

고콜레스테롤혈증 환자에서 Pravastatin(Mevalotin®)의 임상효과

서울대학교 의과대학 내과학교실

김준수 · 한기훈 · 박승우 · 방준경 · 홍석근 · 손대원
오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Clinical Efficacy of Pravastatin in Patients with Hypercholesterolemia

June Soo Kim, M.D., Ki Hoon Han, M.D., Seung Woo Park, M.D.,
Joon Kyung Bang, M.D., Suk Keun Hong, M.D., Dae Won Sohn, M.D.,
Byung Hee Oh, M.D., Myoung Mook Lee, M.D., Young Bae Park, M.D.,
Yun Shik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : This study was designed to evaluate the clinical efficacy of pravastatin, HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with hypercholesterolemia.

Methods and Results : Pravastatin 5 mg was administered twice daily for 12 weeks in twenty five patients (12 male, 13 female) with hypercholesterolemia (>240 mg/dl). Compared with pretreatment levels, pravastatin significantly decreased levels of total cholesterol (281 ± 41 mg/dl versus 218 ± 31 mg/dl) by 22% and LDL-cholesterol (199 ± 46 mg/dl versus 137 ± 37 mg/dl) by 31% with significantly decreased total-cholesterol/HDL-cholesterol ratio (7.1 ± 3.0 versus 5.1 ± 1.6) and LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio (5.1 ± 2.5 versus 3.3 ± 1.4) ($p < 0.005$, respectively). During pravastatin treatment, the level of Apo B (164 ± 38 mg/dl versus 123 ± 20 mg/dl) was decreased significantly by 24% with significantly decreased Apo B/Apo A-1 ratio (1.4 ± 0.5 versus 1.0 ± 0.3) ($p < 0.005$, respectively). No serious side effects were found.

Conclusions : Results from the present study show that pravastatin is an effective and well-tolerated cholesterol-lowering agent.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Pravastatin.

서 론

고콜레스테롤혈증은 죽상경화증과 관동맥질환의 주요 위험인자로 알려져 있으며^{1,2)}, 혈청 콜레스테롤치를 감소시킴으로써 심혈관계 질환의 발생

빈도가 감소됨이 보고되고 있다^{3,4)}. 또한 고콜레스테롤혈증을 동반한 관동맥질환 환자에서 장기간 약물에 의해 혈청 콜레스테롤치를 감소시키면 관동맥 병변이 호전되는 것으로 보고되고 있다^{5,6)}. 최근 국내에서도 식생활 방식의 변화로 죽상경

화증으로 인한 관동맥질환이 증가하는 추세로 고콜레스테롤혈증의 예방 및 치료에 대한 관심이 높아지고 있다.

최근 FDA에 의해 고콜레스테롤혈증 치료제로 인정된 pravastatin은 HMG-CoA(Hydroxy Methyl Glutaryl Coenzyme A) 還元酵素阻害劑로 콜레스테롤 생합성을 경쟁적으로 억제하여 혈청 총콜레스테롤(total cholesterol, 이하 Total-C로 약함), 특히 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein cholesterol, 이하 LDL-C로 약함)을 감소시키고; 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein, 이하 HDL-C로 약함)을 증가시키는 효과가 있고 비교적 부작용이 적다고 보고되고 있다^{7,8)}. 국내에서는 유등⁹⁾, 서등¹⁰⁾이 pravastatin의 효과를 보고하였다.

저자들은 고콜레스테롤혈증 치료에 있어 pravastatin의 임상효과를 평가하기 위하여 고콜레스테롤혈증 환자에 pravastatin을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 2월부터 동년 12월까지 서울대학교 병원 내과외래를 방문한 환자들 중 혈청 Total-C치가 240 mg/dl 이상인 환자 34명을 대상으로 하였다. 대상환자 선정시 1) 70세 이상과 18세 미만인 자 2) 폐경기전의 가임여성 3) 혈청 중성지방(triglyceride, 이하 TG로 약함)치가 350 mg/dl 이상인 환자 4) type I, III, IV, 혹은 V형 고지혈증 환자 5) 심한 간 혹은 신질환 환자 6) 3개월 미만의 급성 심근경색증 환자 7) 2차성 고콜레스테롤증 환자 들은 제외하였다. 분석 대상은 placebo 투약 후 제외된 7명과 pravastatin 투약 기간 중 탈락된 2명을 제외한 25명(가족성 고지혈증 환자 2명 포함,

평균연령: 54±10세; 남자 12 예, 여자 13예)으로 하였다. 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 진단은 가족력과 Achilles腱 두께로 진단하였다.

2. 방 법

선택기준에 부합되는 환자들은 치료 시작전 병력, 이학적 검사, 안과학적 검사 및 검사실 검사(전혈구계산치, 뇨검사, 간기능검사, 혈청 뇨산, 혈청 BUN, 혈청 크레아티닌, 혈청 CPK, 혈청 LDH, 공복시 혈당)를 시행하였다. 일단 치료가 시작된 후에는식이습관을 바꾸지 않도록 하였다.

약물투여는 우선 4주간 placebo를 투여 후 측정된 혈청 Total-C치가 240 mg/dl 이상인 경우 pravastatin 10 mg을 12주간 아침 및 저녁식사시 각각 5 mg씩 경구로 분할 투여하였다(Table 1).

혈청 지질 및 아포지단백(apolipoprotein) 검사는 placebo 투여 4주말, pravastatin 투여 4, 8, 12주말 및 12주 치료 종료후 washout period 4주말 방문시 Total-C, LDL-C, HDL-C, TG, Apo A-1, Apo B를 측정하였다. Total-C는 효소법(cholesterol esterase cholesterol oxidase peroxidase)¹¹⁾, LDL-C는 $LDL = Total-C - (TG/5 + HDL-C)$ 로¹²⁾, HDL-C는 phosphotungstate로 분리 후 효소법¹³⁾으로 측정하였으며, TG는 효소법¹⁴⁾, Apo-1 및 Apo B는 immunonephelometric assay에 의해 측정하였다.

placebo 투여 4주말, pravastatin 투여 4, 8, 12주말 방문시 유해반응에 대한 문진과 대상환자 선정시 시행하였던 검사실검사를 시행하였다. 안과학적 검사는 pravastatin 투여 12주말에 시행하여 투여전과 비교하였다.

3. 통 계

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며 약제 투여 전후의 혈청지질치의 변화는 paired t-test를 이용하여 검정하고 p value가 0.05 이하이면

Table 1. Schedule and drug dosage

placebo period	drug period	drug period	drug period	washout period
-4 wks	0 wks	4 wks	8 wks	12 wks
				16 wks

pravastatin : 5mg b.i.d.

통계학적으로 유의하다고 인정하였다.

결 과

1. 혈청 지질치의 변화(Table 2, Fig. 1)

1) Total-C은 기준치가 평균 281 ± 41 mg/dl였으며, placebo 투여 4주말에는 평균 278 ± 38 mg/dl (mean percent change -1%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, pravastatin 투여 4주말에는 평균 225 ± 45 mg/dl(-20%)로, 8주말에는 평균 222 ± 37 mg/dl(-21%)로, 12주말에는 평균 218 ± 31 mg/dl(-22%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주말에는 평균 259 ± 31 mg/dl였다.

2) LDL-C은 기준치가 평균 199 ± 46 mg/dl였으며, placebo 투여 4주말에는 평균 198 ± 44 mg/dl(0%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, pravastatin 투여 4주말에는 평균 146 ± 51 mg/dl(-27%)로, 8주말에는 평균 141 ± 43 mg/dl(-30%)로, 12주말에는 평균 137 ± 37 mg/dl(-31%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주말에는 평균 176 ± 37 mg/dl였다.

3) HDL-C은 기준치가 평균 44 ± 13 mg/dl였으며, placebo 투여 4주말에는 평균 44 ± 13 mg/dl(3%)로, pravastatin 투여 4주말에는 평균 46 ± 13 mg/dl(9%)로, 8주말에는 평균 45 ± 11 mg/dl(7%)로, 12주말에는 평균 44 ± 9 mg/dl(6%)로 기준치에

Table 2. Changes of serum lipid level during pravastatin treatment

	baseline	placebo	4 wks	8 wks	12 wks	washout
Total-C(mg/dl)	281 ± 41	278 ± 38	$225 \pm 45^{**}$	$222 \pm 37^{**}$	$218 \pm 31^{**}$	$259 \pm 31^{**}$
LDL-C(mg/dl)	199 ± 46	198 ± 44	$146 \pm 51^{**}$	$141 \pm 43^{**}$	$137 \pm 37^{**}$	$176 \pm 37^{**}$
HDL-C(mg/dl)	44 ± 13	44 ± 13	46 ± 13	45 ± 11	44 ± 9	43 ± 12
Total-C/HDL-C ratio	7.1 ± 3.0	6.8 ± 2.4	$5.3 \pm 2.4^{**}$	$5.2 \pm 1.7^{**}$	$5.1 \pm 1.6^{**}$	$6.4 \pm 2.0^*$
LDL-C/HDL-C ratio	5.1 ± 2.5	4.9 ± 2.1	$3.6 \pm 2.1^{**}$	$3.3 \pm 1.6^{**}$	$3.3 \pm 1.4^{**}$	$4.4 \pm 1.7^*$
TG(mg/dl)	186 ± 65	178 ± 67	$159 \pm 59^*$	177 ± 69	183 ± 65	199 ± 74

Values are mean \pm standard deviation * $p < 0.05$; ** $p < 0.005$ vs baseline

C : cholesterol LDL : low-density lipoprotein HDL : high-density lipoprotein

TG : triglyceride LDL-C = Total C - (HDL-C + TG/5)

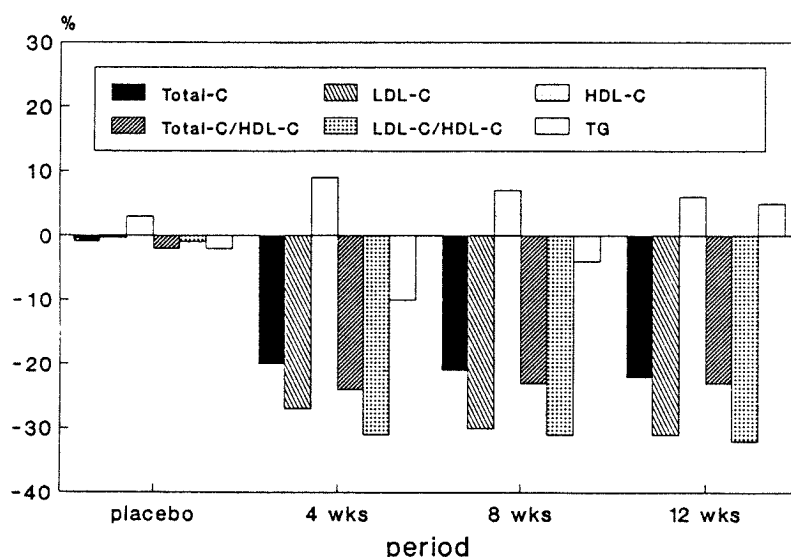


Fig. 1. Mean percent changes of serum lipid during pravastatin treatment
Abbreviations as in Table 2.

Table 3. Changes of serum apolipoprotein level during pravastatin treatment

	baseline	4 wks	8 wks	12 wks	washout
Apo A-1(mg/dl)	125±31	127±29	131±26	122±23	123±23
Apo B(mg/dl)	164±38	134±37**	128±25**	123±20**	154±24
Apo B/Apo A-1 ratio	1.4±0.5	1.1±0.5**	1.0±0.3**	1.0±0.3**	1.3±0.4

Values are mean±standard deviation *p<0.05 ; **p<0.005 vs baseline

Apo A-1 : apolipoprotein A-1 Apo B : apolipoprotein B

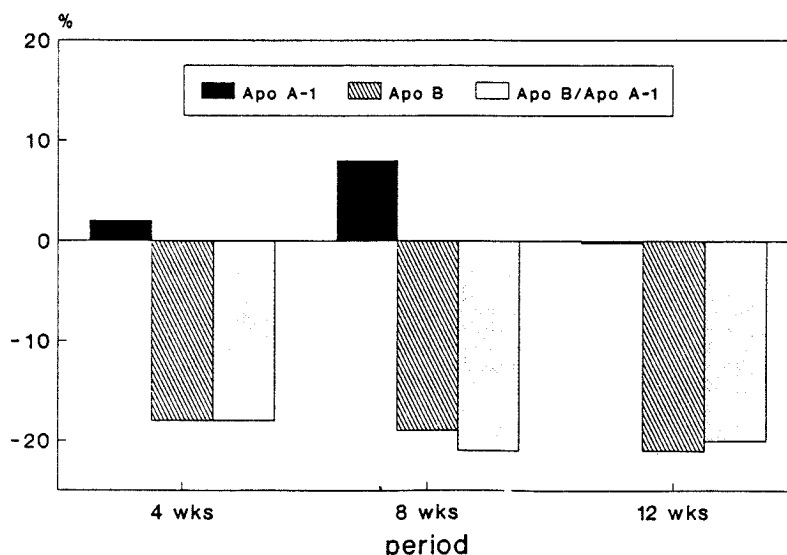


Fig. 2. Mean percent changes of serum apolipoprotein during pravastatin treatment
Abbreviations as in Table 3.

비교하여 각각 유의한 변화가 없었다. washout period 4주말에는 평균 $43 \pm 12 \text{ mg/dl}$ 였다.

4) Total-C/HDL-C ratio는 기준치가 평균 7.1 ± 3.0 였으며, placebo 투여 4주말에는 평균 6.8 ± 2.4 (-2%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, pravastatin 투여 4주말에는 평균 5.3 ± 2.4 (-24%)로, 8주말에는 평균 5.2 ± 1.7 (-23%)로, 12주말에는 평균 5.2 ± 1.6 (-23%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주말에는 평균 6.4 ± 2.0 였다.

5) LDL-C/HDL-C ratio는 기준치가 평균 5.1 ± 2.5 였으며, placebo 투여 4주말에는 평균 4.9 ± 2.1 (-1%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, pravastatin 투여 4주말에는 평균 3.6 ± 2.1 (-31%)로, 8주말에는 평균 3.3 ± 1.6 (-31%)로, 12주말에는 평균 3.3 ± 1.4 (-32%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주말에는 평균 4.4 ± 1.7 였다.

6) TG는 기준치가 평균 $186 \pm 65 \text{ mg/dl}$ 였으며, placebo 투여 4주말에는 평균 $178 \pm 67 \text{ mg/dl}$ (-2%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, pravastatin 투여 4주말에는 평균 $159 \pm 59 \text{ mg/dl}$ (-10%)로 유의하게 감소하였다($p < 0.05$). 8주말에는 평균 $177 \pm 69 \text{ mg/dl}$ (-4%)로, 12주말에는 평균 $183 \pm 65 \text{ mg/dl}$ (5%)로 기준치에 비교하여 각각 유의한 변화가 없었다. washout period 4주말에는 평균 $199 \pm 74 \text{ mg/dl}$ 였다.

2. 혈청 아포지단백치의 변화 (Table 3, Fig. 2)

1) Apo A-1은 기준치가 평균 $125 \pm 31 \text{ mg/dl}$ 였으며, pravastatin 투여 4주말에는 평균 $127 \pm 29 \text{ mg/dl}$ (2%)로, 8주말에는 평균 $131 \pm 26 \text{ mg/dl}$ (8%)로, 12주말에는 평균 $122 \pm 23 \text{ mg/dl}$ (0%)로 기준치에 비교하여 각각 유의한 변화가 없었다. washout period 4주말에는 평균 $123 \pm 23 \text{ mg/dl}$ 였다.

2) Apo B는 기준치가 평균 $164 \pm 38 \text{ mg/dl}$ 였으며,

pravastatin 투여 4주말에는 평균 $134 \pm 37 \text{mg/dl}$ (-18%)로, 8주말에는 평균 $128 \pm 25 \text{mg/dl}$ (-19%)로, 12주말에는 평균 $123 \pm 20 \text{mg/dl}$ (-24%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주말에는 평균 $154 \pm 24 \text{mg/dl}$ 였다.

3) Apo B/Apo A-1 ratio는 기준치가 평균 1.4 ± 0.5 였으며, pravastatin 투여 4주말에는 평균 1.1 ± 0.5 (-18%)로, 8주말에는 평균 1.0 ± 0.3 (-21%)로, 12주말에는 평균 1.0 ± 0.3 (-20%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주말에는 평균 1.3 ± 0.4 였다.

3. 부작용

투약중 경미한 상복부 통증이 1명에서 발생하였으나 투약을 중지할 정도는 아니었다.

4. 검사 소견의 변화

혈청 CPK의 경미한 상승($189 \text{U/L} \rightarrow 294 \text{U/L}$)이 1명에서, 혈청 빌리루빈의 상승($1.0 \text{mg/dl} \rightarrow 1.6 \text{mg/dl}$; $0.9 \text{mg/dl} \rightarrow 1.8 \text{mg/dl}$)이 transaminase의 상승 없이 2명에서 발생하였으나 임상적으로 문제가 되지 않았다. 안과학적 검사는 pravastatin 투여전 후로 비교가 가능한 15례에 모두에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

고 안

1987년 미국 NCEP 위원회에서 발표된 고콜레스테롤혈증 치료 지침¹⁵⁾에서는 식이요법이 가장 선행되어야 하며 최소 6개월간 식이요법을 실시 후 그 효과가 불충분할 시 약물요법을 식이요법과 함께 병용하는 것을 권장하고 있으나 식이요법에 의한 혈청 콜레스테롤치의 저하는 한계가 있으므로 약물요법을 병용하는 경우가 많다. 고콜레스테롤혈증의 치료목표는 관동맥질환이 없는 고콜레스테롤혈증 환자에서는 혈청 LDL-C치는 160mg/dl 미만, Total-C치는 240mg/dl 미만으로 하고 관동맥질환이 있거나, 관동맥질환 위험인자가 2개 이상일 때는 LDL-C치가 130mg/dl 미만, Total-C치가 200mg/dl 미만으로 유지하는 것이 바람직하다고 하였고, 식이요법으로 이 수준으로 유지가 되지 않을 때 약물요법을 실시할 것을 권장하고

있다¹⁵⁾. 1987년 일본에서는 고콜레스테롤혈증 치료 기준으로 Total-C치를 220mg/dl 이상으로 하였다¹⁶⁾.

혈청 Total-C 측정에서 검사의 정확도와 정밀도가 고려되어야 하는데, 미국 NCEP의 Laboratory Standardization Panel에서 정한 혈청 Total-C 검사의 정확도와 정밀도 허용범위는 현재 잠정적으로 각각 5% 이내로 잡고 있으며 1992년에는 각각 3% 이내가 되도록 권고하고 있다¹⁷⁾. 국내에서는 대한임상검사정도관리학회에서 시행 조사한 전국 평균은 9.1%로 보고하고 있다¹⁸⁾. 이러한 사항을 고려하면 치료를 시작하기전에 혈청 Total-C를 2회 내지 3회 정도 반복 검사를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각된다. 저자들의 경우에는 혈청 Total-C치가 240mg/dl 인 35명을 대상으로 식이습관을 바꾸지 않는 상태에서 placebo를 1달간 투여하여 혈청 Total-C치를 재측정시 7명에서 치료대상 기준에서 제외되었다.

고지혈증 치료제로 사용되는 약물의 혈청 콜레스테롤에 대한 효과는 Cholestyramine이 15~25%, Nicotinic acid가 15~20%, Gemfibrozil이 5~10%, Probucol이 10~15%, HMG-CoA還元酵素阻害劑인 Lovastatin은 25~45%로 Lovastatin의 혈청 콜레스테롤 감소 효과가 가장 현저하였다¹⁹⁾. HMG-CoA還元酵素阻害劑는 현재까지 여러가지 종류가 개발되어 있는 데, 1976년 Endo등²⁰⁾은 Penicillium citrium에서 콜레스테롤 생합성을 강력히 저해하는 물질 중 가장 강력한 ML-236B를 Compactin으로 개발하였고, 1979년에 三共社가 ML-236B 연관 화합물중에서 강력한 콜레스테롤 합성을 억제하는 물질인 CS-514를 발견하여 1981년 Pravastatin(Mevalotin)으로 개발하였다. 1980년 Merck社가 ML-236B보다 혈청 지질 개선 효과가 더 우수한 MB-530B를 발견하여 Lovastatin으로 개발하였다. 1981년에는 Merck社는 Lovastatin을 부분적 화학수식을 한 MK-733을 Simvastatin으로 개발하였다.

HMG-CoA還元酵素阻害劑의 작용기전은 간에서 콜레스테롤 생합성 초기단계인 HMG-CoA에서 mevalonate로 환원되는 과정에 관여하는 HMG-CoA reductase를 경쟁적으로 억제함으로써 LDL 생성을 억제하고 세포표면에 있는 저밀도지단백

Generic name : Pravastatin sodium

Chemical name : Sodium(+)-(3R, 5R)-3, 5-dihydroxy-7-[(1S, 2S, 6S, 8S, 8aR)-6-hydroxy-2-methyl-8-[(S)-2-methylbutyryloxy]-1, 2, 6, 7, 8, 8a-hexahydrol-1-naphthyl]heptanoate

Molecular formula : $C_{23}H_{35}NaO_7$

Molecular weight : 446.52

Structural formula :

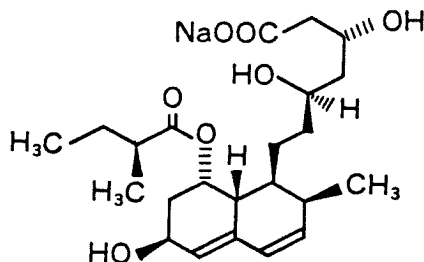


Fig. 3. Physicochemical properties of pravastatin.

수용체(LDL receptor)의 수를 증가시켜 혈청내 LDL-C의 제거를 촉진시킨다고 알려져 있다²¹⁾.

Pravastatin은 초기 HMG-CoA 환원酵素阻害劑인 ML-236B(compactin)의 노중 대사 물질의 하나로서 그 물리화학적 특성은 Fig. 3과 같으며 compactin에 비하여 콜레스테롤 합성을 억제하는 효과가 우수할 뿐 아니라 조직 선택성에 있어 주로 간이나 장관의 콜레스테롤 생성을 억제하고 호르몬 생성기관의 콜레스테롤 생성에 미치는 효과가 적다고 알려져 있다²²⁾.

Pravastatin은 원발성 고콜레스테롤혈증 환자뿐 아니라 헤테로형 가족성 고콜레스테롤혈증(heterozygous familial hypercholesterolemia) 환자에서도 혈청 지질 개선 효과가 좋고, 그 효과는 3주 내지 4주에서 최대로 나타나는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 저자들의 경우에도 pravastatin 투여 4주 후에 혈청 Total-C치 및 LDL-C치가 현저히 감소하였으며 8주, 12주후에는 큰 변화가 없었다. Nakaya등⁷⁾은 pravastatin의 지질 개선 효과는 투여 용량에 따라 증대될 수 있는 것으로 보고하였다. 4주 투약기간 중 혈청 Total-C치는 5mg 투여群에서 11.1%, 20mg 투여群에서 18.8%, 40mg 투여群에서 25.3% 감소하였고, 혈청 LDL-C치는 혈청 Total-C치와 마찬가지로 투여 용량에 따라 감소하는 경향이나 그 효과는 더 현저하여 5mg 투여群에서 16.6%, 20mg 투여群에서 29.1%, 40mg 투여群에서 38.5% 감소하였다. 혈청 HDL-C치는 5mg 투여群에서 7.2%, 20mg 투여群에서 4.9%, 40mg

투여群에서 11.8% 증가하였지만 40mg 투여群에서만 유의한 증가를 보였다. 혈청 TG치는 별로 변동이 없으며, 40mg 투여群에서만 유의한 감소를 보였다. 혈청 Apo A-1치는 모든 투여群에서 유의한 변화를 보이지 않았다. 혈청 Apo B치는 5mg 투여群에서 11.5%, 20mg群에서 23.3%, 40mg群에서 28.8% 감소하였다. 山本등⁸⁾은 pravastatin 10내지 20mg을 15개월간 장기간투여하여 혈청 Total-C치 20.7% 감소, 혈청 LDL-C치 27.2% 감소, 혈청 HDL-C치 9.2% 증가 소견을 관찰하였다. 국내에서 유등⁹⁾은 혈청 Total-C치 220mg/dl 이상인 환자에서 pravastatin 10mg을 1일량으로 8주간 투여하여 혈청 Total-C치 21% 감소, 혈청 LDL-C치 30% 감소, 혈청 HDL-C치 8% 증가, 혈청 TG치 16% 감소의 지질 개선효과를 관찰하였고, 서등¹⁰⁾은 혈청 Total-C치 250mg/dl 이상인 환자에서 pravastatin 10mg을 1일량으로 하여 12주간 투여하여 혈청 Total-C치 34% 감소, 혈청 LDL-C치 43% 감소를 관찰하였으나, 혈청 TG 및 HDL-C는 유의한 변화가 없었다. 저자들의 경우에는 pravastatin 투여후 혈청 Total-C치, LDL-C치, Apo B치의 유의한 감소 소견을 관찰할 수 있었으나, 혈청 HDL-C치의 유의한 증가나, TG치의 유의한 감소 소견은 관찰할 수 없었다. 그러나 저자들의 경우 투여용량을 1일 10mg으로 제한하였기 때문에 고용량 투여에 의한 혈청 지질치의 변화를 관찰할 수는 없었다.

Pravastatin의 부작용으로는 상복부 통증, 설사,

피부 발진, 수정체혼탁, myopathy, 간기능 검사 이상을 일으킬 수 있으나, 대부분 경미한 정도의 증상 및 검사 소견을 보고하고 있다^{7,8)}. 저자들의 경우에도 약투여를 중단해야할 정도의 심한 증상 및 검사소견은 관찰할 수 없었다.

요 약

연구배경 : 본 연구는 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 혈청 지질 개선 효과가 우수하고 부작용이 드문 것으로 알려져 있는 HMG-CoA 還元酵素阻害劑인 pravastatin의 임상효과를 평가하려고 하였다.

방법 및 결과 :식이습관을 바꾸지 않는 상태에서 4주간의 placebo 투여 후 혈청 Total-C치가 240 mg/dl 이상인 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 25예 (남자 12명, 여자 13명)에 대하여 pravastatin 5 mg을 12주간 아침 및 저녁으로 2회 경구로 투여 하였다. pravastatin 12주 투여 후 기준치와 비교 하여, 혈청 Total-C치는 281 ± 41 mg/dl에서 218 ± 31 mg/dl로, 혈청 LDL-C치는 199 ± 46 mg/dl에서 137 ± 37 mg/dl로 각각 22%, 31%로 유의하게 감소하였으며($p < 0.005$), 혈청 Total-C/HDL-C ratio는 7.1 ± 3.0 에서 5.2 ± 1.6 으로, 혈청 LDL-C/HDL-C ratio는 5.1 ± 2.5 에서 3.3 ± 1.4 로 각각 23%, 32%로 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). 혈청 Apo B치는 164.38 mg/dl에서 123 ± 20 mg/dl로, 혈청 Apo B/Apo A-1 ratio는 1.4 ± 0.5 에서 1.0 ± 0.3 으로 각각 24%, 20%로 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). Pravastatin 투여 후 임상적으로 의미있는 증상이나 검사상 이상소견은 관찰되지 않았다.

결 론 : 이상의 결과로 pravastatin은 고콜레스테롤혈증 치료제로써 그 효과가 현저하며 안전한 것으로 사료된다.

References

- 1) Kannel WB, Castelli WD, Gordon T, Mcnamara PM : Serum cholesterol, lipoprotein and risk of coronary heart disease ; The Framingham study. *Ann Intern Med* 74 : 1-12, 1971
- 2) Keys A, Asaranit C, Blackburn H, Buchem FSP, Buzina R, Djordjevic BS, Fidanza F, Karvonen M,

- Menotti A, Puddu V and Taylor H : Probability of middle-aged men developing coronary artery disease in five years. *Circulation* 45 : 815-828, 1972
- 3) Lipid Research Clinic Program : The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trials I. Reduction in incidence of coronary heart disease and II. Result II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251 : 351-374, 1984
- 4) Lowering blood cholesterol to prevent heart disease : Consensus conference. *JAMA* 253 : 2080, 1985
- 5) Blackenhorn DH : Can atherosclerotic lesions regress ? Angiographic evidence in human. *Am J Cardiol* 65 : 41F, 1990
- 6) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT : Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *NEJM* 323 : 1289-1298, 1990
- 7) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H, Shigematsu H, Hata T, Goto Y : The effect of CS-514 on serum lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic subjects. *JAMA* 257 : 3088-3093, 1987
- 8) 山本章・後藤由夫 吉田尚外 18名 : 高脂血症 CS-514(pravastatin) 長期投與 臨床的 有用性 検討. *臨床醫藥* 4 : 409-437, 1988
- 9) 유원상・고원섭・조병렬・최석구 : 고지혈증에 대한 Pravastatin의 임상효과. *순환기* 20 : 128-134, 1990
- 10) 서순규・이건주 : 고지혈증에 대한 Pravastatin (Mevalotin®)의 효과. *순환기* 20 : 784-792, 1990
- 11) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Paul CFU : Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20 : 470-475, 1974
- 12) Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS : Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 : 499-504, 1972
- 13) Draeger B, Ziegenhord J, Wahlefeld AW : Improved method for the precipitation of serum high density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 28 : 1574-1578, 1982
- 14) Nagele U, Hagele EO, Sauer G, Weidemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW, Gruber W : Reagent for the enzymatic determination of serum total TG

- with improved lipolytic efficiency. J Clin Chem Clin Biochem* 22 : 165-174, 1984
- 15) The Expert Panel : *Report of three National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult. Arch Intern Med* 148 : 36-69, 1988
 - 16) 五島雄一郎 : 高脂血症の治療の最近の考え方. 日本醫師新報 No 3359, 1988
 - 17) U.S. National Institutes of Health, Recommendations for the improving Cholesterol Measurement : *A Report from the Laboratory Standardization Panel of the National Cholesterol Education Program, U.S. Department of Health and Human Services*, 1990
 - 18) 정화순 · 김순호 · 김약수 · 김영기 · 김진규 · 이귀년 · 이주섭 · 최영희 : 임상화학검사 정도관리 현황보고(1989) 임상병리와 정도관리 12 : 1-10, 1990
 - 19) LaRosa JC : *At what levels of total Low- or high density lipoprotein cholesterol should diet/drug therapy be initiated ? United States Guidelines. Am J Cardiol* 65 : 7F, 1990
 - 20) Endo A, Kuroda M, Tanizawa K : *Competitive inhibition of 3-hydroxy 3-methylglutaryl Coenzyme A reductase by ML-236A and ML-236B fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity. FEBS Lett* 72 : 323-326, 1976
 - 21) Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL : *Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. Proc Natl Acad Sci USA* 78 : 1194-1198, 1981
 - 22) Tsujita Y, Kuroda M, Snimada Y : *CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy 3-methylglutaryl coenzyme A reductase : Tissue selective inhibitor of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species. Biochim Biophys Acta* 877 : 50-60, 1986