

한국인 원발성 고콜레스테롤 혈증 환자에서 Pravastatin의 치료 효과

전남대학교 의과대학 내과학교실

박주형 · 안영근 · 정명호 · 조정관 · 박종춘 · 최기철 · 강정채

= Abstract =

A Clinical Trial of Pravastatin in Korean Patients with Hypercholesterolemia

Joo Hyung Park, M.D., Young Geun Ahn, M.D., Myung Ho Jeong, M.D.,
Jeong Gwan Cho, M.D., Jong Chun Park, M.D.,
Ki Chul Choi, M.D., Jung Chae Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School

Hypercholesterolemia is one of the major risk factors for atherosclerosis. Reduction of serum total and low density lipoprotein cholesterol(LDL-C) and the increase of high density lipoprotein cholesterol(HDL-C) are known to be associated with significant decrease of the incidence of atherosclerotic disease. HMG CoA reductase is known as rate limiting enzyme in the synthesis of cholesterol. Among many inhibitors of this enzyme pravastatin was recently released. To evaluate the efficacy and safety of this drug in Korean patients with hypercholesterolemia daily 5~40mg of pravastatin was administered in 30 patients after 4 weeks' wash-out and followed in 4 week-intervals up to 12 weeks.

1) Total cholesterol(TC) was decreased from 247.3 ± 24.7 mg/dl to 216.6 ± 34.8 mg/dl after 4 weeks, 214.3 ± 36.7 mg/dl after 8 weeks and 212.5 ± 36.1 mg/dl after 12 weeks($p < 0.001$, respectively).

2) Triglyceride(TG) was decreased from 191.3 ± 77.9 mg/dl to 161.4 ± 61.4 mg/dl after 4 weeks ($p < 0.05$), 155.4 ± 74.8 mg/dl after 8 weeks($p < 0.05$) but after 12 weeks the level of triglyceride was 166.5 ± 70.3 mg/dl, not significantly different from the basal level.

3) LDL-C was decreased from 155.0 ± 29.3 mg/dl to 129.8 ± 34.4 mg/dl after 4 weeks, 132.0 ± 32.4 mg/dl after 8 weeks and 125.9 ± 38.1 mg/dl after 12 weeks($p < 0.01$, respectively).

4) HDL-C was not significantly changed during the trial.

5) TC/HDL-C ratio was decreased from 4.8 ± 1.3 to 4.1 ± 0.9 after 4 weeks, 4.3 ± 0.9 after 8 weeks and 4.1 ± 1.1 after 12 weeks($p < 0.01$, respectively).

6) LDL-C/HDL-C ratio was decreased from 3.0 ± 1.0 to 2.5 ± 0.8 after 4 weeks($p < 0.01$), 2.6 ± 0.7 after 8 weeks($p < 0.05$) and 2.4 ± 0.9 after 12 weeks($p < 0.01$).

7) The side effects of pravastatin were mild and transient, including 1 case of nausea, 1 headache, 1 flushing sensation on the face and 2 dizziness.

8) The laboratory studies including serum transaminases, uric acid, creatinine, creatine phosphokinase and blood glucose were not changed significantly.

These results suggested that pravastatin is an effective and relatively safe hypolipidemic agent in Korean adult patients with hypercholesterolemia.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Pravastatin.

서 론

고지혈증이 관동맥 질환 발생의 주요한 위험인자이며, 혈청 지질을 저하시키면 관동맥 질환의 발생율이 낮아지고 혈관조영술상 동맥경화의 진행이 지연되고 지방종의 크기가 감소된다고 알려지고 있다¹⁻⁴⁾. 고지혈증의 치료방법에는 식이요법, 운동요법 및 체중감소, 약물 요법 등이 있으며, 약물요법중에 최근에 임상에 소개된 HMG-CoA(3-Hydroxy-3-methyl glutaryl-CoA) 환원효소 억제제는 비교적 적은 부작용으로 콜레스테롤을 효과적으로 저하시킨다고 알려지고 있으며, 미국 FDA(Food and Drug Administration)의 승인을 받은 HMG-CoA 환원효소 억제제는 pravastatin과 lovastatin 등이다⁵⁻¹³⁾. 저자들은 HMG-CoA 환원효소 억제제인 하나인 pravastatin(Mevalotin®)(Fig. 1)의 고지혈증 치료효과를 알아 보기 위하여 원발성 고콜레스테롤 혈증 환자에게 pravastatin을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

관찰 대상 및 방법

1990년 6월부터 1991년 11월까지 전남대학교 병원 순환기내과를 방문한 환자 가운데 일차성 비가족성 고콜레스테롤 혈증으로 진단된 45예를

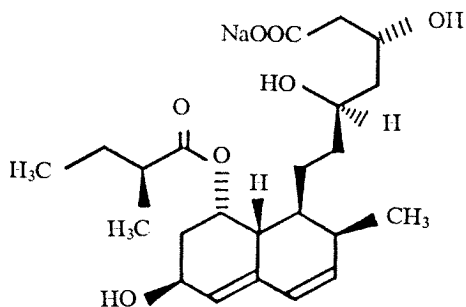


Fig. 1. Chemical structure of pravastatin sodium.

대상으로 4주간의 관찰기간을 지난 후에도 혈청 콜레스테롤치가 220mg/dl 이상인 예에서 pravastatin 5~10mg을 매일 투여하여 4주간격으로 공복시 혈청지질을 측정하고 총콜레스테롤치가 200mg/dl 이상일 때는 10mg을 추가하고 12주까지 계속 투여할 수 있었던 30예(평균 연령 56.0 ± 7.2 세; 남자 14예, 여자 16예)를 대상으로 총콜레스테롤(TC: total cholesterol), 중성지방(TG: triglyceride), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL-C: high density lipoprotein cholesterol), 저밀도지단백 콜레스테롤(LDL-C: low density lipoprotein cholesterol), TC/HDL-C의 비 및 LDL-C/HDL-C의 비 등의 변화와 임상증상의 변화를 4주간격으로 관찰하고 pravastatin 투여전과 투여 12주후에 혈액 일반검사, 뇨검사, 간기능검사, 혈청노산, 신장기능 검사, creatine phosphokinase, 혈당 검사등을 시행하였다.

혈청지질의 측정방법은 아침 공복시 채혈하여 혈청을 분리하여 TC, TG 및 HDL-C등은 효소법으로 측정하였으며, LDL-C은 $TC - (TG/5 + HDL-C)$ 의 계산식으로 구하였다^{14,15)}.

관찰 성적

1. 혈청지질의 변화(Table 1, Fig. 2, Fig. 3)

1) 대상환자의 혈청내 총 콜레스테롤치는 4주간의 관찰기를 지난후 기준치가 247.3 ± 24.7 mg/dl(평균 \pm 표준편차)이었으며 4주간 pravastatin 투여후 216.6 ± 34.8 mg/dl로 감소하였고, 8주후에는 214.3 ± 36.7 mg/dl, 12주후에는 212.5 ± 36.1 mg/dl로 감소하였다(각각 $p < 0.001$).

2) 중성지방은 4주간의 관찰기간을 지난 후 기준치가 191.3 ± 77.9 mg/dl 이었고 pravastatin을 투여한 4주후에는 161.4 ± 64.1 mg/dl로 감소되었고($p < 0.05$), 8주후에는 155.4 ± 74.8 mg/dl로 감소되었으나($p < 0.05$), 12주후에는 166.5 ± 70.3 mg/dl로 기

준치에 비해 감소는 되었으나 유의하지는 않았다.

3) LDL-C는 4주간의 관찰기간을 지난 후 기준치가 $155.0 \pm 29.3 \text{mg/dl}$ 이었고, pravastatin을 투여한 4주후에는 $129.8 \pm 34.4 \text{mg/dl}$ 로 감소되었고, 8주후에는 $132.0 \pm 32.4 \text{mg/dl}$ 이었으며, 12주후에는 $125.9 \pm 38.1 \text{mg/dl}$ 로 감소되었다(각각, $p < 0.01$).

4) HDL-C는 4주간의 관찰기간을 지난후에 기

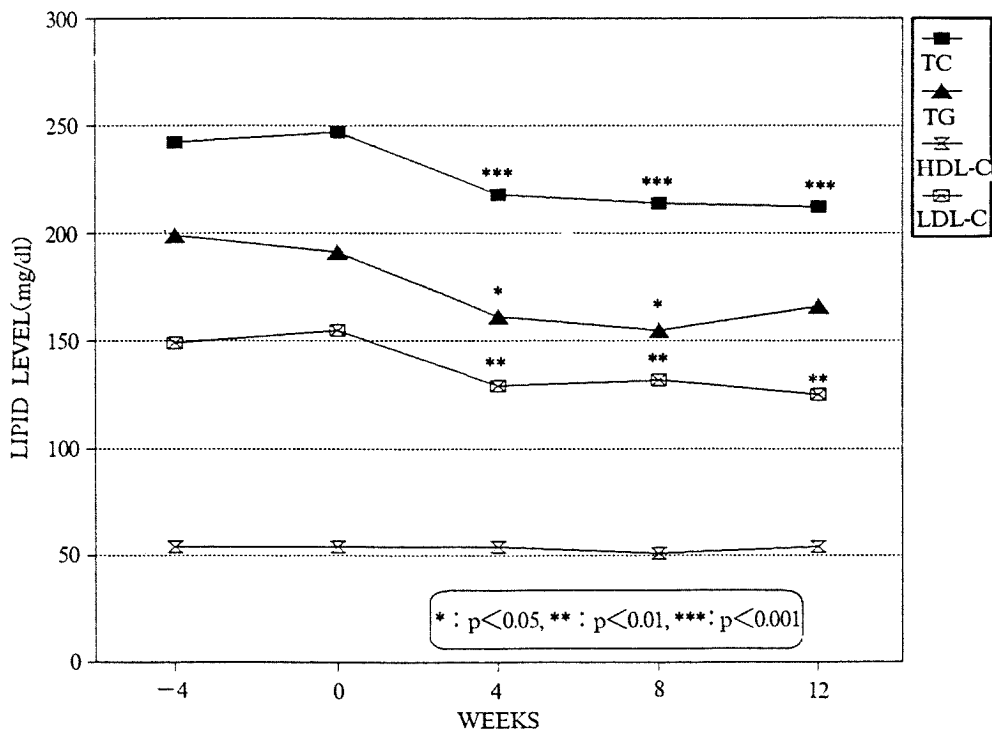
준치가 $54.0 \pm 14.1 \text{mg/dl}$ 이었고, pravastatin을 투여한 4주후에는 $54.5 \pm 11.8 \text{mg/dl}$, 8주후에는 $51.1 \pm 11.1 \text{mg/dl}$, 12주후에는 $54.1 \pm 11.4 \text{mg/dl}$ 로 유의한 변화가 없었다.

5) TC/HDL-C의 비는 4주간의 관찰기간을 지난후에 기준치가 4.8 ± 1.3 이었고, pravastatin 투여 4주후에는 4.1 ± 0.9 로 감소하였고, 8주후에는 $4.3 \pm$

Table 1. The changes of serum lipid levels with pravastatin therapy in 30 hypercholesterolemic patients.

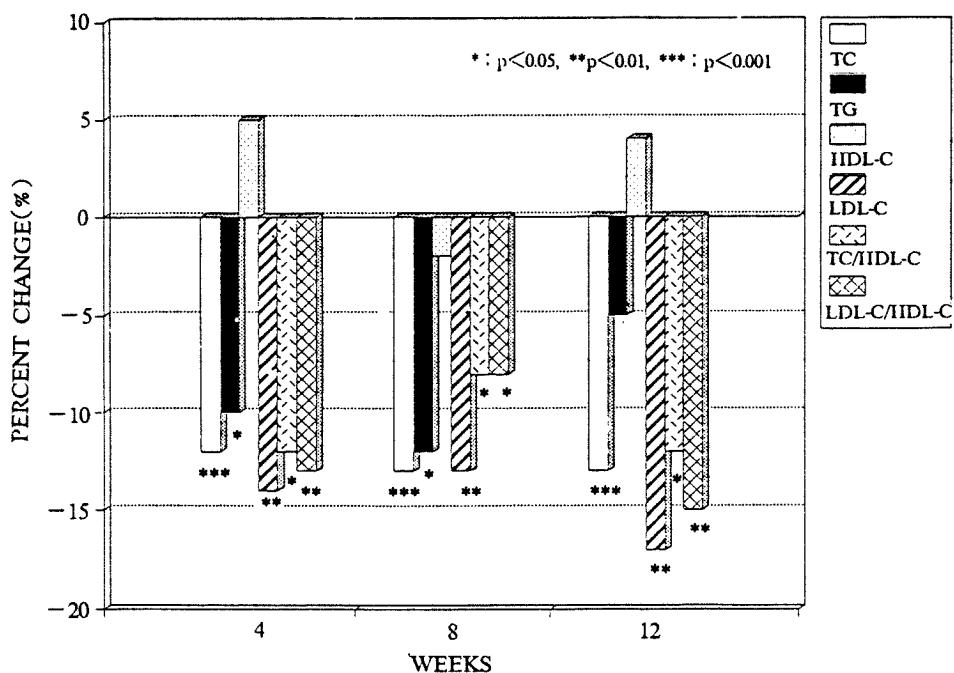
Lipid\Weeks	-4	0	4	8	12
TC	242.7 ± 30.0	247.3 ± 24.7	216.6 ± 34.8	214.3 ± 36.7	212.5 ± 36.1
TG	199.7 ± 88.5	191.3 ± 77.9	161.3 ± 61.3	155.4 ± 74.8	166.5 ± 70.3
HDL-C	54.1 ± 12.8	54.0 ± 14.1	54.5 ± 11.8	51.1 ± 11.1	54.1 ± 11.4
LDL-C	149.4 ± 31.2	155.0 ± 29.3	129.8 ± 34.4	132.0 ± 32.4	125.9 ± 38.1
TC/HDL-C	4.6 ± 1.3	4.8 ± 1.3	4.1 ± 0.9	3.3 ± 0.0	2.9 ± 1.0
LDL-C/HDL-C	2.9 ± 1.0	3.0 ± 1.0	2.5 ± 0.8	2.6 ± 0.7	2.4 ± 0.9

TC : Total cholesterol, TG : Triglyceride, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol,
HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, LDL-C/HDL-C : Ratio of LDL-C per HDL-C,
TC/HDL-C : Ratio of TC per HDL-C



TC : Total cholesterol, TG : Triglyceride, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol,
HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, LDL-C/HDL-C : Ratio of LDL-C per HDL-C,
TC/HDL-C : Ratio of TC per HDL-C.

Fig. 2. The changes of serum lipid levels before and after pravastatin in 30 studied patients with hypercholesterolemia.



TC : Total cholesterol, TG : Triglyceride, LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol, HDL-C : High density lipoprotein cholesterol, LDL-C/HDL-C : Ratio of LDL-C per HDL-C, TC/HDL-C : Ratio of TC per HDL-C

Fig. 3. Percent changes of serum lipid levels with pravastatin therapy in 30 hypercholesterolemic patients.

0.9였으며, 12주후에는 4.1 ± 1.1 이었다(각각 $p < 0.01$).

6) LDL-C/HDL-C의 비는 4주간의 관찰기간을 지난 후에 기준치가 3.0 ± 1.0 이었고, pravastatin 투여 4주후 2.5 ± 0.8 , 8주후 2.6 ± 0.7 , 12주후 2.4 ± 0.9 로 유의하게 감소하였다(각각 $p < 0.01$, $p < 0.05$, $p < 0.01$).

2. 검사실 소견의 변화

관찰기간동안 pravastatin 투여전후의 혈청 AST, ALT, alkaline phosphatase, creatinine, 요산, 혈당 creatine phosphokinase등에 특기할 만한 변동은 없었으며, 혈액 일반 검사 및 뇨검사의 소견도 변화없었다.

3. 부작용

1) Pravastatin 투여후 임상적 부작용은 오심이 1예, 두통 1예, 안면부작열감 1예, 현기증 2예 등이었으나 모두 경한 증상을 나타내어 투약을 중지한 예는 없었다(Table 2).

Table 1. Newly developed symptoms after pravastatin trial

Symptoms	Number
nausea	1
headache	1
flushing sensation on the face	1
dizziness	2
Total	5

2) 6예에서는 13개월이상 투여하였으며, 콜레스테롤 저하효과는 12주의 수치와 비슷하였으며, 관찰기간 중 pravastatin 투여를 중단한 예에서는 콜레스테롤 수치가 급속히 증가하여 투약전 수준까지 증가되었다. 관찰 기간중 콜레스테롤 수치가 저하된 것을 확인한 일부예에서 식이요법을 등한히 한 경우에 약물효과를 둔화시킴을 알 수 있었다.

고 찰

우리나라 성인의 정상 혈청 지질 농도에 대한

연구는 많지 않으나^{16,17)}, 최근에 식생활 습관의 변화로 과거의 탄수화물 위주의 식단에서 단백질과 지방질의 섭취가 증가하는 식단으로 변하고 있어서, 포화지방식의 증가는 혈청 콜레스테롤 수치의 증가를 초래하리라 추측되고 있다.

1987년 유럽의 동맥 경화학회(European Atherosclerosis Society)에서 발표한 바에 따르면, 관동맥 질환에 대한 저위험군은 200mg/dl 이하의 TC, 35mg/dl 이상의 HDL-C, 155mg/dl 이하의 LDL-C을 보인 군이며, TC 200~250mg/dl인 경우에 식이요법을 시작하고 TC 300mg/dl 이상이거나 TC 200mg/dl 이상이고 TG 200mg/dl 이상이면 약물 요법의 병행이 필요하다고 하였다¹⁸⁾.

1988년 미국에서 발표된 콜레스테롤 교육 프로그램(national cholesterol education program)에서는 바람직한 TC의 수준은 200mg/dl 이하이고 200~239mg/dl는 약간 높은 수준, 260mg/dl 이상은 매우 높은 수준으로 정의 하였으며, LDL-C의 수준은 129mg/dl이하는 바람직한 수준, 130mg/dl 내지 159mg/dl는 약간 위험한 수준, 160내지 190mg/dl는 위험한 수준, 190mg/dl 이상은 매우 위험한 수준으로 정의하였고 약물 요법 실시는 식이요법으로도 LDL-C가 190mg/dl 이상이거나, 관동맥 질환이 있거나 두가지 이상 위험인자가 있는 경우에는 LDL-C가 160mg/dl 이상인 경우에 실시하도록 하였다¹⁹⁾.

고콜레스테롤 혈증, 특히 LDL-C의 혈청농도 증가는 고혈압, 당뇨병, 흡연, 비만, 고인슐린혈증, 운동부족 등과 함께 동맥경화증의 위험 요인으로 알려져 있다. TC/HDL-C의 비율이 관동맥 질환 발생의 가장 유효한 예측인자로 알려져 있으며, TC/HDL-C의 비율이 4.5이상인 예에서 관동맥 질환의 발생율이 높고, TC 200mg/dl 이하, HDL-C 35mg/dl 이상, LDL-C 135mg/dl 이하, TC/HDL-C의 비가 3.5이하로 되는 혈청 지질의 개선은 관동맥 질환의 발생을 예방할 수 있으며, 기존의 동맥경화증의 진행을 정지시키거나 지방종의 크기를 줄일 수 있으며 관동맥 질환의 수술적 요법 후에 재발의 방지도 도움이 된다고 한다^{3,4,18-22)}.

고지혈증 치료 방법에는 식이요법, 운동요법, 약물요법 등이 있다. 채식, 불포화지방식, 생선류 섭취등의 식이요법과 적절한 운동요법에 의한 체중 감소만으로도 혈청지질개선을 도모할 수 있음이

알려져 있으며, 약물 요법에 쓰이는 대표적인 약제로는 담즙산 결합제, clofibrate, niacin등이 있으며, 최근에 HMG-CoA 환원요소 억제제가 소개되어 있다²³⁻²⁶⁾.

HMG-CoA 환원요소 억제제는 혈청 지질을 저하시키는데 있어서 다른 제제에 비해 혈청 지질을 효과적으로 감소시키고 부작용도 더 적다고 알려져 있으며, 그 작용 기전은 첫째, 간세포내에서 콜레스테롤을 합성하는 주요 단계인 HMG-CoA에서 mevalonate로 환원되는 과정에서 작용하는 HMG-CoA 환원효소를 억제하고 둘째, 세포 표면에 있는 저밀도 지단백 수용체(LDL receptor)의 수를 증가시켜 혈청내의 LDL을 세포내로 이동시켜 혈청내의 LDL 제거를 더욱 촉진시킨다고 알려져 있으며, 때로 colestipol과 사용하면 그 효과가 더욱 증대될 수 있으며 동시에 HDL-C를 증가시키는 효과도 얻을 수 있다고 한다²⁵⁻²⁸⁾.

본 연구에서 12주간의 pravastatin 단독 투여에 의해 혈청 TC를 기준치 247.3mg/dl에서 8주후 214.3mg/dl, 12주후 212.5mg/dl로 유의하게 저하되었으며, 이에 상응하는 LDL-C도 기준치 155.0mg/dl에서 8주후 132.0mg/dl, 12주후 125.9mg/dl로 약 20% 저하되었고, TG도 20% 정도 저하시켰고 TC/HDL-C의 비율도 4.8에서 2.9로 유의하게 저하되었는데, 이는 국내의 보고들에서 관찰된 성적과 유사하다⁸⁻¹³⁾.

Pravastatin 투여후 발생한 부작용은 오심 1예, 두통 1예, 안면부 작열감 1예, 현기증 2예 등이었으나, pravastatin 투여와 직접관련된 증상인지 고지혈증 및 기존 병증에 의한 증상인지 뚜렷한 구분은 되지 않았지만 모두 경미하거나 일시적이어서 투약을 중단한 예는 없었다. 또한 pravastatin 투여후 타 연구에서 관찰된 간기능 검사를 비롯한 검사실 소견의 변화는 관찰되지 않았다^{29,30)}. 본 연구의 관찰대상중 13개월이상 장기간 pravastatin을 투여한 환자에서도 혈청지질개선효과는 12주말에 측정된 효과와 유사하였다. Pravastatin 투약후 혈청지질의 저하가 현저하여 환자임의대로 투약을 중단하였거나 식이요법을 소홀히 한 예에서는 투약전의 혈청지질 수준으로 급격히 상승하였는데, 이는 고지혈증의 치료는 식이요법과 지속적인 약물요법을 병행해야 함을 시사해주는 소견으로 생각된다.

결 론

고콜레스테롤 혈증을 보이는 환자에서 pravastatin 단독투여에 의한 혈청 지질치의 개선효과는 다음과 같았다.

1) 혈청 TC, TG 및 LDL-C의 유사한 감소를 부였으며, TC/HDL-C와 LDL-C/HDL-C의 비율도 유의하게 감소되었다.

2) HDL-C는 뚜렷한 변동이 없었다.

3) 약물투여와 관련된 심각한 부작용이나 검사실 소견의 이상은 보이지 않았다.

4) Pravastatin으로 혈청 지질의 개선 효과가 뚜렷한 예에서도 지속적인 식이요법과 운동요법이 병행되어야 한다.

References

- 1) Pasternak RC, Brown L, Stone PH, Sachs FM : Combined lipid drug therapy : efficacy and tolerability of a new algorithm with four agent. *Circulation* 84(II) : II-328, 1991
- 2) Zhao XQ, Brown G, Hillger LA, Albers JJ : Coronary disease regression and clinical outcome after intensive lipid-altering therapy among asymptomatic patients. *Circulation* 84(II) : II-517, 1991
- 3) Roberts WC : Lipid lowering therapy after an atherosclerotic event. *Am J Cardiol* 65 : 16, 1990
- 4) Brow 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 level of apoprotein B. *N Engl J Med* 323 : 1289, 1990
- 5) Scott MG : HMG-Co A reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 7 : 24, 1988
- 6) Walker JE, Shapiro DR : Hydroxy methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 65 : 19, 1990
- 7) Tobert JA, Shear CL, Chremos AN, Mantell GE : Clinical experience with lovastatin. *Am J Cardiol* 65 : 23, 1990
- 8) 유원상 · 이성봉 · 안정효 · 김 건 · 이동철 · 이진주 · 최석구 : 고지혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 임상효과. *순환기* 19 : 489, 1989
- 9) 유원상 · 고원섭 · 조병렬 · 최석구 : 고지혈증에 대한 Pravastatin의 임상효과. *순환기* 20 : 128, 1990
- 10) 서순규 · 이건주 : 고지혈증에 대한 Pravastatin(Mevalotin®)의 효과. *순환기* 20 : 784, 1990
- 11) 배종화 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 고지혈증 환자에 있어서 lovastatin의 효과와 안정성에 대한 임상적 연구. *순환기* 21 : 129, 1991
- 12) 이수영 · 경춘숙 · 김동찬 · 이계희 · 최상전 · 손인 · 박성훈 : 고콜레스테롤 혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 효과. *순환기* 21 : 328, 1991
- 13) 강정채 · 조정관 · 정민영 : Lovastatin(Mevacor®)의 고콜레스테롤 혈증 치료 효과. *순환기* 21 : 786, 1991
- 14) Allain CC, Poon LS, Chan CSG : Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20 : 470, 1974
- 15) Draeger B, Ziegenhorn J, Wahlefeld AW : Improved method for the precipitation of serum high density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 298 : 1574, 1982
- 16) 김진규 · 송정환 · 조한익 · 박영배 · 이홍규 · 채범석 · 김상인 : 한국인에 있어서의 죽상경화발병 위험군의 분별을 위한 혈청 콜레스테롤의 정상기준치 산정에 관한 연구. *대한의학협회지* 33 : 1338, 1988
- 17) 이영우 : 고지혈증의 현황 및 치료지침. *순환기* 21 : 467, 1991
- 18) Study group, European Atherosclerosis Society : Strategies for the prevention of coronary heart disease : A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 8 : 77, 1987
- 19) The Expert Panel : Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med* 148 : 36, 1988
- 20) Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN : Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglyceride and total cholesterol in ischemic heart disease. *Br med J* 298 : 998, 1989
- 21) Brunzeli JD, Austin MA : Plasma triglyceride levels and coronary heart disease. *N Engl J Med* 320 : 1273, 1989
- 22) 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 : 7,

1990

- 23) Goto AM, LaRosa JC, Hunnighake D, Grundy SM, Wilson PW, Clarkson TB, Way JW, Goodman DS : *The cholesterol Facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol and coronary heart disease. A joint statement by the AHA and the NHLBI. Circulation* 81 : 1721, 1990
- 24) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttenen JK : *Helsinki Heart study : Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia : safety in treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med* 317 : 1237, 1987
- 25) Walker JF, Shapiro DR : *Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors as monotherapy in the treatment of hypercholesterolemia. Am J Cardiol* 65 :

19F, 1990

- 26) Tobert JA, Shear CL, Chremos AN, Mantell GE : *Clinical experience with lovastatin. Am J Cardiol* 65 : 23F, 1990
- 27) Lovstatin Study Group III : *A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. JAMA* 260 : 359, 1988
- 28) Vaga GL, Grundy SM : *Treatment of primary moderate hypercholesterolemia with lovastatin and colestipol. JAMA* 257 : 33, 1987
- 29) Grundy SM : *HMG-Co A reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med* 319 : 24, 1988
- 30) Tobert JA : *Efficacy and long-term adverse effect pattern of lovastatin. Am J Cardiol* 62 : 28, 1988