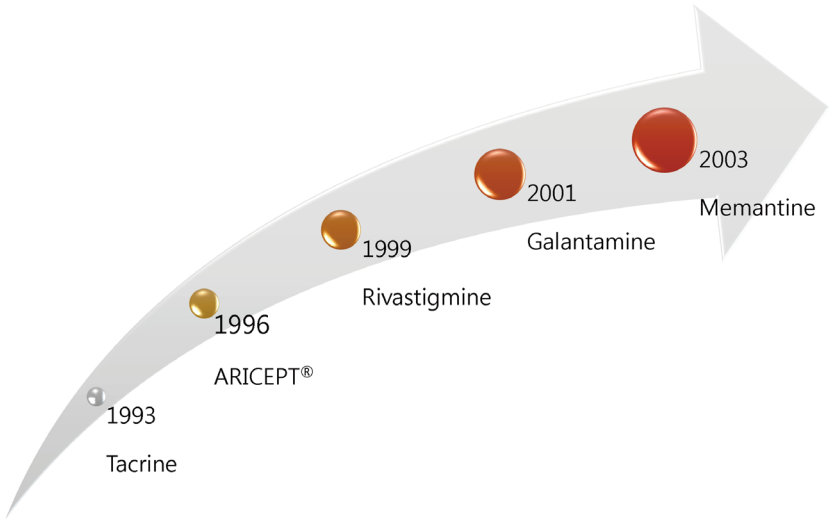
명 을 연장하는 식사를 하고

고 Go! 고(高혈압), 고(高혈당), 고(高지혈증)를 조절하자

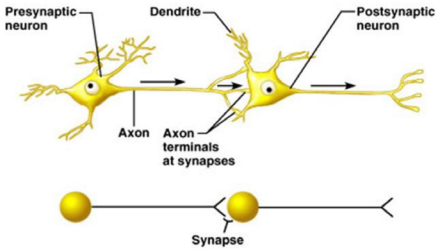
Available AD treatments

Achetylcholinesterase Inhibitor(AChEI)						
성분명	제품명	용량	적응증	용법	용량	비고
Donepezil	Aricept	5, 10mg	Mild to Severe AD VaD	qd	5mg, 4~6wks → 10mg, 3mths → 23mg	
		23mg	Moderate to Severe AD			
Galantamine	Reminyl PR capsule	5, 16, 24mg	Mild to Moderate AD	qd	8mg, 4wks → 16mg 4wks → 24mg	Death risk in MCI
Rivastigmine	Exelon capsule	1.5, 3, 4.5, 6mg	Mild to Moderate AD Mild to Moderate PDD	bid	1.5mg/bid, 2wks → 3mg/bid, 2wks → 4.5mg/bid, 2wks → 6mg/bid	
	Exelon patch	5, 10cm^2 (9, 18mg)	Mild to Moderate AD Mild to Moderate PDD	qd	5cm^2, 4wks → 10cm^2, 4wks → 15cm^2	
		15cm^2 (27mg)	Severe AD			
NMDA receptor blocker						
Memantine	Ebixa	10mg	Moderate to Sever AD	bid	5mg/qd, 1wks → 5mg/bid, 1wks → 5mg/10mg, 1wks → 10mg/bid	

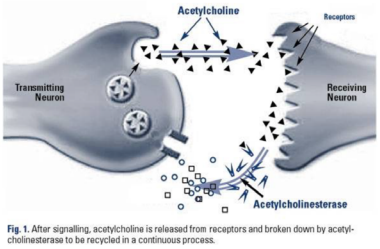
AD treatment over the past decades



MOA of Donepezil



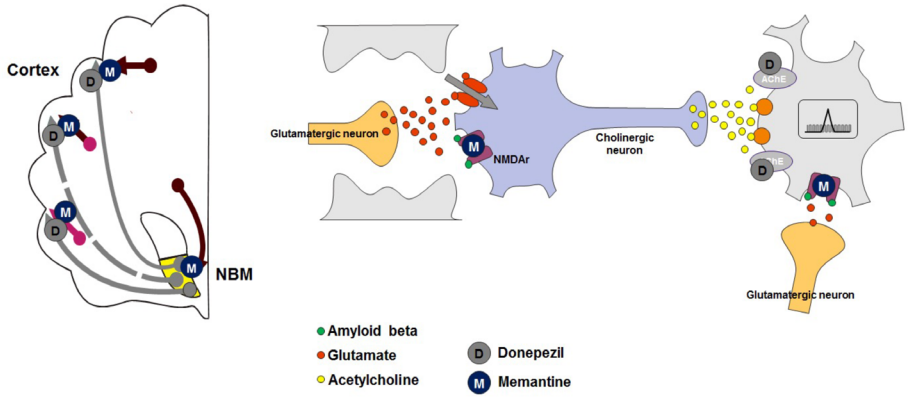
<Neuron과 Synapse의 구조>



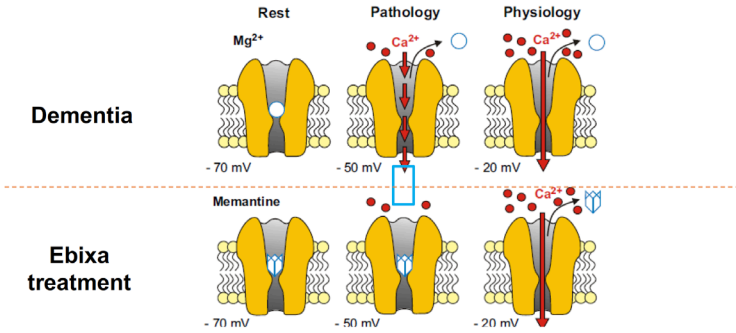
<Ach의 분비와 제거>

- **Acetylcholine :** 신경세포에서 정보 전달하는 매개체 → 흥분 시에 분비.
- **Acetylcholinesterase (AChE) : acetylcholine**을 제거 → 안정기로 돌아갈 때 작용.

MOA of memantine combination therapy with ChEIs

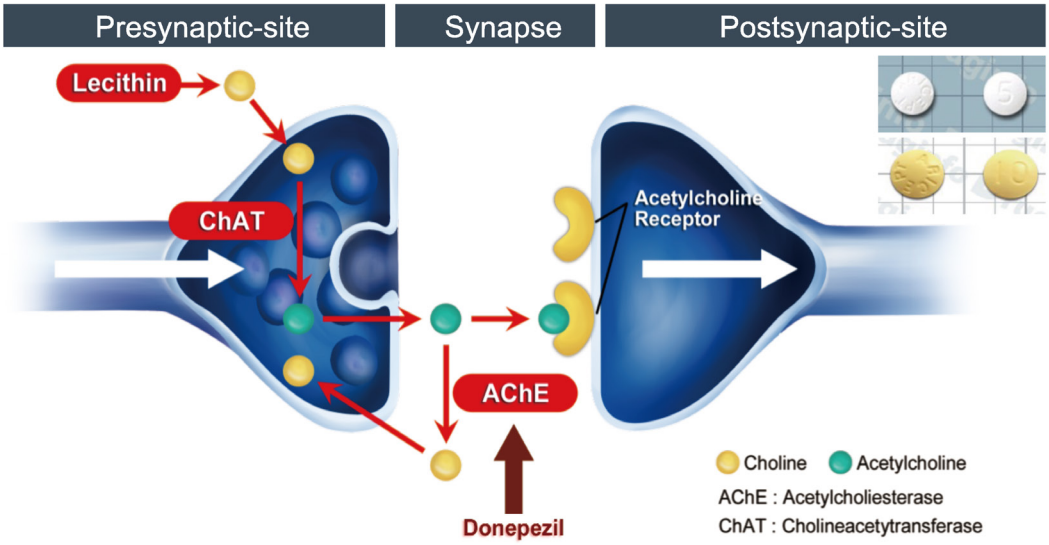


MOA of Ebixa : NMDAR antagonist

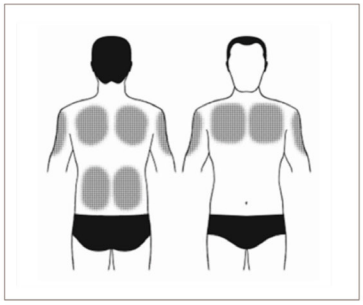


에빅사는 약한 자극 **(noise signal)**에 의한 신경흥분을 억제

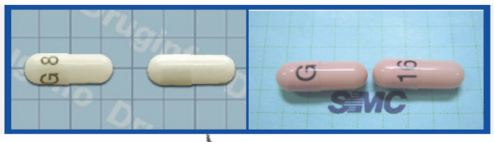
도네페질 [상품명 : 아리셉트]



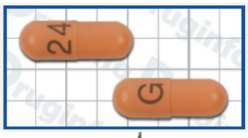
리바스티그민 [상품명 : 엑셀론]



갈란타민 [상품명 : 레미닐]



Reminyl™

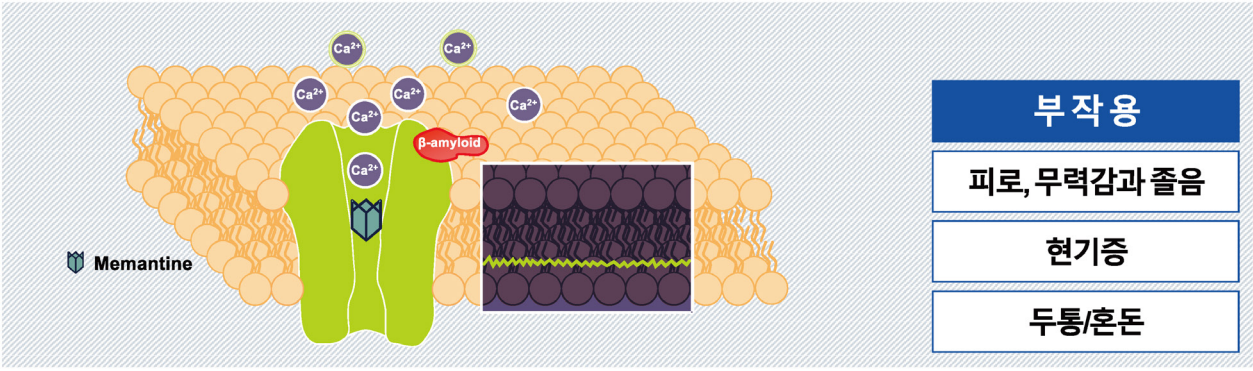


Nicotinic modulation

Acetylcholinesterase inhibition

Maximises cholinergic function

메만틴 [상품명 : 에빅사]



부작용
피로, 무력감과 졸음
현기증
두통/혼돈

Parsons et al. Neuropharmacology 2007; 53: 699–723; Albrecht et al. Poster presented at Society for Neuroscience, 2008

알츠하이머병 치료제 '아두카누맙' FDA 승인 의미

이재홍 교수(서울아산병원 신경과)

[2021년 07월 04일 18시 27분]

[특별기고] 2021년 6월 7일은 알츠하이머병 신약 개발 역사에 큰 획이 그어진 날이다. 미국 바이오의약품 회사인 바이오젠에서 개발한 '아두카누맙'이 우여곡절 끝에 까다로운 미국 FDA 승인을 받은 것이다.

"알츠하이머병 약(藥) 개발 흑역사 마침표 찍은 이정표"

이 약은 알츠하이머병을 유발하는 원인 물질이라고 할 수 있는 베타 아밀로이드 단백질에 대한 단일클론 항체로서 알츠하이머병 환자 뇌에 쌓인 아밀로이드 덩어리를 제거해주는 작용 기전을 갖는다. 알츠하이머병을 일으키고 진행시키는 주범을 제거한다면 이보다 더 효과적인 치료가 없을 것이다.

그런 점에서 이 약은 종전의 '아리셉트' 같은 증상 개선제와 달리 병의 경과를 바꿔주는 최초의 DMD(disease modifying drug)가 되는 것이다.

또한 2003년 '메만틴'이라는 증상 개선제가 마지막으로 나온 이후 18년 만에 신약이 나온 것이니 감격스럽지 않을 수 없다. 아두카누맙은 알츠하이머병 치료제 개발의 길었던 흑역사에 마침표를 찍고 제약업계에 새로운 희망을 쏘아 올린 격이다.

문제는 이 약의 효능이다. 당초 아두카누맙 임상시험은 동일한 프로토콜을 가진 두개의 3상 시험(ENGAGE & EMERGE)을 진행하던 중 2019년에 중간 분석 결과, 약효가 목표치를 달성하지 못해 개발사에서 연구 중단을 선언한 바 있었다.

그러나 이후 더 모아진 임상 자료를 추가 분석한 결과, 고용량군에서 효능이 입증된다며 FDA에 사용 승인 신청을 내는 극적인 반전이 있었다.

드디어 6월 7일, 아두카누맙에 대한 FDA 사용 승인 신청이 떨어졌다. 정확히 말하면 조건부 승인으로 시판 후 추가 임상시험(4상 임상시험)을 통해 확실한 약효를 입증해야 한다는 단서 조항이 붙었다.

당장 알츠하이머병 환자 이익단체인 Alzheimer's Association에서 결정을 환영한다는 메시지가 나왔고 개발사인 바이오젠에서 만세를 불렀을 것은 불문가지이다. 반면 전문가 그룹에서는 효능이 확실하지 않은 약을 승인해 주는 위험한 선례를 남겼다는 우려의 목소리를 냈다.

우리 돈으로 6000만원 등 지나치게 비싼 비용 가장 큰 난제

FDA 승인을 얻었다고는 하나 당장 이 약이 환자들에게 사용되는 데에는 몇 가지 난관이 예상된다.

아밀로이드를 뇌에서 제거해 주는 약이므로 당연히 환자 뇌에 아밀로이드가 쌓여 있는 것이 증명돼야 한다.

그러려면 비용이 많이 드는 PET(양전자방출단층촬영) 영상 검사나 까다로운 뇌척수액 천자 검사를 받아야 한다. 아무래도 큰 병원에서만 가능할 법하다.

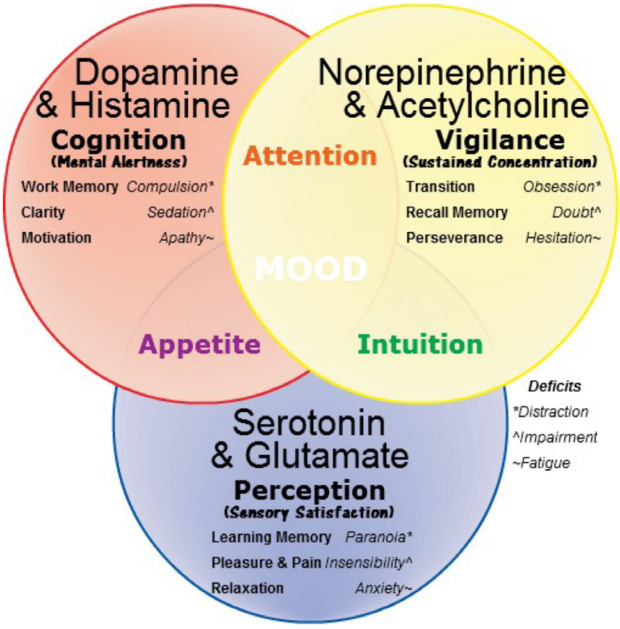
또한 이 단일 클론 항체약을 썼을 때 일부 환자에서 뇌의 부종이나 점상 출혈이 올 수 있으므로 안전성 모니터링을 위해 정기적으로 뇌(腦) MRI를 찍어봐야 한다. 뭐니뭐니해도 가장 큰 문제는 비용이 많이 든다는 것이다.

매달 정맥주사로 항체 투여를 받아야 하는데 회사에서 책정한 약가가 1년에 5만 6000달러, 우리 돈으로 6000만원 정도라 하니 보험 급여가 되지 않으면 '그림의 떡'이 될 수 있다.

노인성 치매의 70% 가량이 알츠하이머병인 현실을 비춰보면 이렇게 약가가 비싸서야 얼마나 큰 보건학적, 혹은 사회적 반향을 가져올지는 모르겠다.

아무래도 초기 알츠하이머병 환자, 그것도 경제 형편이 넉넉한 환자들이 우선적인 대상이 될 것 같다. 앞으로 외래 진료실에서 "알츠하이머병 신약이 나왔다는데..." 하며 환자나 가족들로부터 질문이 쏟아질 것을 생각하면 기쁜 한편 마음이 무거워진다.

이제까지 알츠하이머병과 싸울 변변한 무기가 없던 차에 비로소 무기다운 무기를 손에 쥔 격이다. 그러나 이 약이 나온다고 해서 알츠하이머병이 완전히 치료되는 것은 아니다.



정리

- 다양한 임상적인 상황을 고려하여 인지기능장애에 대한 평가가 필요합니다.
- 아직은 인지기능장애에 대한 약물이 부족한 실정이지만 향후 새로운 약물이 개발될 가능성이 있습니다.
- Nootropics (choline alfoscerate, acetyl L-carnitine, oxiracetam)의 역할에 대해서는 향후 보다 심도있는 고민이 필요할 것으로 생각됩니다.

고려대학교구로병원
KOREA UNIVERSITY GURO HOSPITAL

2021년 제2차 고대의료원 구로병원 가정의학과 일차의료 연수강좌

발행처 고대의료원 구로병원 가정의학과
서울시 구로구 구로동로 148(구로동) 고대의료원 구로병원 가정의학과
전화 02-2626-1546 팩스 02-2626-1545 이메일 guro-fm@hanmail.net