

지질 치료에서 약물 병합요법

이 상 학 | 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장내과

Combination pharmacotherapy in lipid management

Sang-Hak Lee, MD

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Latest guidelines on lipid management recommend statins as the first-line therapy. Because limited evidence is available on cardiovascular outcomes with varying statin-nonstatin combinations, recommendation levels for these regimens have been weak. However, a recent trial has demonstrated the additive effect of the statin-ezetimibe combination. The statin-fibrate combination has shown an effect in certain subgroups and on diabetic microangiopathy. Recent trials using the statin-niacin combination have been largely negative, whereas the statin-omega-3 fatty acids combination demonstrated a positive effect only in one study. Identifying the benefits and limitations of each combination is important for the best possible management of patients.

Key Words: Ezetimibe; Fibric acids; Niacin; Fatty acids, omega-3

서론

동맥경화성 심혈관질환의 일차, 이차 예방법은 크게 비약물요법, 약물요법으로 나누어 생각할 수 있으며, 약물요법 중 한가지인 지질치료제는 심혈관질환에 대한 개인의 전체적인 위험도 계산에 기반하여 사용하는 것이 최근 치료지침의 세계적인 특징이다[1,2]. 현재 지질치료에서 표준이 되는 표적은 저밀도 지단백 콜레스테롤(low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)이다. LDL-C 강하에 제일 강한 효과가 있는 스타틴이 임상예후에 미치는 유익성은 대규모 임상시험

을 통해 1990년대 중반 이후 일관되게 증명되어 왔으며, 이에 대한 메타분석에서 LDL-C의 혈중농도를 1 mmol/L(약 39 mg/dL) 낮출 때마다 심혈관질환 상대 위험도를 20% 정도 낮춘다고 보고되었다[3]. 스타틴 치료를 하더라도 남아있는 소위 잔여위험도를 줄이기 위해 2000년 이후 다양한 병합요법에 대한 임상시험이 시행되었다[4,5]. 스타틴과 비스타틴계 약물 병합요법은 스타틴 단독요법에 비해 예후에 대한 유익성 혹은 안전성이 큰 경우 정당화 될 수 있는데, 이런 측면에 장점이 없으면 단독요법이 적절하다고 볼 수 있다. 지금까지 시행된 거의 모든 임상시험에서 병합요법이 예후에 대해 추가적인 유익성이 없었기 때문에, 지질치료에 대한 각국의 최신 지침은 병합요법을 제한적으로만 권고하고 있다.

여기서는 현재 지질 치료지침에서 약물 병합요법의 위치와 이에 대한 근거를 설명하려고 하며, 각 병합요법에 따라 다소 다른 임상적 유익성, 향후 역할의 폭이 바뀔 가능성 등에 대해서도 논하려고 한다.

Received: April 3, 2015 Accepted: April 17, 2015

Corresponding author: Sang-Hak Lee
E-mail: sh11106@yuhs.ac

© Korean Medical Association

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

Table 1. Recommendation of the combination of lipid-modifying agents in foreign guidelines

Guidelines	Recommendation
2011 ESC [1]	When statin-intolerant: ezetimibe alone or plus resins or niacin (IIb/C) When target is not reached, statin plus ezetimibe or resins or niacin (IIb/C)
2012 JAS [6]	When high risk plus high LDL-C: statin escalation or combination of ezetimibe or eicosapentaenoic acid
2012 CCS [7]	No evidence for combination When statin-intolerant: lower dose combination is optional, ezetimibe, resins, niacin, Hypertriglyceridemia plus low HDL-C after statin: fibrate effect is inconclusive
2013 ACC/AHA [2]	Not generally recommended When high risk plus less statin-responsive or statin-intolerant plus benefit outweighs adverse events (IIb/B-C)
2013 IAS [8]	In secondary prevention, when failed to reach target: add resins or ezetimibe In secondary prevention, when hypertriglyceridemia after LDL-C target is reached: add fibrate or n3FA (but there is no randomized controlled trial) In primary prevention, when statin-intolerant: change to ezetimibe, resins, niacin alone or in combination
2014 NICE [9]	No fibrate, niacin, n3FA alone or combination Ezetimibe for familial hypercholesterolemia
2015 ADA [10]	Not generally recommended

ESC, European Society of Cardiology; JAS, Japan Atherosclerosis Society; LDL-C, low-density lipoprotein-cholesterol; CCS, Canadian Cardiovascular Society; HDL-C, high-density lipoprotein-cholesterol; ACC/AHA, American College of Cardiology/American Heart Association; IAS, International Atherosclerosis Society; n3FA, omega-3-fatty acids; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; ADA, American Diabetes Association.

현재 치료지침에서 병합요법

2011년부터 세계 각국에서 지질 치료지침 개정판이 발표되었으며, 대부분의 지침에서 일차 약물로 스타틴을 권고하고 있다. 비스타틴 약물의 단독 혹은 병합치료는 일차 권고 사항이 아닌데, 미국 지침을 예로 들면 심혈관 위험도가 높고, 스타틴에 대한 지질반응이 충분치 않거나 부작용이 있으며, 임상시험에서 유의성이 확보된 비스타틴 약물일 경우 IIIb 정도의 수준으로 권고하고 있다. 한편 미국 외의 다른 나라에서도 비스타틴 약물에 대한 상황이 크게 다르지 않은데, 스타틴에 대한 지질반응이 불충분하거나 부작용 때문에 스타틴을 쓰기 어려운 경우로 역할을 제한하고 있다(Table 1) [1,2,6-10].

2013년 미국 지침을 포함하여 최근 대부분의 지질 치료지침이 무작위 대조군 임상시험만을 근거로 하며, 시험의 질도 엄격하게 따지는 경향이 있다. 이 자리에서는 이런 지침에 대한 근거를 소개함과 동시에, 향후 병합요법의 용도가 확대되거나 축소될 가능성에 대해서도 살펴보려고 한다.

스타틴-에제티미브 병합요법

에제티미브는 소장세포 표면에서 콜레스테롤 흡수에 관여하는 NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like 1) 단백질을 방해함으로써 콜레스테롤 흡수 및 재흡수를 억제한다. 현재의 모든 치료지침에서 일차치료 표적인 LDL-C 강하가 약물의 주된 효과라는 측면에서 에제티미브를 스타틴에 병합하는 것은 해볼 만한 접근이다. 스타틴-에제티미브 병합요법에 대한 임상시험이 몇 가지 시행되었고 2000년 이후에 보고되었으나, 임상예후를 비교하는 시험은 드물었고 이것에서나마 병합요법에 의해 추가적인 이득이 없었다. 즉 ENHANCE 연구[11], SEAS 연구[12], ARBITER6-

HALTS 연구[13]에서 대조군에 비해 임상적 이득이 없었으며, SHARP 연구에서는 상대 위험도 0.83으로 심혈관질환 위험도를 낮추었지만 대조군이 위약군이어서 병합요법이 단독요법에 비해 우수하다고 해석하기는 어려웠다[14]. 결과적으로 위에 언급했다시피 여러 외국 지침에서 스타틴-에제티미브 병합요법은 스타틴 효과가 불충분하거나 부작용이 있는 경우 등에 제한적으로 권고되어 왔다.

그러나 2014년 11월 발표된 IMPROVE-IT 연구는 스타틴-에제티미브 병합요법에 의해 스타틴 단독요법에 비해 LDL-C를 추가적으로 떨어뜨릴 경우 임상예후를 개선시킨다는 결과를 최초로 보고하였다. 특히, 병합요법을 통해 LDL-C를 53 mg/dL 까지 대폭 낮추면서 상대 위험도를 0.94 정도로 떨어뜨렸다 [15]. 이 결과에 따라 향후 지질치료에서 에제티미브에 대한 권고수준이 상향 조정될지 주목된다.

스타틴-피브린산 병합요법

스타틴이나 에제티미브의 주된 표적이 콜레스테롤 대사

인 것과 달리, 피브린산, 니코틴산, 오메가3 지방산은 체내에서 여러 가지 대사경로에 영향을 주며 지질수치 변화는 이의 총체적 결과로 나타난다. 피브린산은 PPAR α 작용제로서, 일차적인 효과는 지방산대사와 지질대사에 매우 다양하게 나타난다. 지방산 산화 촉진, 초저밀도 지단백 생산 억제, apoC3를 억제함으로써 중성지방 분해 촉진, apoA1과 고밀도 지단백(high-density lipoprotein, HDL) 합성 촉진 등의 효과가 대표적이다. 이밖에 trans-activation, trans-repression 등을 통한 염증조절 효과도 보고되고 있다. 피브린산 단독요법을 이용해 심혈관 위험도를 경감하려는 노력은 유의한 성과를 보인 경우가 있었으나, FIELD 연구에서 일차 평가변수인 심혈관 위험도에 차이가 없었다[16]. 또한 ACCORD 연구에서 당뇨병 환자를 대상으로 스타틴-fenofibrate 병합요법이 심혈관 위험도를 줄이지 못해서 이 병합요법의 입지가 줄어들게 되었다[4].

스타틴-fenofibrate 병합요법이 ACCORD 연구에서 심혈관 위험도를 줄이지는 못했지만 미세혈관 합병증인 당뇨병성망막증 진행을 억제하였기 때문에[17] 이런 목적을 위한 처방은 타당해 보인다. 또한 하위군 분석에서 중성지방 >200 mg/dL이며 HDL-cholesterol <35 mg/dL인 남성에서는 심혈관 위험도 경감 효과가 있을 것으로 추정되어, 일부 외국 지침에서 이 내용이 약한 권고수준 정도로 반영된 경우가 있다.

스타틴-니코틴산 병합요법

니코틴산의 지질대사 효과 작용 기전은 복잡하다. 크게는 diacylglycerol acyltransferase2를 억제하여 간의 중성지방을 줄이며, HDL 수용체로 추정되는 간의 β -chain ATP synthase 표현을 줄여서이고, ATP-binding cassette A1 transporter 전사를 높여서 HDL 생산을 늘인다고 보고된다. 이미 수십 년 전에 위약 대조군연구에서 니코틴산 단독요법의 심혈관 위험도 감소효과는 증명되었다. 하지만 2011년과 2014년에 발표된 AIM-HIGH 연구와[5] HPS2-THRIVE

연구에서[18] 각각 스타틴-니코틴산 병합요법과 스타틴-니코틴산-라로피프란트 (홍조억제제) 병합요법이 스타틴 단독요법에 비해 심혈관 위험도를 추가적으로 줄이지 못했으며, 후자의 경우에는 부작용을 유의하게 증가시켜서 이 병합요법의 입지는 상당히 좁아지는 모양새다.

각국의 최신 치료지침에는 아직 이 두 가지 임상시험 결과가 완전히 반영되지 못하였으며, 향후에는 2011년 전후에 발표된 지침의 스타틴-니코틴산 병합요법의 권고수준보다 더 후퇴할 가능성이 있어 보인다.

스타틴-오메가3 지방산 병합요법

오메가3 지방산의 심장-대사 효과는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많으나, 부정맥 역치를 올리고, 혈압을 낮추며, 내피세포 기능을 개선하고, 혈소판 응고를 억제한다고 보고된다. 초저밀도 지단백 생산과 분비를 줄이며, PPAR α 를 활성화하여 지방산 산화를 촉진하는데, 결과적으로 혈중 중성지방이 감소하게 된다[19]. 스타틴이 광범위하게 쓰이지 않았던 임상시험에서 eicosapentaenoic acid (EPA)-docosahexaenoic acid (DHA) 복합제 800-900 mg는 이차예방 환자에서 상대 위험도를 0.80으로 낮추었다[20]. 하지만 이후 임상시험은 오메가3 지방산 400-900 mg을 투여하였고 스타틴 복용 환자 비율이 더 높았는데, 대표적인 Alpha Omega [21], OMEGA [22], ORIGIN [23] 연구에서 스타틴-오메가3 지방산 병합에 의한 추가적인 이득이 없었다.

예외적으로 일본에서 시행된 이차예방 대상인 JELIS 연구에서는 EPA만 1,800 mg을 투여하였는데 상대 위험도를 0.81로 유의하게 줄였으므로[24], 스타틴-고용량 EPA 병합요법으로 임상적인 이득이 있을 가능성은 있다. 한편 심부전 환자를 대상으로 한 연구에서 EPA-DHA 복합제 800-900 mg이 심혈관 관련 사망과 입원 위험도를 0.91로 경감시켰다[25]. 이 연구를 바탕으로 미국의 최신 심부전 지침에서는 지질 강하 효과와 무관하게 오메가3 지방산을 심부전 환자에서 IIa-B 수준으로 권고하고 있다[26].

결론

현재의 지질 치료지침에서 일차 권고사항은 스타틴 단독 요법이며 약물 병합요법은 제한된 환자에서만 낮은 수준으로 권고되고 있으나, 최근 시행된 임상시험 결과에 따라 앞으로 역할이 확대될지 주목된다. 스타틴-비스타틴 병합요법 중 일부는 동맥경화성 심혈관 위험도 경감효과와 별개인 임상적인 이득이 더 뚜렷한 경우도 있다. 각 병합요법의 한계와 이득을 잘 파악하는 것이 환자에 대한 최선의 치료에 중요할 것이다.

찾아보기말: 에제티미브; 피브린산; 니코틴산; 오메가3 지방산

ORCID

Sang-Hak Lee, [http:// orcid.org/0000-0002-4535-3745](http://orcid.org/0000-0002-4535-3745)

REFERENCES

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS, Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-S45.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-1681.
- ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
- AIM-HIGH Investigators, Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-2267.
- Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K; Japan Atherosclerosis Society. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan: 2012 version. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:517-523.
- Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, Francis GA, Poirier P, Lau DC, Grover S, Genest J Jr, Carpentier AC, Dufour R, Gupta M, Ward R, Leiter LA, Lonn E, Ng DS, Pearson GJ, Yates GM, Stone JA, Ur E. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29:151-167.
- Expert Dyslipidemia Panel of the International Atherosclerosis Society Panel members. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: full report. *J Clin Lipidol* 2014;8:29-60.
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS; Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
- American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management. *Diabetes Care* 2015;38 Suppl:S49-S57.
- Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, Visseren FL, Sijbrands EJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E; ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-1443.
- Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Barwolf C, Holme I, Kesaniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray S, Skjaerpe T, Wachtell K, Willenheimer R; SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008;359:1343-1356.
- Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ, Griffen L, Miller M, Weissman NJ, Turco M. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009;361:2113-2122.
- Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U,

- Ophascharoensuk V, Fellstrom B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Gronhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R; SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-2192.
15. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
16. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
17. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233-244.
18. HPS2-THRIVE Collaborative Group, Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, Parish S, Aung T, Tomson J, Wallendszus K, Craig M, Jiang L, Collins R, Armitage J. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203-212.
19. Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, Shimokawa H. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work?. *Eur Heart J* 2012;33:436-443.
20. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999;354:447-455.
21. Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group. n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.
22. Rauch B, Schiele R, Schneider S, Diller F, Victor N, Gohlke H, Gottwik M, Steinbeck G, Del Castillo U, Sack R, Worth H, Katus H, Spitzer W, Sabin G, Senges J; OMEGA Study Group. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010;122:2152-2159.
23. ORIGIN Trial Investigators, Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Diaz R, Dyal L, Jung H, Maggiono AP, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309-318.
24. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007;369:1090-1098.
25. GISSI-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1223-1230.
26. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:e147-e239.

Peer Reviewers' Commentary

이상지혈증에서 LDL-C을 스타틴을 사용하여 목표수치 이하로 조절함에도 불구하고 심혈관질환이 계속 발생할 수 있는데 이를 잔여위험(residual CV risk) 이라고 한다. 본 논문에서는 잔여위험을 극복하기 위해 임상에서 처방 가능한 지질치료의 약물 병합요법을 소개하고 있다. 잔여위험을 위한 치료전략은 첫째로 에제티미브나 PCSK9 억제제를 병합하여 LDL-C 좀 더 낮추는 방법, 둘째로 니코틴산을 병합하여 LDL-C 낮추고 HDL-C 올리는 방법, 셋째로 피브린산, 오메가3 지방산을 병합하여 중성지방을 낮추며 HDL-C 올리는 방법이 있다. 다양한 병합방법에 따른 심혈관질환의 호전은 아직 명확하지 않지만, 향후 추가적인 임상결과 결과를 주목해야 하겠다.

[정리: 편집위원회]