

## 고콜레스테롤혈증 환자에서 Simvastatin 단독 또는 Ramipril과 병합요법의 산화질소 생체활성과 염증 표식자에 대한 효과

가천의과대학 길병원 순환기내과학교실,<sup>1</sup> 진단병리과학교실,<sup>2</sup>  
진단방사선과학교실,<sup>3</sup> 예방의학교실<sup>4</sup>

손지원<sup>1</sup> · 고광곤<sup>1</sup> · 유승민<sup>1</sup> · 류운석<sup>1</sup> · 안정열<sup>2</sup>  
김한규<sup>2</sup> · 김대성<sup>4</sup> · 김형식<sup>3</sup> · 오규진<sup>1</sup> · 신익균<sup>1</sup>

### Effects of Simvastatin Alone or Combined with Ramipril on Nitric Oxide Bioactivity and Inflammation Markers in Hypercholesterolemic Patients

Ji Won Son, MD<sup>1</sup>, Kwang Kon Koh, MD<sup>1</sup>, Seung Min You, MD<sup>1</sup>, Woun Seok Ryu, MD<sup>1</sup>,

Jeong Yeal Ahn, MD<sup>2</sup>, Han Gyu Kim, MT<sup>2</sup>, Dae Sung Kim, MD<sup>4</sup>,

Hyung Sik Kim, MD<sup>3</sup>, Kyu Jin Oh, MD<sup>1</sup> and Eak Kyun Shin, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, <sup>2</sup>Clinical Pathology, <sup>3</sup>Radiology, <sup>4</sup>Preventive Medicine (Biostatistics),  
Gachon Medical School, Incheon, Korea

#### ABSTRACT

**Background and Objectives** : Because the mechanisms of the biological effects of statin and antitensin converting enzyme inhibitor therapies differ, the vascular responses to these therapies were studied in hypercholesterolemic patients. **Subjects and Methods** : Simvastatin, 20 mg, placebo or ramipril, 10 mg, were administered daily for 2 months, with a 2 month washout, to 32 hypercholesterolemic patients. This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover in design study. **Results** : Simvastatin alone, or in combination with ramipril, significantly changed the lipoproteins, and improved the percentage of the flow-mediated dilator response to hyperemia by  $46 \pm 48\%$  and by  $59 \pm 66\%$ , respectively, relative to the baseline measurements (both  $p < 0.001$ ). The plasma malondialdehyde levels were reduced, relative to baseline measurements, by  $6 \pm 57\%$  ( $p = 0.045$ ) and  $13 \pm 47\%$  ( $p = 0.045$  and  $p < 0.001$ , respectively) and plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 by  $3 \pm 27\%$  and by  $9 \pm 16\%$ , respectively ( $p = 0.113$  and  $p = 0.001$ , respectively). The C-reactive protein were also reduced, relative to baseline measurements, by  $17 \pm 75\%$  and by  $17 \pm 37\%$ , respectively ( $p = 0.003$  and  $p = 0.001$ , respectively). However, simvastatin combined with ramipril changed, to a greater extent, but was statistically insignificant, the percentage of the flow-mediated dilator response to hyperemia, and the plasma monocyte chemoattractant protein-1 levels, than simvastatin alone. **Conclusion** : Compared with simvastatin alone, the addition of ramipril improved the endothelial function to greater extent, but was statistically insignificant, in hypercholesterolemic patients. (Korean Circulation J 2003;33(11):1053-1059)

**KEY WORDS** : HMG-CoA reductase inhibitor ; Angiotensin converting enzyme inhibitor ; Endothelial function.

논문접수일 : 2003년 1월 13일

수정논문접수일 : 2003년 5월 6일

심사완료일 : 2003년 6월 5일

교신저자 : 고광곤, 405-760 인천광역시 남동구 구월동 1198 가천의과대학 길병원 순환기내과학교실

전화 : (032) 460-3683 · 전송 : (032) 460-3117, 467-9302 · E-mail : kwangk@ghil.com

## 서론

대규모 임상 연구 결과 statin과 안지오텐신 전환효소 억제제가 관상동맥 질환의 진행을 억제하거나 지연시키는 것으로 알려졌다.<sup>1)2)</sup> 이러한 약물들의 치료 효과 기전에는 혈관계에 대한 작용이 중요한 것으로 생각된다.

Statin은 저밀도 지단백(low-density lipoprotein, LDL) 콜레스테롤을 감소시키며, 내피세포기능을 개선하여 산화질소(nitric oxide, NO)의 생체 활성을 항진시키고,<sup>3)4)</sup> 안지오텐신 전환효소 억제제는 내피세포기능을 개선시킨다.<sup>5)6)</sup> 이러한 효과가 가능한 것은 nitric oxide synthase 활성화를 자극하고, 내피세포 B2 kinin 수용체의 활성화와 함께 안지오텐신 전환효소에 의한 bradykinin 분해의 감소에 의해서 NO 생체 활성이 항진되므로 가능하다.<sup>7)</sup> 즉 안지오텐신 전환효소 억제제는 내피세포와 혈관 평활근 내의 안지오텐신 II-의존성 산화효소의 활성화 감소에 의한 superoxide anions의 세포 내 생성을 감소시킴으로써,<sup>8)</sup> NO가 산화되어 생물학적으로 활성이 없거나, 유해한 분자로 바뀌는 과정을 방지한다. 또한 superoxide anion의 생성 억제는 LDL의 산화를 제한하고, NO의 합성을 항진시키며, NO의 산화분해를 제한하므로 NO의 생체 활성을 증가시키는데 기여한다.<sup>3)9)</sup> 이러한 관점에서 안지오텐신 전환 효소 억제제는 LDL 산화를 억제하고 동맥경화증을 감소시킨다.<sup>9)</sup>

더욱이 최근 연구에서 LDL은 안지오텐신 II type 1(AT1) 수용체에 대한 상위조정의 발현을 유도하고, 고콜레스테롤혈증 쥐에서 AT1 수용체의 증가된 혈관발현을 보여주고 있다.<sup>10)11)</sup> 흥미로운 것은 Statin이 안지오텐신II 주입에 대한 반응으로 상승된 혈압을 낮출 수 있고, AT1 수용체의 밀도를 하향 조절한다는 것이다.<sup>12)13)</sup> 최근 실험적 연구에서 안지오텐신II가 동맥경화증의 진행을 촉진시키는 것으로 확인되었다.<sup>14)15)</sup> 이러한 결과는 AT1 수용체에 의해 매개된 안지오텐신II가 superoxide anion 생성과 내피세포 기능장애를 촉진시키는 기전으로 생각된다.<sup>16)</sup> 한편, 안지오텐신II는 oxidative stress에 의해 유도된 nuclear transcription factor 즉 NF- $\kappa$ B를 활성화 시키고,<sup>17)</sup> NF- $\kappa$ B는 proinflammatory transcription factor를 활성화시켜 세포흡착 분자와 chemokines 같은 단백질 생성물의 합성을 자극한다.<sup>17)18)</sup>

따라서, NO의 생체 활성에 대한 statin과 안지오텐신 전환효소 억제제의 효과와 그에 따른 내피세포 항상성에 대한 효과는 다를 수 있다. 더욱이, 이들 약물의 생물학적 효과의 기전이 다르기 때문에, 아마도 이들 약물의 병합요법이 서로 상승효과로 작용하여 고콜레스테롤혈증 환자에게 중요한 작용을 할 수 있을 것으로 생각되었다. 이에 저자들은 ramipril이 statin에 부가적 또는 상승효과로 작용할 수 있다고 가정하고, 고콜레스테롤혈증 환자에서 혈관기능에 대한 이들 치료의 단독 요법과 병합요법의 효과를 평가하였다.

## 대상 및 방법

### 대 상

전체 34명의 고콜레스테롤혈증 환자(LDL 콜레스테롤 농도 >130 mg/dL)들이 연구에 참가하였다. Ramipril의 급성 부작용을 최소화하기 위해, 약물 투약은 저혈압(수축기 혈압 <100 mmHg)이 없는 한 2주 동안에 5 mg으로 시작하여 10 mg으로 상향조절 하였으며, 이후 대상자들은 placebo 또는 ramipril을 매일 복용하였다. 현재 흡연자는 없었으며, 34명 중 32명이 ramipril 10 mg에 이상 반응이 없었으며 약물 투여 후 3시간 동안 수축기혈압이 100 mmHg이상 유지되었다. 2명은 마른기침을 호소하여 연구에서 제외되어, 총 32명의 환자 자료를 분석하였다. 환자의 평균연령은  $59 \pm 9$ 세 이었고 13명(41%)이 남자였다. 2개월 동안 매일 simvastatin 20 mg과 placebo 또는 ramipril 10 mg을 투여하였고, 2개월 동안의 투약 중단 기간을 가졌다. 이 연구는 무작위, 이중 맹검, 위약-대조군, 교차검사로 시행되었다. 연구기간 동안 환자들은 최소한 14일 간격으로 추적관찰하였으며, 가슴통로 차단제나 지속성 질산염제 등 혈관작용 약물은 혈관 연구시작 48시간 전에 중지하였다.

### 검사실 분석

검사실 분석을 위한 채혈은 전날 저녁부터 금식한 후 다음날 오전 8시에 하였으며, 2개월간의 치료 시작전과 치료 종료 후 시행하였다. 채혈된 검사물은 분석을 시행하는 연구자의 주관적 편견이나 연구결과에 영향을 주지 않도록 바로 코드화하였다. 지질, 혈장 malondialdehyde(MDA), 혈장 단백세포 화학유인단백질(pla-

sma monocyte chemoattractant protein, MCP)-1, 그리고 혈청 C-reactive protein(CRP)에 대한 측정 은 효소결합면역흡착제 검정법(ELISA, R & D System, BIOXYTECH<sup>®</sup>LPO-586, OxisReserch, USA)과 면역 혼탁계측기(Rate nephelometry : IMMAGE<sup>®</sup>, Beckman Coulter, USA)에 명시된 방법에 따라 중복(duplicate) 시행되었다.<sup>4)6)19)20)</sup> CRP의 측정범위는 0.1에서 98 mg/dL이며, 동일한 환자에서 채혈한 검체들은(batch samples) 변이성을 최소화하기 위해 동일한 ELISA kit에 blinded pairs로 측정되어졌다. 검사간이나 검사중 변이계수는 6% 미만이었다.

### 혈관검사

우측 상완동맥 영상검사는 이전에 발표된 기술을 근거로 10 MHz linear-array transducer를 갖춘 ATL HDI 3000 초음파 기계를 사용하였다.<sup>4)6)19)20)</sup> 모든 영상은 DICOM format(Digital Imaging and Communication in Medicine)를 갖춘 Ethernet을 경유하여 개인 컴퓨터에 전송되었으며 BMP format으로 저장되었다. 동맥 직경은 Window version 2.0에서 Image Tool<sup>®</sup> (University of Texas Health Science Center, San Antonio, Texas)로 측정하였다.

### 통계 분석

자료는 평균±표준 편차 또는 중앙값으로 표현하였다

(범위 : 25~75%). 검사자료가 정규분포 하는지를 먼저 확인한 후 각각 치료전후 값과, 치료의 반응에 대한 값의 상대적 변화를 Student's paired t-test 또는 Wilcoxon Signed Rank test를 이용하여 비교하였다. 상관관계 분석은 Pearson 혹은 Spearman 분석법으로 평가하였다. 이전 연구<sup>4)</sup>에서 경험한바 연구자는 baseline과 simvastatin 투여 후에 상완동맥의 유량-매개성 확장이 절대치 2.1% 이상 증가하는 것을  $\alpha$ 에러 5% 이내 80% power로 간주하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계학적으로 유의 하다고 간주하였다.

## 결 과

치료전 기본 값은 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). 처음 치료기간과 다음 치료기간 사이에 이월 효과(carryover effect)를 평가하기 위해 처음 치료 시작하기 전과 다음 치료 시작하기 전의 기본 값을 비교하였으나 유의한 차이는 없었다.

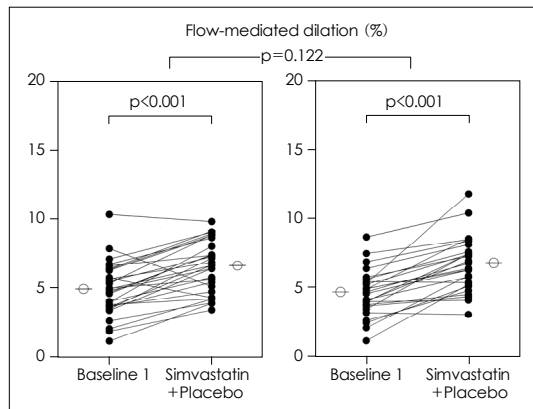
### 지질에 대한 치료 효과

지질에 대한 치료의 효과는 Table 1과 같다. Simvastatin 단독 또는 ramipril과 병합요법은 총 콜레스테롤 농도(양군에서  $p<0.001$ )와 중성지방 농도(각각  $p<0.05$  과  $p<0.001$ )를 낮추었으며, LDL 콜레스테롤 농도(양군에서  $p<0.001$ )와 아포지방단백 B 농도(양군에서  $p<$

**Table 1.** Effects of simvastatin and ramipril on lipid levels and endothelial function in hypercholesterolemic patients

| Variables                  | Baseline 1<br>(n=32) | Simvastatin+<br>Placebo (n=32) | Baseline 2<br>(n=32) | Simvastatin+<br>Ramipril (n=32) |
|----------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Lipids (mg/dL)             |                      |                                |                      |                                 |
| Total cholesterol          | 257 ± 28             | 178 ± 32*                      | 251 ± 41             | 184 ± 29*                       |
| Triglycerides              | 186 ± 124            | 145 ± 52*                      | 195 ± 99             | 151 ± 77*                       |
| LDL cholesterol            | 168 ± 32             | 97 ± 28*                       | 161 ± 34             | 101 ± 25*                       |
| Apo B                      | 133 ± 29             | 91 ± 23*                       | 131 ± 32             | 94 ± 21*                        |
| HDL cholesterol            | 51 ± 10              | 52 ± 12                        | 53 ± 16              | 57 ± 31                         |
| Apo A-I                    | 139 ± 19             | 147 ± 29                       | 141 ± 22             | 144 ± 23                        |
| Vasomotor Function (%)     |                      |                                |                      |                                 |
| Flow-mediated Dilation     | 4.93 ± 1.89          | 6.58 ± 1.87*                   | 4.66 ± 1.64          | 6.78 ± 1.92*                    |
| Nitroglycerin Dilation     | 11.99 ± 3.38         | 12.60 ± 2.79                   | 11.94 ± 3.18         | 12.38 ± 3.82                    |
| MDA (μM)                   | 1.33 ± 0.52          | 1.10 ± 0.53*                   | 1.34 ± 0.60          | 1.01 ± 0.41*                    |
| Cytokines                  |                      |                                |                      |                                 |
| MCP-1 (pg/mL)              | 188 ± 57             | 171 ± 37                       | 178 ± 38             | 159 ± 31*                       |
| C-reactive protein (mg/dL) | 0.24 (0.11-0.47)     | 0.11 (0.11-0.18)*              | 0.19 (0.10-0.42)     | 0.12 (0.10-0.25)*               |

Data are expressed as means±SD or median (25-75%). \*:  $p<0.05$  for comparison with the baseline value, Apo : apolipoprotein, MDA : malondialdehyde, MCP-1 : monocyte chemoattractant protein-1



**Fig. 1.** Flow-mediated dilation on simvastatin+placebo and simvastatin+ramipril. Simvastatin alone or combined with ramipril significantly improved the percent flow-mediated dilator response to hyperemia relative to baseline measurements. However, simvastatin combined with ramipril changed to greater extent but statistically insignificant the percent flow-mediated dilator response to hyperemia than simvastatin alone. Mean values are identified by open circles.

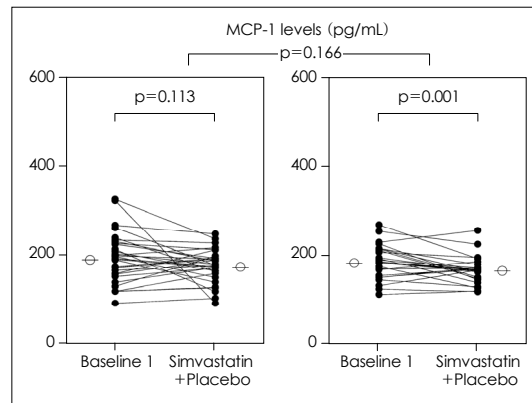
0.001)도 낮추는 효과가 있었으나, HDL 콜레스테롤 농도와 아포지방단백 A-1 농도는 투여전과 유의한 차이가 없었다.

#### 혈관운동기능과 MDA에 대한 치료 효과

Simvastatin 단독 또는 ramipril과 병합요법은 기본 측정값에 비하여 총혈에 의한 유량-매개성 확장 백분율이 각각 46%와 59%(양군에서  $p<0.001$ , Fig. 1, Table 1)으로 현저히 개선되었다. simvastatin 단독 군보다 simvastatin과 ramipril 병합요법에서 더 크게 개선되는 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다( $p=0.122$ ). 각각의 치료사이에 nitroglycerin에 의한 상완동맥 확장은 유의한 차이가 없었으며, 각각의 기본값에 비교하여 유의하게 증가하지는 않았다. Simvastatin 단독 또는 ramipril과 병합요법은 기본측정값에 비하여 혈장 MDA 농도를 각각 6%( $p<0.05$ )와 13%( $p<0.001$ )로 감소시켰다. simvastatin 단독 군보다 simvastatin과 ramipril 병합요법에서 더 크게 개선되는 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

#### 염증표식자에 대한 치료 효과

Simvastatin 단독 요법은 MCP-1의 혈장농도를 의미있게 감소시키지는 못했지만 ramipril과의 병합요법



**Fig. 2.** Changes in plasma levels of monocyte chemoattractant protein (MCP)-1 on simvastatin+placebo and simvastatin+ramipril. Simvastatin alone or combined with ramipril reduced plasma levels of MCP-1 relative to baseline measurements. However, simvastatin combined with ramipril reduced plasma levels of MCP-1 to greater extent but statistically insignificant than simvastatin alone. Mean values are identified by open circles.

경우에는 의미있는 감소를 보였다( $p=0.001$ , Fig. 2, Table 1). 하지만 두 치료 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다. Simvastatin 단독으로 치료하는 동안에는 MCP-1의 변화정도와 유량-매개성 확장의 변화정도 사이에는 역상관 관계가 있었으나( $r=-0.450$ ,  $p=0.010$ ), simvastatin과 ramipril 병합요법 치료간에는 서로 관계가 없었다( $r=-0.051$ ,  $p=0.780$ ). Simvastatin 단독 또는 ramipril과 병합요법은 기본측정값에 비하여 각각 17%와 17%로 유의하게 혈청 CRP 농도를 낮추었으나(각각  $p<0.01$ ,  $p=0.001$ ), Simvastatin 단독 또는 ramipril과 병합요법간에 통계학적 유의성은 없었다. 또한 실험적 연구에서 제시된 CRP와 MCP-1의 조절에 대한 기전<sup>21)</sup>을 알기 위해 이들 염증 표식자 농도간의 상관 관계를 평가하였으나, 유의한 상관 관계는 없었다.

## 고 찰

본 연구에서 simvastatin 단독 또는 ramipril과의 병합요법 모두가 지질단백 농도를 유의하게 변화시키며 기본 측정값에 비하여 총혈에 의한 유량-매개성 확장 백분율을 개선하고, 혈장 MDA와 cytokine농도를 감소시키는 것을 관찰하였다. simvastatin과 ramipril 병합

요법 치료가 simvastatin 단독 치료보다는 혈장 MDA와 MCP-1 농도와 총혈에 의한 유량-매개성 확장백분율을 더 많이 변화시키는 경향을 보였지만 통계적으로 유의한 차이가 없음을 관찰하였다.

혈관기능에 영향을 주는 것으로 알려진 안지오텐신계와 지질단백은 simvastatin과 ramipril 치료시 내피세포-의존성 혈관확장 반응에 서로 다른 효과를 나타내며, 병합요법시 부가적인 효과를 얻을 수 있음이 기초 연구와 동물실험에서 관찰되었다.<sup>13-15)</sup> 하지만 본 연구에서, simvastatin 단독 또는 ramipril과 병합요법이 NO 생체활성의 지표인 상완동맥의 유량-매개성 확장백분율을 유의하게 개선시키고, oxidant stress의 표식자인 MDA를 감소시켰지만 simvastatin과 ramipril 병합요법 치료가 simvastatin 단독 치료보다 혈장 MDA 농도와 총혈에 의한 유량-매개성 확장백분율을 통계적으로 유의하게 변화시키지 못했음을 관찰하였다.

안지오텐신II와 endothelin은 매우 강력한 내인성 혈관수축제이다. LDL은 AT1 수용체의 상위조절의 발현을 유도하고, 고콜레스테롤혈증 쥐에서 증가된 안지오텐신II의 활성도를 나타내는 AT1 수용체의 혈관발현을 증가시켰다.<sup>10)11)</sup> 더욱이, 고콜레스테롤혈증 환자에서 내인성 endothelin-1의 혈관 활성도는 항진되는데 이것은 endothelin-1의 생산이 증가되었음을 시사한다.<sup>22)</sup> 흥미롭게도 statin은 안지오텐신II 주입에 반응하여 증가된 혈압을 반전시켰고<sup>12)</sup> AT1 수용체 밀도를 하향 조절하였다.<sup>12)13)</sup> 최근 실험적 연구에서 안지오텐신II가 동맥경화증의 진행을 촉진하는 것으로 확인되었다.<sup>14)15)</sup> 이러한 결과는 AT1 수용체에 의해 매개된 안지오텐신II가 superoxide anion 생성과 내피세포 기능 장애를 촉진시키는 기전으로 생각된다.<sup>16)</sup>

그러므로 ramipril과 simvastatin의 병합요법은 LDL 콜레스테롤 농도, oxidant stress의 표식자인 MDA 농도, 안지오텐신II의 발현, 그리고 endothelin의 활성도를 감소시킴으로서 유량-매개성 확장을 개선시킨 것으로 추정된다. 하지만 본 연구에서 연구자들은 simvastatin과 ramipril 병합요법 치료가 simvastatin 단독 치료보다 총혈에 의한 유량-매개성 확장 백분율을 통계적으로 유의하게 개선시키지 못했음을 관찰할 수 있었으며 이는 다른 연구결과와도 일치한다.<sup>23)</sup> 이 연구에서 enalapril과 simvastatin 병합요법이 정상동맥 조영술에 의해 측정된 관상동맥경화증의 진행에 효

과가 없는 것으로 보고되었다.<sup>23)</sup>

Simvastatin 단독 또는 ramipril 병합요법에 대한 혈관효과의 범위를 결정하기 위해 동맥경화증의 발병기전에 중요하다고 생각되는 염증표식자를 측정하였다.

안지오텐신II는 oxidative stress에 의해 유도된 nuclear transcription factor 즉 NF- $\kappa$ B를 활성화시키고,<sup>17)</sup> NF- $\kappa$ B는 proinflammatory transcription factor를 활성화시켜 세포흡착 분자나 chemokines같은 단백질 생산물의 합성을 촉진한다.<sup>17)18)</sup> 또한 혈관운동성 긴장을 개선시키는 것 외에, 혈관구조내의 NO의 생체 활성도를 증가시켜 proinflammatory transcription factor의 활성을 방지하고, 단백질 생산의 합성을 감소시킨다. 그래서, NO의 생체 활성도를 증가시키는 치료는 내피세포 표면에서 proinflammatory 단백질의 합성을 감소시켜 염증을 줄일 수 있다. 이러한 관점에서, 이전 연구에서 본 연구자는 고콜레스테롤혈증 또는 건강한 폐경기 여성에서 conjugated estrogen이 NO활성도의 지표인 내피세포-의존성 혈관확장 반응을 개선시키면서 세포흡착분자를 감소시킴을 관찰하였다.<sup>4)19)</sup> Statin은 인간에서 NO의 활성도를 개선시키고,<sup>4)</sup> 실험적 모델에서 죽상경화반내의 염증세포를 감소시켰다.<sup>24)</sup> 안지오텐신 전환효소 억제제는 인간에서 NO의 생체 활성도를 개선시키고,<sup>5)6)</sup> 음식으로 유도된 고콜레스테롤혈증 원숭이에서 염증세포와 초기 죽종형성을 감소시켰다.<sup>25)</sup>

단핵세포와 내피세포 사이의 세포 상호작용은 statin에 의해 억제되고, 이는 MCP-1과 세포흡착분자 발현의 감소를 통해 매개된다.<sup>26)</sup> 흥미롭게도, statin의 MCP-1과 세포흡착분자 발현에 대한 억제 효과는 mevalonate의 사용으로 완전히 반전된다. 더욱이 NADPH-oxidase-derived superoxide는 고콜레스테롤혈증으로 유도된 백혈구 내피세포 유착에 관여한다.<sup>27)</sup> 하지만 기초 연구의 결과와는 달리 본 연구에서는 Simvastatin 단독 요법이 MCP-1 농도를 유의하게 감소시키지 못했다. CRP는 현재 급성 염증 표식자 뿐만 아니라 중요한 염증 매개체로 알려져 있다. CRP가 MCP-1과 같은 다른 cytokines 생성을 조절할 수 있음이 실험적 연구에서 관찰되었다.<sup>21)</sup> 그러나 본 연구에서 연구자는 인간에서 CRP 농도와 MCP-1 농도와는 상관 관계가 없는 것을 관찰하였다.

결론적으로 기초 연구와 동물실험의 결과와는 달리 연구자들은 본 연구에서 simvastatin과 ramipril 병합

요법이 simvastatin 단독보다 내피세포 기능을 더 향상시켰지만 통계적으로 유의하지 않음을 관찰하였다. 이는 근소한 차이를 관찰하기 위해서는 많은 환자가 필요하다는 기본적인 통계 개념에 비추어 볼 때 해답을 얻기 위해서는 더 많은 환자를 포함한 대규모의 임상연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 배경 및 목적:

Statin제제와 안지오텐신 전환효소 억제제의 생물학적 효과에 대한 기전이 다르기 때문에, 본 연구자들은 고콜레스테롤혈증 환자에서 simvastatin단독 또는 ramipril과의 병합요법에 대한 혈관반응을 관찰하였다.

### 방 법:

32명의 고콜레스테롤혈증 환자에게 하루 1회 simvastatin 20 mg과 위약을 또는 ramipril를 2개월 동안 복용하도록 하였으며, 2개월간의 washout 기간을 가졌다. 본 연구는 무작위, 이중맹검, 위약-대조군, 교차실험으로 진행되었다.

### 결 과:

Simvastatin단독 또는 ramipril과의 병합요법은 지단백에 유의한 변화를 보였으며, 기본 측정값에 비하여 총혈에 의한 유량-매개성 확장 백분율이 각각  $46 \pm 48\%$ 와  $59 \pm 66\%$ (양군에서  $p < 0.001$ )으로 개선되었고, 기본 측정값에 비하여 혈장 malondialdehyde(MDA) 농도를 각각  $6 \pm 57\%$  ( $p = 0.045$ )와  $13 \pm 47\%$  ( $p < 0.001$ )로 감소시켰다. 또한 혈장 단핵세포 화학유인단백질(plasma monocyte chemoattractant protein, MCP)-1의 혈장농도를 기본 측정값에 비하여 각각  $3 \pm 27\%$ 와  $9 \pm 16\%$ (각각  $p = 0.113$ 과  $p = 0.001$ )씩 낮추었으며, 기본 측정값에 비하여 혈청 CRP 농도를 각각  $17 \pm 75\%$ 와  $17 \pm 37\%$ 로 유의하게 낮추었다.(각각  $p = 0.003$ ,  $p = 0.001$ ) 그러나, simvastatin 단독 군보다 simvastatin과 ramipril 병합요법에서 총혈에 의한 유량-매개성 확장 백분율과 혈장 MDA와 MCP-1 농도가 더 크게 개선되었지만 통계적으로 유의하지는 않았다.

### 결 론:

Simvastatin 단독군과 ramipril과의 병합요법이 고콜레스테롤혈증 환자에서 내피세포 기능을 향상시켰지만 ramipril과의 병합요법이 Simvastatin 단독군보다 통계

적으로 유의하게 향상시키지는 못했다.

**중심 단어 :** HMG-CoA 환원효소 억제제 ; 안지오텐신 전환효소 억제제 ; 내피세포기능.

이 논문은 2002년 제75차 미국심장학회 학술대회(American Heart Association 75th Annual Scientific Session in Chicago in November 17-20, 2002)와 2003년 제52차 미국심장학회 학술대회(American College of Cardiology 52th Annual Scientific Session in Chicago in March 30-April 2, 2003)에서 발표되었음. 2001년 대한순환기학회 학술상 연구비(#2001-1)의 보조에 의해서 연구가 시행되었음.

## REFERENCES

- 1) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 participants with coronary heart disease. Lancet* 1994;344:1383-9.
- 2) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. *Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 3) Koh KK. *Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability. Cardiovasc Res* 2000;47:648-57.
- 4) Koh KK, Cardillo C, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Wacławski MA, Panza JA, Cannon RO 3rd. *Vascular effect of estrogen and cholesterol-lowering therapies in hypercholesterolemic postmenopausal women. Circulation* 1999;99:354-60.
- 5) Mancini GB, Henry GC, Macaya C, O'Neill BJ, Pucillo AL, Carere RG, Wargovich TJ, Mudra H, Luscher TF, Klibaner MI, Haber HE, Uprichard AC, Pepine CJ, Pitt B. *Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. Circulation* 1996;94:258-65.
- 6) Koh KK, Bui MN, Hathaway L, Csako G, Wacławski MA, Panza JA, Cannon RO 3rd. *Mechanism by which quinapril improves vascular function in coronary artery disease. Am J Cardiol* 1999;83:327-31.
- 7) Mombouli JV, Vanhoutte PM. *Kinins and endothelium-dependent relaxations to converting enzyme inhibitors in perfused canine arteries. J Cardiovasc Pharmacol* 1991;18:926-7.
- 8) Griendling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. *Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. Circ Res* 1994;74:1141-8.
- 9) Hayek T, Attias J, Coleman R, Brodsky S, Smith J, Breslow JL, Keidar S. *The angiotensin-converting enzyme inhibitor, fosinopril, and the angiotensin II receptor antagonist, losartan, inhibit LDL oxidation and attenuate atherosclerosis independent of lowering blood pressure in apolipoprotein E deficient mice. Cardiovasc Res* 1999;44:579-87.
- 10) Nickenig G, Sachinidis A, Michaelsen F, Böhm M, Seewald S, Vetter H. *Upregulation of vascular angiotensin II receptor gene expression by low-density lipoprotein in vascular smooth muscle cells. Circulation* 1997;95:473-8.

- 11) Nickenig G, Jung O, Strehlow K, Zolk O, Linz W, Scholkens BA, Bohm M. *Hypercholesterolemia is associated with enhanced angiotensin AT1-receptor expression. Am J Physiol* 1997;272:H2701-7.
- 12) Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, Kebben D, Jockenhovel F, Bohm M. *Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men. Circulation* 1999;100:2131-4.
- 13) Dechend R, Fiebeler A, Park JK, Muller DN, Theuer J, Mervaala E, Bieringer M, Gulba D, Dietz R, Luft FC, Haller H. *Amelioration of angiotensin II-induced cardiac injury by a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. Circulation* 2001;104:576-81.
- 14) Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. *Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. Circulation* 2001;103:448-54.
- 15) Daugherty A, Manning MW, Cassis LA. *Angiotensin II promotes atherosclerotic lesions and aneurysms in apolipoprotein E-deficient mice. J Clin Invest* 2000;105:1605-12.
- 16) Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Griendling KK, Harrison DG. *Modulation of extracellular superoxide dismutase expression by angiotensin II and hypertension. Circ Res* 1999;85:23-8.
- 17) Pueyo ME, Gonzalez W, Nicoletti A, Savoie F, Arnal JF, Michel JB. *Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:645-51.
- 18) Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. *Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. Circ Res* 1995;76:980-6.
- 19) Koh KK, Jin DK, Yang SH, Lee SK, Hwang HY, Kang MH, Kim W, Kim DS, Choi IS, Shin EK. *Vascular effects of synthetic or natural progestagen combined with conjugated equine estrogen in healthy postmenopausal women. Circulation* 2001;103:1961-6.
- 20) Koh KK, Son JW, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Choi YM, Kim DS, Jeong EM, Park GS, Choi IS, Shin EK. *Comparative effects of diet and statin on nitric oxide bioactivity and matrix metalloproteinases in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:e19-23.
- 21) Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET, Chang J. *Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. Circulation* 2001;103:2531-4.
- 22) Cardillo C, Kilcoyne CM, Cannon RO 3rd, Panza JA. *Increased activity of endogenous endothelin in patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol* 2000;36:1483-8.
- 23) Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Catellier D, Tymchak W, Dzavik V, Taylor D, Yokoyama S, Montague TJ. *Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. Circulation* 2000;102:1748-54.
- 24) Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC. *HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:1212-7.
- 25) Strawn WB, Chappell MC, Dean RH, Kivlighn S, Ferrario CM. *Inhibition of early atherogenesis by losartan in monkeys with diet-induced hypercholesterolemia. Circulation* 2000;101:1586-93.
- 26) Scalia R, Appel JZ 3rd, Lefer AM. *Leukocyte-endothelium interaction during the early stages of hypercholesterolemia in the rabbit: role of P-selectin, ICAM-1, and VCAM-1. Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1093-100.
- 27) Stokes KY, Clanton EC, Russell JM, Ross CR, Granger DN. *NAD (P)H oxidase-derived superoxide mediates hypercholesterolemia-induced leukocyte-endothelial cell adhesion. Circ Res* 2001;88:499-505.