

고콜레스테롤혈증 환자에 대한 Pravastatin(Mevalotin®)의 임상효과

부산대학교 의과대학 내과학교실

신영기 · 신영우 · 이동일 · 신지애 · 문창형 · 전국진

= Abstract =

Clinical Efficacy of Pravastatin(Mevalotin®) in Patients with Hypercholesterolemia

Yeong Kee Shin, M.D., Yung Woo Shin, M.D., Dong Il Lee, M.D.,
Ji Ae Shin, M.D., Chang Hyung Moon, M.D., Kook Jin Chun, M.D.

Department of Internal Medicine, Pusan University Medical School, Pusan, Korea

An open clinical trial was performed to test the efficacy and side effects of Pravastatin(Mevalotin®), HMG-CoA reductase inhibitor, administering 5mg twice daily for 12weeks in 30 patients of hypercholesterolemia in out patient clinics, Pusan National University Hospital. The total cholesterol, triglyceride and HDL-cholesterol were measured with enzyme methods and LDL-cholesterol was calculated indirectly by Friedewald formula.

The results obtained were as follows ;

1) The degree of change at the end points compared with baseline pretreatment levels were 26.1% fall in serum total cholesterol, 36.6% fall in LDL-cholesterol, 20.8% fall in triglyceride and 14.6% rise in HDL-cholesterol.

And the rate of improvement more than moderate degree were 90.0% in total cholesterol (the fall of 10% or more), 53.3% in triglyceride (the fall of 20% or more) and 33.3% in HDL-cholesterol (the rise of 7mg% or more).

2) The total cholesterol/HDL-cholesterol and LDL-cholesterol/HDL cholesterol ratios were decreased significantly from 6.4 ± 0.7 to 4.2 ± 0.5 (34.4%) and from 4.5 ± 0.7 to 2.5 ± 0.4 (44.4%) respectively.

3) The greatest fall in serum total cholesterol and LDL-cholesterol were observed in 2 weeks after administering drug and thereafter fell gradually and maintained until 12 weeks of endpoint, but HDL-cholesterol showed significant rise from the 4 weeks of administration.

On the other hand triglyceride showed remarkable fall in the measured values from the 4 weeks but statistical significance was observed only in 10 and 12 weeks after administration owing to wide individual variation of values.

4) There observed the tendency that the higher the initial pretreatment levels the greater the degree of fall in total cholesterol and triglyceride.

5) Neither side effects nor abnormal laboratory findings were shown during the period of observation.

The results suggest that Pravastatin will be a useful and safe drugs in the treatment of hyperlipidemia.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Pravastatin.

서 론

고지혈증은 고혈압, 흡연과 더불어 동맥경화성 혈관장애의 3대 위험인자로 알려져 있으나 그중에서도 가장 중요한 것으로 되어있다. 특히 고지혈증이 그 발병, 진전에 밀접하게 관계되는 것으로 알려져있는 허혈성 심질환은 오래전부터 구미선진국에서는 성인의 주요 사인의 하나로 되어있었으나 우리나라에 있어서는 경제사정의 호전에따른 식생활의 변화등으로 점차 증가되고 있으며 주요 성인병으로 등장하게 되었다.

허혈성 심질환과 혈청지질의 관계에 대해서는 지금까지 많은 연구보고가 있으며¹⁻⁴⁾ 고지혈증 특히 고cholesterol혈증이 동맥경화의 진전을 초래하고, 또한 이의 개선이 동맥경화의 진전억제에 연결되는 것은 의심할 수 없는 사실로 보고되고^{5,6)} 따라서 고지혈증에 대한 유효하고 안전한 치료약물의 개발은 현대의학에 있어서의 중요한 과제의 하나로 인식되고 있으며 많은 연구가 진전되고 있으며 성과 또한 괄목할만 하다.

Grundy⁷⁾가 지적한 바와같이 새로운 종류의 혈청 cholesterol강화제인 HMG-CoA 환원효소(HMG-CoA Reductase)저해제의 발견은 Goldstein과 Brown에 의한 LDL수용체의 발견과 미국 Lipid Research Clinics에 의한 cholestyramine투여에 의한 심질환 이환율의 저하에 관한 역학조사^{8,9)}와 더불어 이 분야 연구의 세가지 중요한 진전으로 지적되고 있다.

최근에 미국 FDA에 의해서 고지혈증 치료제로서 인정된 pravastatin sodium은 Sankyo제약 발효연구소에서 개발된 약물로서 cholesterol 생합성계의 율속(律速)효소인 HMG-CoA(3 Hydroxy-3 Methyl Glutaryl Coenzyme A)환원효소를 억제함으로써 혈청 cholesterol을 안전하게 강하시키는 약물이며 분자식 및 분자량은 C₂₃H₃₅NaO₇, 446.52로 되어

있다.

저자들은 원발성 고cholesterol혈증 환자를 대상으로 pravastatin(Mevalotin®)을 투여하고 그 지질강화 효과 및 안전성을 관찰하였으며 아울러 HDL-cholesterol 및 triglyceride에 대한 조절 효과도 동시에 관찰하여 그 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

약물 투여전 2~4주간의 관찰기간 중 2회 이상 검사한 cholesterol치가 220mg% 이상인 원발성 고cholesterol혈증 환자 30예를 대상으로 하였으며 대상환자의 평균연령은 57.55(44~66)세였고 성별로는 남자 16, 여자 14예였다. 대상환자의 전예가 외래 환자였고 합병증이 없는 고혈압 8예, 협심증 3예 그리고 당뇨병 2예가 포함되어 있으며 임신중이거나 수유중인 환자, 간 및 신질환 환자, 급성기의 심근경색증 및 뇌졸중 환자 그리고 약물과민성 환자는 관찰대상에서 제외 하였다.

관찰은 기준치를 설정한 후 pravastatin sodium 10 mg을 아침과 저녁 식사후에 2회 분복하도록 하고 매 2주 마다 총 cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol을 측정하면서 총 12주간 투약하였고 그외 GOT, GPT 등 화학적 검사는 약물 투여전과 중간 그리고 투여 완료후의 3회 시행하여 비교하였다. 그리고 관찰 전 기간중 식사는 되도록 변동없이 하도록 지도하였으며 검사 전날에는 음주를 금하였고 오후 9시 이후에는 음식을 먹지 않게해서 최소한 12시간 금식한 상태에서 혈액검사를 시행하였다.

지질개선도의 판정은 총cholesterol의 경우 15% 이상의 하강을 현저개선(marked improvement), 10~15% 하강을 중등도개선(moderate improvement), 5~10% 하강을 경도개선(slight improvement), 5%미만의 변동을 불변(no change), 5%이

Table 1. Criteria of serum lipids improvement after treatment with pravastatin for 12 weeks

Changes/Lipids	Total cholesterol(%)	Triglyceride(%)	HDL-cholesterol(mg%)
Marked improvement	↓ 15 or more	↓ 30 or more	↑ 10 or more
Moderate	↓ 10-15	↓ 20-30	↑ 7-10
Slight	↓ 5-10	↓ 10-20	↑ 4-7
No change	± 5	± 10	± 4
Worsening	↓ 5 or more	↓ 10 or more	↑ 4 or more

상의 상승을 악화(worsening)로 하였다. Triglyceride의 경우는 30%이상의 하강을 현저개선, 20~30% 하강을 경도개선, 10%미만의 변동을 불변, 그리고 10%이상의 상승을 악화로 규정하였다. HDL-cholesterol은 10mg%이상의 상승을 현저개선, 7~10mg%상승을 중등도 개선, 4~7mg%상승을 경도개선, 4mg%미만의 변동을 불변 그리고 4mg%이상의 하강을 악화로 하였다(Table 1).

검사법은 총cholesterol, triglyceride 및 HDL-cholesterol은 효소법으로 측정하였으며 LDL-cholesterol은 Friedewald공식에 의해서 간접적으로 계산하였다. 그리고 통계처리는 paired P-test에 의해서 유의성을 검정하였다.

관찰결과

1. 혈청 총cholesterol의 변동

총cholesterol은 약물투여전 264 ± 17 mg%에서 약물투여 2주후 230 ± 28 mg%로서 12.8%의 하강을 나타내어 최고의 하강율을 보였고 이후 계속해서 하강을 완만하게 계속해서 4주 215 ± 23 mg%, 18.6%, 6주 209 ± 26 mg%, 20.8%, 8주 206 ± 23 mg%, 22.0%, 10주 198 ± 6 mg%, 25.0% 그리고 최종 12

주에는 195 ± 21 mg%로서 69mg%의 하강과 26.1%의 하강율을 나타내었다(Table 2, Fig. 1). 그리고 총cholesterol의 개선도를 보면 현저개선 25예(83.3%), 중등도개선 2예(6.7%), 경도개선 2예(6.7%), 불변 1예(3.3%)로서 90%이상에서 중등도 이상의 개선을 나타내었다(Table 3).

개선율과 약물투여전의 총cholesterol 기준치의 관계를 보면 투여전 기준치가 높을수록 높은 개선을 나타내어 25%이상의 높은 개선을 나타낸 12예중 8예에서 투여전치가 250mg%이상 이었다.

2. 혈청 triglyceride의 변동

Triglyceride는 약물투여전 202 ± 84 mg%에서 약물투여 4주후부터 170 ± 71 mg%로서 실측치에 있어서는 뚜렷한 하강의 경향을 나타내었으나 증례에따른 변동의 폭이 크기때문에 유의성은 없었다. 그러나 10주, 12주에는 약한 정도이기는 하지만 유의성을 나타내어 10주에는 166 ± 63 mg% 그리고 최종치는 160 ± 39 mg%로서 42mg%의 하강과 20.8%의 하강율을 보였다(Table 2, Fig. 1).

Triglyceride의 약물투여 전후의 개선도는 현저개선이 10예(33.3%), 중등도개선 6예(20.0%), 경도개선 6예(20.0%) 그리고 불변이 3예(10.0%)로서 중등도 이상의 개선이 53.3%였다(Table 3). 그리고

Table 2. Serial changes of serum lipid levels during treatment with pravastatin for 12 weeks

Lipids/Weeks	Baseline	2	4	6	8	10	12
TC	264 ± 17	$230 \pm 28^{**}$	$215 \pm 23^{***}$	$209 \pm 26^{***}$	$206 \pm 23^{***}$	$198 \pm 16^{***}$	$195 \pm 21^{***}$
TG	202 ± 73	194 ± 74	170 ± 71	187 ± 67	170 ± 82	$166 \pm 63^*$	$160 \pm 52^*$
HDL-C	41 ± 6	43 ± 8	$46 \pm 6^{***}$	44 ± 7	$47 \pm 5^{***}$	$46 \pm 6^{**}$	$47 \pm 5^{***}$
LDL-C	183 ± 24	$147 \pm 23^{***}$	$135 \pm 19^{***}$	$130 \pm 18^{***}$	$124 \pm 20^{***}$	$119 \pm 10^{***}$	$116 \pm 17^{***}$
TC/HDL-C	6.4 ± 0.7	5.3 ± 1.2	$4.8 \pm 0.9^{**}$	$4.9 \pm 0.2^{**}$	$4.4 \pm 0.3^{***}$	$4.4 \pm 0.0^{***}$	$4.2 \pm 0.5^{***}$
LDL-C/HDL-C	4.5 ± 0.7	3.4 ± 0.9	$3.0 \pm 0.7^{***}$	$3.0 \pm 0.7^{***}$	$2.6 \pm 0.5^{***}$	$2.6 \pm 0.2^{***}$	$2.5 \pm 0.4^{***}$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs. baseline value

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

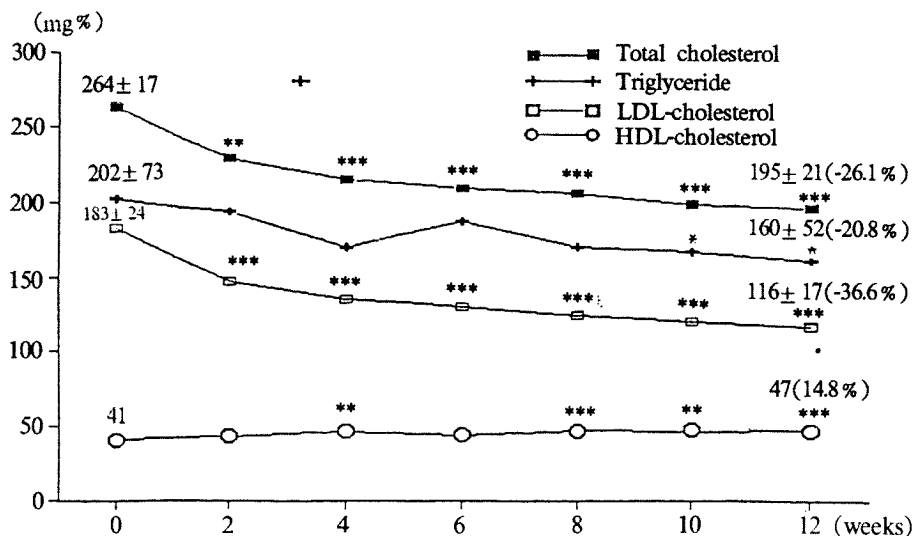


Fig. 1. Serial changes of serum lipid levels during treatment with pravastatin for 12 weeks. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. baseline values.

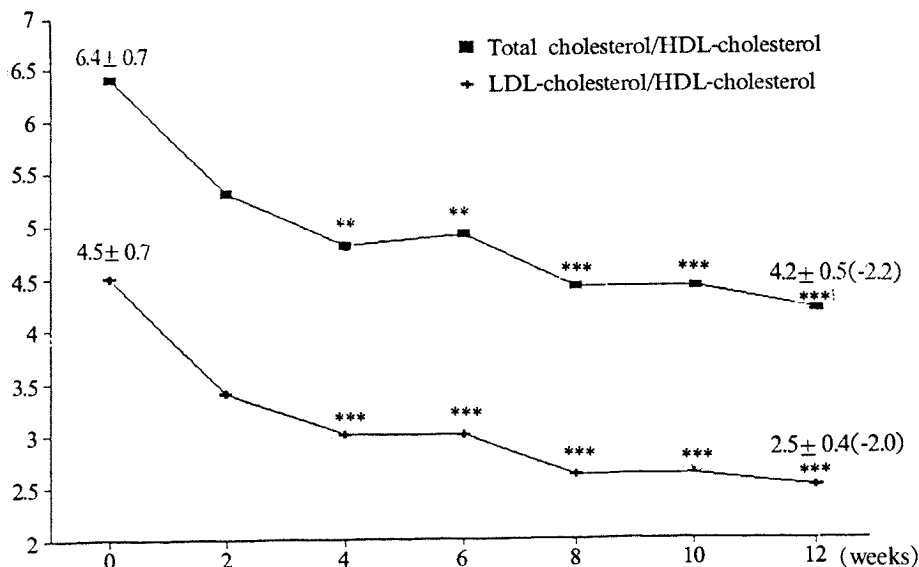


Fig. 2. Serial changes of total cholesterol/HDL-cholesterol and LDL-cholesterol/HDL-cholesterol during treatment with pravastatin for 12 weeks. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ vs. baseline values

약물투여전의 triglyceride치와 개선율과의 관계를 보면 30% 이상의 현저한 개선도를 나타낸 10예중 250mg% 이상인 환자가 8예여서 triglyceride에 있어서도 뚜렷하게 투여전치가 높은 군에서 높은 개선율을 나타내는 경향이 인정되었다.

3. HDL-cholesterol의 변동

약물 투여전 41 ± 5 mg%에서 4주, 8주, 10주, 12

주에 각각 유의한 변동을 나타내었는데 최종 12주치는 47 ± 5 mg%로서 6mg%, 14.6%의 상승을 나타내었다(Table 2, Fig. 1).

약물 투여전에 비해서 투여후의 개선도는 현재 개선 7예(23.3%), 중등도개선 3예(10.0%), 경도개선 7예(23.3%), 불변, 악화가 각각 12예(40.0%), 1예(3.3%)였다(Table 3).

Table 3. Improvement of serum lipids after treatment with pravastatin for 12 weeks

Changes/Lipids	Total cholesterol(%)	Triglyceride(%)	HDL-cholesterol(%)
Marked improvement	83.3	33.3	23.3
Moderate "	6.7	20.0	10.0
Slight "	6.7	20.0	23.3
No change	3.3	10.0	40.0
Worsening		16.7	3.3

4. 혈청 LDL-cholesterol의 변동

LDL-cholesterol은 앞에서도 언급한 바와같이 실측치가 아니고 총cholesterol-(triglyceride/5+HDL-cholesterol)로 계산되는 Friedewald공식에 의해서 계산하였다.

LDL-cholesterol에 대한 약물투여의 효과는 총cholesterol에서와 비슷한 경향을 나타내었으나 더욱 뚜렷하였으며 약물 투여전 $183 \pm 24\text{mg\%}$ 에서 투여 2주부터 $147 \pm 23\text{mg\%}$ 로서 현저한 하강을 보여 유의한 변동을 나타내었고 12주에는 $116 \pm 17\text{mg\%}$ 로서 63mg\% 와 36.6% 의 하강을 나타내었다(Table 2, Fig. 1).

5. 총cholesterol/HDL-cholesterol 및 LDL-cholesterol/HDL-cholesterol 비

총cholesterol에 대한 HDL-cholesterol의 비는 약물투여전 6.4 ± 0.7 에서 약물투여 4주후부터 유의한 변동을 나타내어 12주에는 4.2 ± 0.5 였으며, LDL-cholesterol에 대한 HDL-cholesterol의 비는 2주후부터 유의한 변동을 나타내었는데 약물투여전 4.5 ± 0.7 에서 12주후에는 2.5 ± 0.4 로 되었다(Table 2, Fig. 2).

6. 부작용 및 각종 검사소견의 변동

매 2주마다 시행한 문진및 이학적 검사상 특별한 약물로 인한 부작용이 인정되지 않았으며 각종 임상검사에 있어서도 시험기간 전후 및 중간에 시행한 검사에서 문제가 될만한 변동이나 이상소견이 발견되지 않았다.

고 안

생체내의 cholesterol은 1일중 체내에서 합성되는 $1.0 \sim 1.2\text{gm}$ 과식이섭취를 통해서 위장관으로 흡수되는 $0.3 \sim 0.5\text{gm}$ 으로 구성되며 유지되고있다. 따

라서 생체내에서 자체 합성하는 것이 1일 전체 공급량의 70% 이상을 차지하여 후자의 약 3배가 된다¹⁰⁾. 한편으로 과잉된 cholesterol은 담즙산으로 이화작용을 통해 배설되게 되며 이러한 조절에 의해서 생체내 cholesterol은 일정하게 균형 유지된다. 고cholesterol혈증은 이러한 균형이 파괴되어 발생되며 동맥경화증을 위시한 여러가지 병리현상을 야기하여 인체에 심각한 문제들을 초래하게된다.

고cholesterol혈증의 치료에 대해서는 식이요법을 위시해서 각종 약물이 개발되어 사용되고 있는데 약물의 약리작용은 대체로 흡수저해, 배설촉진 및 합성억제의 3가지 기전으로 요약될 수있다. 종래에 사용되어오던 약물들은 주로 흡수저해 및 배설촉진에 의한 혈중cholesterol의 강하작용이 있었으며 생체내 cholesterol합성억제 물질은 근래에 와서야 개발되게 되었다.

1976년 일본 Sankyo 발효연구소의 Endo등^{11,12)}은 곰팡이의 일종인 *Penicillium citrinum*의 대사산물중에 sterol합성계의 율속효소인 HMG-COA환원효소를 길항적으로 저해하는 물질 ML-236B를 발견하게 되었는데 이를 각종동물^{11,12)} 및 사람¹³⁻¹⁵⁾에게 경구투여시 혈중cholesterol을 강하시킴을 알게되었다. 그후 1979년 ML-236B를 개(犬)에 경구투여하여 얻은 요(尿)중 대사물에서 ML-236B보다 강력한 cholesterol합성억제 작용을 가지는 물질 CS-514를 발견하고 이를 동정하는데 성공하였으며, 다시 ML-236B를 기질로해서 방산균 *Nocardia autotrophica*등에 의한 수산화 반응을 이용해서 대량조제 방법을 연구하는데 성공하여 마침내 1981년 pravastatin을 개발하기에 이르렀다. Pravastatin은 ML-236B에 비해서 두가지 점에서 우수한 면을 가지고 있는데 즉 sterol합성억제 작용이 보다 강력할 뿐 아니라 장기 선택성이 있어서 간및 소장에서는 그 작용이 강하나 холон생성 기관을 포함한 다른 장기에

대해서는 그 작용이 미미하다¹⁶⁾.

Pravastatin의 통상적 용량은 1일 10mg을 2회에 나누어 투여하는데 만약 투여 4주후에 혈청cholesterol하강이 투여전치의 10%미만일 경우에는 환자의 내약성에 문제가 없으면 20mg으로 증량하게 된다. 이렇게 할 경우 특히 총 cholesterol 및 LDL-cholesterol에 있어서는 그 강하효과가 증대되어 용량의존성이 있는 것으로 알려져 있다²²⁻²⁴⁾.

Nakaya등²²⁾은 1일 용량 5mg, 20mg, 40mg를 1개월 투여 했을 때 혈청 총cholesterol은 각각 11.1%, 18.8%, 25.3%의 하강을, LDL-cholesterol은 각각 16.6%, 29.1%, 38.5%하강을 보았다고 하며 Saito등²³⁾은 1일량 10mg, 20mg을 8주간 투여한 결과 총 cholesterol은 각각 23.9%, 29.8%의 하강을 나타내었으나 triglyceride, HDL-cholesterol에서는 그러한 용량의존성을 인정할 수 없었다고 하였다.

Pravastatin을 고cholesterol혈증환자에 투여할 경우 cholesterol의 강하효과가 최고로 나타나는 시기는 대개 투여후 4주 전후이며 그후 계속 완만하게 하강 유지 되는 것으로 보고되어 있다^{18-21,24)}. 본 연구의 경우에 있어서는 2주에 12.9%, 4주에 18.5% 하강을 나타내어 2주에 최고의 강하율을 보였으며 이후 계속 완만하게 하강되어 12주에는 26.1%의 하강을 보았다.

Pravastatin의 장기간 투여한 혈청지질 강하효과에 관한 연구보고를 보면 Yamamoto등¹⁷⁾은 10~20mg을 15개월간 투여한 관찰에서 총cholesterol 및 LDL-cholesterol은 각각 20.7%, 27.2%의 강하를, 그리고 HDL-cholesterol은 9.2%의 상승을 보고하였으나 triglyceride에 있어서는 실측치에 있어서는 유의한 강하경향을 인정하였으나 증례에 따라서 변동의 폭이 커서 변화율에 있어서는 유의성있는 안정된 강하를 인정하지 못하였다고 하였다.

그외 다른 연구자들의 보고에서도 대개 비슷한 성적들이었는데 총 cholesterol의 경우 그 강하율이 15~20%내외이며^{18~20,25)} Sio²¹⁾는 31%하강을 보고하였다. LDL-cholesterol에 있어서는 그 성적이 총cholesterol의 경우보다 좋은 것으로 보고되고 있는데 대개 30%내외^{18~21)}의 강하를 보고하였다.

HDL-cholesterol에 대해서는 Saito등²⁴⁾은 13.4%의 상승을 보고하였으나 일정하지 않아서 대체로 5~10%의 상승을 보고^{20,23,26)}하는 학자가 있는가

하면 유의한 변동을 인정하지 못하였다는 보고^{19,20)}도 있다. 그리고 triglyceride에 있어서는 Ito¹⁹⁾, Sio²¹⁾등은 각각 20%, 16%의 유의한 변동을 보고한 바 있으나 유의성을 볼 수 없었다는 보고^{18,20,22-24)}가 많은 편이다. 이와 관련하여 지질개선의 정도와 치료개시전의 지질농도 사이에 관계가 있는 것으로 보고되고 있는데, 즉 치료 개시전 지질농도가 높을수록 강하효과가 크다는 것이다. Yamamoto등¹⁷⁾은 총cholesterol의 경우 치료개시전 260mg%이하인 군에서는 12.7%의 강하를 보았으나 260~300, 300~350, 350mg% 이상인 군에서는 각각 18.5%, 23.9%, 26.1%의 하강을 나타내었다고 하였다. 그리고 Nakaya등²⁴⁾도 250mg%이상인 군에서 특히 강하효과가 큼을 보고하였다. 그리고 특히 triglyceride에 있어서 Yamamoto등¹⁷⁾은 치료전치가 낮은 군에서는 뚜렷한 강하를 볼 수 없었으나 치료전치가 높을수록 큰 강하를 나타내어 특히 250mg%이상인 군에서는 30%를 상회하는 강하를 인정할 수 있었다고 하였다. Nakaya등²⁴⁾도 150mg% 이하에서는 뚜렷한 triglyceride의 강하 효과가 없었으나 150mg%이상인 군에서는 유의한 강하를 보았고 특히 300mg%이상인 군에서는 20% 이상의 강하율을 나타내었다고 하였다. 본 연구에 있어서도 총cholesterol 및 triglyceride에 있어서 치료전치가 높은 군에서 낮은 군에 비해 높은 강하율을 나타내는 경향을 관찰할 수 있었다.

국내에도 pravastatin의 지질강하 효과에 대한 연구가 활발히 진행되고 있는데 현재까지 학술지에 발표된 논문은 서등²⁵⁾, 유등²⁶⁾의 두편 뿐인 것으로 알고있다. 서등은 총cholesterol 38%, LDL-cholesterol 43%의 하강을 보고하였으나 HDL-cholesterol과 triglyceride에서는 유의한 변동을 볼 수 없었다고 하였고, 유등은 총cholesterol 21%, LDL-cholesterol 30%, triglyceride 16%의 하강과 HDL-cholesterol 8%의 상승을 보고하고 있다.

본 연구에서는 총cholesterol 26.1%, LDL-cholesterol 36.6%, triglyceride 20.8%의 하강과 14.6%의 HDL-cholesterol 상승을 관찰할 수 있었다.

Pravastatin은 안전한 약물로서 부작용이 매우 적은 것으로 알려져 있다. Yamamoto등¹⁷⁾은 15개월의 치료기간중 2.2%의 부작용을 보고 하였으며 전혀 문제가 될만한 부작용을 인정할 수 없었던 보고^{20,22)}.

24)도 많다. 주된 부작용으로서는 소화기 장애, 발진, 불면증 등의 신경증상, 드물게 횡문근 변성에 동반된 myopathy, 수정체 혼탁 등이 보고되고 있다. 그리고 검사치의 이상으로서는 GOT GPT 상승, CPK 상승 등을 들 수 있으나 그 빈도는 매우 낮으며 대개의 경우 일과성이다. 본 연구에서도 특별한 부작용이나 검사치의 변동은 인정되지 않았다.

요 약

HMG-CoA 환원효소 억제제인 Pravastatin(Mevastatin®)의 혈청 지질강화 효과를 관찰하기 위해 저자들은 부산대학병원 외래에서 진료한 원발성 고cholesterol혈증 환자 30예를 대상으로 1일 5mg 2회 12주간 투여하여 아래와 같은 성적을 관찰하였기에 그 결과를 보고하는 바이다. 지질검사 방법은 총cholesterol, triglyceride 및 HDL-cholesterol은 효소법으로 측정하였고 LDL-cholesterol은 Friedewald 공식에 의해서 간접적으로 계산하였다.

1) 약물투여전에 비하여 혈청 총cholesterol은 26.1%, LDL-cholesterol은 36.6%, triglyceride는 20.8%의 유의한 하강을 나타내었으며 HDL-cholesterol은 14.6%의 유의한 상승을 나타내었다. 그리고 중등도 이상의 개선을 나타낸 비율은 총cholesterol (10%이상 하강)은 90.0%, triglyceride (20%이상 하강)는 53.3%, HDL-cholesterol (7mg%이상 상승)은 33.3%였다.

2) 총cholesterol/HDL-cholesterol비는 약물투여전 6.4 ± 0.7 에서 4.2 ± 0.5 로, 그리고 LDL-cholesterol/HDL-cholesterol 비는 4.5 ± 0.7 에서 2.5 ± 0.4 로 하강하여 각각 34.4%, 44.4%의 유의한 변동을 볼 수 있었다.

3) 총cholesterol 및 LDL-cholesterol은 약물투여 2주후에 최고의 하강을 나타내었고 그후 계속 완만하게 하강유지되었으며 HDL-cholesterol은 4주 이후에 유의한 상승을 나타내었다. 그리고 triglyceride는 4주이후에 뚜렷하게 실측치에 있어서는 하강을 나타내었으나 증례에 따른 변동의 폭이 크기 때문에 유의성은 없었고 10, 12주에서는 유의성을 인정할 수 있었다.

4) 총cholesterol 및 triglyceride는 약물투여전 지질치가 높을수록 하강의 정도가 크게 나타나는

경향을 관찰하였다.

5) 투약기간중 특별한 부작용이나 혈액화학 검사상 약물에 관련된 것으로 생각되는 이상소견을 볼 수 없었다.

이상의 결과로 보아 본 약제는 고지혈증 치료제로서 유용하고 안전한 것으로 사료된다.

References

- 1) Christakis G, Rinzler SH, Archer M, Wilson G, Jampel S, Stephenson J, Friedman G, Fein H, Kraus A, James G : *The Anti-Coronary Club*. *Amer J Publ Health* 56 : 299, 1966
- 2) Christakis G, Rinzler SH, Archer M, Kraus A : *Effect of the Anti-Coronary Club Program on Coronary Heart Disease Risk Factor Status*. *JAMA* 198 : 597, 1966
- 3) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, et al : *Serum cholesterol, lipoproteins and the risk of coronary heart disease : The Framingham study*. *Ann Intern Med* 74 : 1, 1971
- 4) Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. *JAMA* 251 : 351, 1984
- 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) Grundy SM : *Cholesterol and coronary heart disease*. *J Amer Med Ass* 256 : 2849-2858, 1986
- 8) Lipid Research Clinics Program : *Lipid research clinics coronary primary prevention trial results*. *J Amer Med Ass* 251 : 351-364, 1984
- 9) Lipid Research Clinics Program : *Lipid research clinics coronary primary prevention trial results*. *J Amer Med Ass* 251 : 365-374, 1984
- 10) Watanabe Y, Ito T, Saeki M, et al : *Atherosclerosis* 38 : 27, 1981
- 11) Tsujita Y, Kuroda M, Tanzawa K, et al : *Hypolipidemic effects in dogs of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase*. *Atherosclerosis* 32 : 307-313, 1979

- 12) Kuroda M, Tsujita Y, Tanzawa K, et al : *hypolipidemic effects in Monkeys of ML-236B, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase. Lipids* 14 : 585-589, 1979
- 13) Yamamoto A, Sudo H, Endo A : *Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. Atherosclerosis* 35 : 259-266, 1980
- 14) Mabuchi H, Haba T, Tatami R, et al : *Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. New Engl J Med* 305 : 478-482, 1981
- 15) Yamaguchi K, Nakamura N, Uzawa H : *Blocking 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase with ML-236B enhances the plasma cortisol response to adrenocorticotropin in patients with hypercholesterolemia. J Clin Endocrinol Metab* 58 : 786-789, 1984
- 16) Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, et al : *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. Biochem Biophys Acta* 877 : 50-60, 1986
- 17) Yamamoto A, Goto Y, Yoshida S, Saito Y, Oshima K, et al : *Study on clinical efficacy of CS-514(pravastatin) in long-term treatment on hypercholesterolemia. J Clin Therap Med* 4(3) : 409-437, 1988
- 18) Wada H, Nakagawa T, Ikeda T, et al : *Effect of pravastatin on coagulation system on hypercholesterolemia. J Clin Therap Med* 4(11) : 2149-2160, 1988
- 19) Ito H : *The effects of CS-514(pravastatin), an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, on serum lipids and steroid hormones in the hypercholesterolemic elderly. J Clin Therap Med* 4(3) : 395-407, 1988
- 20) Kajiyama G, Horiuchi I, Takata K, Ohya T, et al : *Effects of CS-514 on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipidemia. J Clin Therap Med* 4(6) : 191-200, 1988
- 21) Shio H : *Effects of pravastatin(CS-514) by long-term administration in patients with hyperlipidemia. J Clin Therap Med* 4(6) : 1041-1050, 1988
- 22) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H, Goto Y, et al : *Phase study of CS-514, an inhibitor of HMG-CoA reductase. III : three-dose parallel double-blind controlled study of CS-514 in hypercholesterolemic subjects. J Clin Therap Med* 4(2) : 167-189, 1988
- 23) Saito Y, Yoshida S, Goto Y, Hata Y, Naito C, et al : *Clinical study of CS-514 on hyperlipidemia-dose finding study using double-blind three-groups comparative study. J Clin Therap Med* 3(12) : 1445-1472, 1987
- 24) Nakaya N, Goto Y, Yoshida S, Oshima K, et al : *Clinical effects of CS-514(pravastatin) on hypercholesterolemia-results of multiclinic open study. J Clin Therap Med* 4(2) : 201-227, 1988
- 25) 서순규 · 이건주 : 고지혈증에 대한 Pravastatin (Mevalotin®)의 효과. 순환기 20 : 784-792, 1990
- 26) 유원상 · 고원섭 · 조병열 · 최석구 : 고지혈증에 대한 Pravastatin의 임상효과. 순환기 20 : 128-134, 1990