

관상동맥질환 위험 인자를 가진 환자군에서 Pitavastatin의 유효성 및 안전성 평가 연구

분당서울대학교병원 내과,¹ 가톨릭대학교 성바오로병원 순환기내과,² 경북대학교병원 순환기내과,³
경희의료원 순환기내과,⁴ 고신대학교 복음병원 내과,⁵ 연세대학교 원주기독병원 순환기내과,⁶
조선대학교병원 내과,⁷ 한양대학교 의료원 서울병원 내과⁸

김철호¹ · 김광일¹ · 김재형² · 전재은³ · 배종화⁴
이재우⁵ · 최경훈⁶ · 홍순표⁷ · 이방현⁸

Prospective Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pitavastatin in Patients with Risk Factor of Cardiovascular Disease(PEACE Study)

Cheol-Ho Kim, MD¹, Kwang-Il Kim, MD¹, Jae-Hyung Kim, MD²,
Jae-Eun Jun, MD³, Jong-Hwa Bae, MD⁴, Jae-Woo Lee, MD⁵,
Kyung-Hoon Choe, MD⁶, Soon-Pyo Hong, MD⁷ and Bang-Hun Lee, MD⁸

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, ²Division of Cardiology,
Department of Internal Medicine, The Catholic University, St. Paul's Hospital, Seoul, ³Division of Cardiology,
Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, Daegu, ⁴Division of Cardiology,
Department of Internal Medicine, Kyung Hee University Medical Center, Seoul, ⁵Department of Internal Medicine,
Kosin University, Gospel Hospital, Busan, ⁶Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University,
Wonju Christian Hospital, Wonju, ⁷Department of Internal Medicine, Chosun University Hospital, Gwangju,
⁸Department of Internal Medicine, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Background and Objectives : Pitavastatin, a recently approved synthetic 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, is known to effectively treat hypercholesterolemia. The goal of this study was to investigate the efficacy and safety of pitavastatin in hyperlipidemic Korean patients with coronary risk factors. **Subjects and Methods :** This was an 8-week, prospective, multicenter, open-label clinical trial. The study subjects were hyperlipidemic Korean patients (triglyceride <400 mg/dL and LDL-cholesterol >130 mg/dL, age; 45-75 years) with at least two coronary risk factors. After a 2-week wash out period, the eligible subjects were given 2 mg of pitavastatin once daily for 8 weeks. In the case of the patients with LDL-cholesterol ≥ 100 mg/dL after the first 4 weeks of treatment, the dose of pitavastatin was increased to 4 mg per day for the remaining 4 weeks. **Results :** Of the 131 patients initially enrolled, 105 completed the study. Among the lipid profiles, the total cholesterol, triglyceride, and LDL-cholesterol levels showed a significant reduction with mean reduction rates of -30.66%, -23.92%, and -41.06%, respectively, after 8 weeks. Interestingly, the HDL-cholesterol level was significantly increased in the subjects with a low HDL-cholesterol level (HDL-cholesterol <40 mg/dL) after 8 weeks of therapy (35.28 ± 4.38 mg/dL to 40.39 ± 6.45 mg/dL, 15.9%, $p=0.001$). The proportions of patients who achieved the LDL-cholesterol goal of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III were 72.5% (37/51), 93.6% (44/47), and 100.0% (7/7) for the patients with goals of 100 mg/dL, 130 mg/dL, and 160 mg/dL, respectively. Five patients had mild adverse drug events, such as fatigue, itching, myalgia, and anorexia. No significant abnormalities were detected in the laboratory tests, including the liver function test and creatinine kinase level. **Conclusion :** The HMG-CoA reductase inhibitor, pitavastatin, was highly effective and generally well tolerated with an acceptable safety profile in hyperlipidemic Korean patients with coronary risk factors. (Korean Circulation J 2007;37:16-21)

KEY WORDS : HMG-CoA reductase inhibitors ; Pitavastatin ; Coronary risk factor.

논문접수일 : 2006년 11월 29일

수정논문접수일 : 2007년 1월 5일

심사완료일 : 2007년 1월 24일

교신저자 : 김철호, 463-707 경기도 성남시 분당구 구미동 300 분당서울대학교병원 내과

전화 : (031) 787-7001 · 전송 : (031) 787-4052 · E-mail : cheolkim@plaza.snu.ac.kr

서론

고지혈증은 특별한 증상 없이 죽상동맥경화증을 유발시키는 중요한 원인 질환이며, 허혈성 심장 질환인 협심증, 심근경색증과 뇌혈관 질환의 주요한 위험인자로 알려져 있다. 특히 LDL-cholesterol의 혈중농도는 심혈관계 질환의 발생 및 이로 인한 사망률 증가와 관련이 있으며 식이요법이나 지질 저하제를 사용하여 고지혈증을 개선할 경우 동맥경화 병변의 진행이 억제되어 관동맥 질환의 발생률이 감소하며 사망률도 낮출 수 있다는 사실이 잘 알려져 있다.¹⁻⁴⁾

혈중 콜레스테롤을 낮출 수 있는 약물은 여러 종류가 있으나 주로 많이 사용되는 약제는 스타틴(statins)이라고 불리는 HMG-CoA(3-Hydroxy-3-Methyl Glutaryl-Coenzyme A) 환원효소 억제제이다. 이 약제는 콜레스테롤 합성경로의 반응속도 제한단계(rate-limiting step)인 HMG-CoA에서 메발론산(mevalonic acid)으로 전환시키는 HMG-CoA 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 간세포 내에서 담즙산의 합성에 필요한 콜레스테롤을 저하시켜 보상작용으로 간세포 표면의 LDL-cholesterol에 대한 수용체 수가 증가됨으로써 혈중 콜레스테롤의 간세포 내로 유입이 증가된다. 그 결과 혈중 콜레스테롤 수치가 감소하며 중성지방과 LDL-cholesterol 수치가 감소하고, HDL-cholesterol의 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다.

최근 일본에서 개발된 pitavastatin(리바로[®]정)은 새롭게 합성된 스타틴 계열 약물으로써 HMG-CoA reductase의 저해작용이 simvastatin의 2.4배, pravastatin의 6.8배 강한 강력한 지질 저하제이며, 간장애에 대한 선택성이 높을 뿐만 아니라 혈장 및 간장 중 미변화체의 비율이 높고, 담즙 중으로 배설되는 장간순환에 의해 혈중 반감기가 길며, CYP450 3A4에 의해 대사되지 않아 약물상호작용이 적은 특성을 가지고 있다.⁵⁾ 또한 국내에서 실시된 제3상 임상연구의 결과를 보면 2 mg/day의 용량으로 8주 투여하여 LDL-cholesterol을 38% 감소시켜 simvastatin 20 mg과 비슷한 정도의 지질저하 능력을 보이는 것이 확인된 바 있다.⁶⁾

한편, 미국 NCEP ATP III(National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel Guideline III)에서 제정한 콜레스테롤 목표치는 환자의 관상동맥질환 발병 위험률을 고려한 목표 LDL-cholesterol 수치를 제시하고 있으며 이에 따르면 고위험군에 해당하는 환자에서는 LDL-cholesterol 목표치를 100 mg/dL 이하로 권고하고 있다.⁷⁾ 또한 최근 급성 관동맥 증후군 환자를 대상으로 한 대규모 임상시험 결과 LDL-cholesterol 수치를 많이 낮추면 낮출수록 관상동맥 질환의 발병률을 낮추는 것으로 밝혀짐에 따라 환자 개개인의 위험인자에 따른 LDL-cholesterol 농도의 엄격한 관리가 요구되고 있다.⁸⁾

Pitavastatin은 지질강하제로서의 효능과 안정성이 검증된 약물이지만 국내에서 심혈관 질환의 위험인자를 가진 고

위험군만을 대상으로 하여 유용성과 안정성에 관한 연구가 진행된 바 없어 본 저자들은 고지질혈증 환자에서 새로운 HMG-CoA 환원효소억제제인 pitavastatin을 2 mg/일, 8주간 투여하여 LDL-cholesterol 및 다른 혈청 지질 개선에 대한 효과와 안전성을 평가하고자 임상연구를 수행하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구는 관상동맥질환의 고위험군 환자에서 pitavastatin을 투여했을 때 유효성과 안전성을 보고자 한 임상 연구로서 경희의료원을 포함한 국내 9개 병원이 참여한 전향적, 다기관, 공개 임상시험(prospective, multi-center, open-label study)이다.

대상 환자는 관상동맥질환 위험요소를 가진 고지혈증 환자로서 NCEP-ATP III의 기준에 의해 선정하였다. 45세에서 75세 사이의 환자로서 혈중 중성지방 수치가 400 mg/dL 미만이고, LDL-cholesterol 수치가 130 mg/dL 이상이면서 관상동맥 질환 또는 당뇨가 있거나 관상동맥 질환의 위험인자(관상동맥질환의 가족력, 흡연, 고혈압, HDL-cholesterol이 40 mg/dL 미만)를 2개 이상 동반하고 있는 환자를 대상으로 하였다.

제외 기준으로는 뇌혈관 질환 및 심근경색 발생 후 3개월 미만인 경우, 중증의 신장애(혈중 크레아티닌 농도; 정상 상한치의 2.5배 이상) 및 간장애(간효소치, AST/ALT; 정상 상한치의 2.5배 이상) 환자, 근육 효소치(creatinine kinase, CK)가 정상 상한치의 2배 이상인 환자, 임신부 또는 수유부 및 기타 시험자가 부적당하다고 판단되는 경우 제외하였다.

모든 참여기관의 임상연구를 관장하는 임상연구 심의위원회에서 허락을 받은 후 대상 환자들에게 임상실험의 목적, 내용 및 시험약제의 효과, 부작용 등에 대해 설명하고 본 시험에 참여할 것을 서면으로 동의를 받았다.

방 법

대상 환자에서 pitavastatin 투여 전에 병력, 이학적 검사, 혈청 지질검사를 비롯하여 생활 습관 및 병력을 검사하였다. 또한 이미 다른 고지혈증약을 복용 중인 환자의 경우 임상시험 전 복용을 중지하고 2주간의 휴약기를 실시한 후 참여하도록 하였다.

이 시험은 총 8주간의 치료기로 진행되었으며 초기 4주간 pitavastatin을 1일 1회 2 mg 경구 투여하고 4주 후 LDL-cholesterol이 100 mg/dL 미만으로 저하되면 8주까지 용량을 유지하도록 하였고, LDL-cholesterol이 100 mg/dL 이상이면 pitavastatin을 2배 증량한 1일 1회 4 mg을 4주간 복용하도록 하였다.

매 방문 시마다 활력징후, 체중 및 신체검사 소견을 기록

하고, 혈액검사, 생화학검사, 혈청지질검사(total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol) 등을 실시하였고 Friedwald 계산식에 의해 LDL-cholesterol 수치를 계산하였다. 혈압은 연구 간호사가 전자혈압계를 이용하여 측정하였으며 2회 측정된 평균값을 기록하였다. 복용상황을 확인하고, 복용 순응도를 계산하였으며 이상반응, 병용약물 유무 등을 조사하였다.

통 계

모든 자료는 평균과 표준편차로 나타내었다. 본 임상시험은 유효성 평가의 주 결과 변수인 LDL-cholesterol 수치의 변화에 관한 3상 임상시험의 결과를 근거로 하여 pitavastatin 투여 후 LDL-cholesterol의 변화율을 평균 38.24%, 표준편차 11.64%로 설정하였다. 본 시험에서 δ 는 3.5%로 설정하였으며 다음의 공식을 이용하여 필요한 피험자 수를 산출하였다.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\delta / s)^2}$$

s: 표준편차, δ : 차이(effect size)

유의수준은 5%, 검정력은 80%, 양측검정으로 하였을 때 피험자 수는 88명으로 추정되었으며 탈락률 및 복약순응도 등을 고려하여 총 120명이 등록하는 것을 목표로 하였다.

각 유효성 평가 항목을 대상으로 paired-t-test 또는 Wilcoxon's signed rank test를 이용하여 검정하였고, 모든 통계분석은 유의수준 5%, 검정력 80%, 양측검정으로 실시하였다.

결 과

대상 환자의 특성

임상 연구에는 총 131명의 환자가 등록되었는데 이 중 동의 철회한 5명과 선정 및 제외기준을 위반한 5명을 제외한 121명이 안전성 평가 대상이 되었다. 또한 한 번 이상 시험 약제가 투여된 환자 중 약물 이상반응으로 중지한 2명, 선정 및 제외 기준 위반 11명, 복약 순응도가 80% 미만인 환자 1명, 0주차의 LDL-cholesterol 누락환자 1명, 8주 방문 누락 환자 1명의 총 26명이 제외된 105명이 유효성 평가 대상이 되었다. 이 시험에 참가한 환자의 인구학적 정보는 다음과 같다(Table 1).

대상군 중 pitavastatin을 2 mg/day 투여하고 4주 후 LDL-cholesterol이 100 mg/dL 이상인 47명의 환자에서 2배 증량하여 투여하였다.

유효성 평가

Total cholesterol의 변화

Pitavastatin 투여 전 혈중 총콜레스테롤 농도는 241.19 ±

31.15 mg/dL이었으며, pitavastatin 투여 8주 후에는 166.48 ± 26.84 mg/dL로 평균 변화율은 -30.66%이었으며 투여 전과 비교하여 유의하게 감소하였다($p < 0.001$)(Fig. 1).

LDL-cholesterol의 변화

Pitavastatin 투여 전 혈중 LDL-cholesterol 농도는 160.08 ± 24.4 mg/dL이었으며, pitavastatin 투여 8주 후에는 93.33 ± 21.31 mg/dL로 평균 변화율은 -41.06%이었으며 투여 전과 비교하여 유의하게 감소하였다($p < 0.001$)(Fig. 2).

HDL-cholesterol의 변화

Pitavastatin 투여 전 혈중 HDL-cholesterol 농도는 50.02

Table 1. Basic demographic characteristics in study subjects

Variable	
Sex (male : female)	40 (38.1%) : 65 (61.9%)
Age (year)	60.34 ± 7.77 (45-75)
45-49	9 (8.6%)
50-59	39 (37.1%)
60-69	42 (40.0%)
70-75	15 (14.3%)
Weight (kg)	63.58 ± 9.66 (36-85)
Height (cm)	158.49 ± 7.64 (142-176)
BMI (kg/m ²)	25.47 ± 3.87 (14.4-34.1)
DM	15 (14.3%).
Smoking	18 (17.1%)
HT	91 (86.7%)
CAD	30 (28.6%)
Family history of CAD	23 (21.9%)
History of stroke/myocardial infarction	18 (17.1%)
History of lipid lowering medication	19 (18.1%)
Total cholesterol (md/dL)	241.19 ± 31.15
LDL-cholesterol (md/dL)	160.08 ± 24.4
HDL-cholesterol (md/dL)	50.02 ± 12.15
Triglyceride (md/dL)	208.23 ± 52.83

BMI: body mass index, DM: diabetes mellitus, HT: hypertension, CAD: coronary artery disease, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein

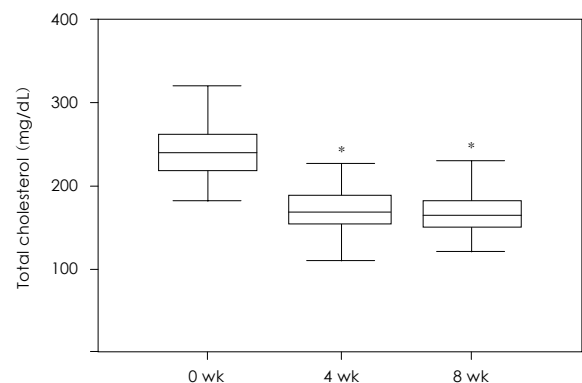


Fig. 1. Serial changes of serum total cholesterol level from baseline to study end (n=105). *: $p < 0.001$ compared with baseline (0 wk).

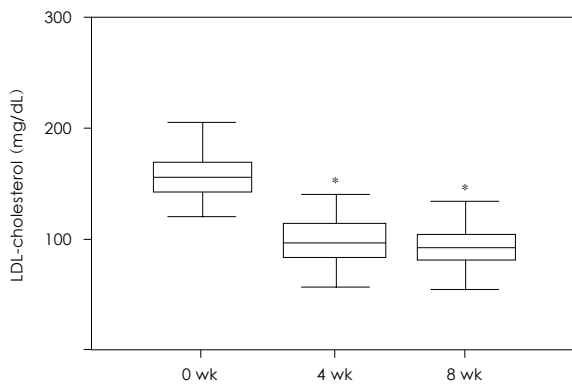


Fig. 2. Serial changes of serum LDL-cholesterol level from baseline to study end (n=109). *: p<0.001 compared with baseline (0 wk). LDL: low density lipoprotein.

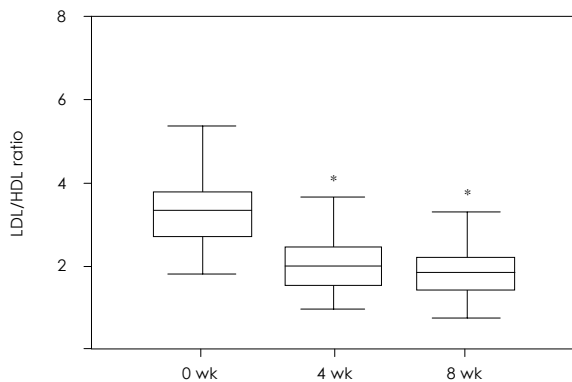


Fig. 3. Serial changes of LDL/HDL-cholesterol ratio from baseline to study end (n=109). *: p<0.001 compared with baseline (0 wk). LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein.

± 12.15 mg/dL이었으며, pitavastatin 투여 8주 후에는 52.04 ± 13.14 mg/dL로 평균 변화율은 5.53%이었으며 투여 전과 비교하여 유의하게 상승하였다($p=0.019$). 또한, 투여 전 HDL-cholesterol이 40 mg/dL 미만인 환자군(24명)에서는 투여 전 35.28 ± 4.38 mg/dL에서 투여 후 40.39 ± 6.45 mg/dL로 15.90% 상승하였으며 이는 통계적으로 유의하였다($p=0.001$). LDL/HDL-cholesterol 비는 pitavastatin 투여 전 3.35 ± 0.89 에서 8주간 투여 후 1.88 ± 0.97 로 유의하게 감소하였다($p<0.001$)(Fig. 3).

중성지방의 변화

Pitavastatin 투여 전 혈중 중성지방의 농도는 208.23 ± 52.83 mg/dL이었으며, pitavastatin 투여 8주 후에는 158.54 ± 74.69 mg/dL로 평균 변화율은 -23.92%이었으며 투여 전과 비교하여 유의하게 감소하였다($p<0.001$).

NCEP ATPIII 치료목표 달성률

Pitavastatin 투여에 의한 치료 목표 달성률은 치료 목표가 100 mg/dL 미만인 군에서는 72.5%(37/51), 치료

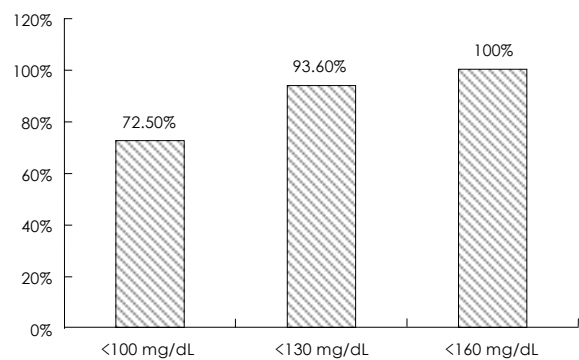


Fig. 4. Achievement of NCEP ATP III LDL-cholesterol goals in study subjects. NCEP ATP III: national cholesterol education program adult treatment panel guideline III, LDL: low density lipoprotein.

목표가 130 mg/dL 미만인 군은 93.6%(44/47) 이었고 위험 인자가 2개이나 HDL-cholesterol > 60 mg/dL으로 치료목표가 160 mg/dL 미만인 군의 목표 달성률은 100%(7/7)이었다 (Fig. 4).

안전성 평가

안정성 평가 대상군(121명)에서 12명(17건)의 이상반응이 보고되었으며 이 중 투여 약제와 관련이 있는 것으로 판정된 경우는 5명(7건)이었으며 가려움증, 피로감, 무력감, 근육통, 구갈, 식욕 부진 등의 약물 이상반응이 관찰되었다.

이상반응으로 인해 임상시험 진행을 중지한 피험자는 2명(1.65%)이었다. 중대한 이상반응으로는 사망이 1명 있었으나, 심근경색에 의한 사망이었으며 투약한 약제와의 관련성은 없는 것으로 평가되었다.

혈액학적 검사 및 생화학적 검사치에 대해 약제 투여전후 정상 범위를 벗어나는 피험자의 분율을 구하여 이상변동에 대한 유의성을 검정하였으나 통계적으로 유의한 차이가 인정된 항목은 없었으며 스타틴제의 심각한 약물이상반응으로 알려져 있는 근육 효소치 상승에 대해서 임상적으로 문제가 있는 근육통을 수반하는 CK상승이나 10배 이상의 CK 상승 등은 관찰되지 않았으며 약제 투여 후 CK가 정상 상한치의 2배 이상으로 증가한 환자는 2명 있었다. 간효소치 (AST, ALT)가 3배 이상 또는 100 IU/L 이상 증가한 환자는 없었다.

혈력징후 변화

대상군에서 pitavastatin 사용 8주 후 수축기 혈압(133.18 ± 17.39 mmHg to 127.91 ± 13.98 mmHg, $p=0.001$)과 이완기 혈압(81.71 ± 11.42 mmHg to 79.22 ± 8.84 mmHg, $p=0.015$)이 유의하게 감소하였으나 맥박수는 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 한편 대상군에서 8주간의 연구기간 중 유의한 체중 변화는 관찰되지 않았다(63.58 ± 9.66 kg to 63.66 ± 9.85 kg, $p=0.542$).

고 찰

Pitavastatin은 일본에서 새롭게 합성된 스타틴 계열 약물로써 HMG-CoA reductase의 저해작용이 1세대 스타틴 약물에 비해 강화되었으며 혈중 반감기가 길어 보다 안정적으로 콜레스테롤을 저하시키는 약제이다. 본 연구에서는 관상동맥 질환이 있거나 위험인자를 2개 이상 동반한 고위험군 환자에서 pitavastatin의 유용성과 안정성을 알아보고자 하였으며 대상군에서 8주간의 치료로 LDL-cholesterol 수치를 -41.06% 감소시켰으며 NCEP ATPIII 목표치에 도달한 환자는 83.8%(88/105)이었으며 임상적으로 유의한 약물 이상반응은 관찰되지 않았다.

본 연구에서 관찰된 pitavastatin의 LDL-cholesterol 강하효과는 atorvastatin을 사용한 국내 연구 결과와 유사한 정도의 혈중 콜레스테롤 강하 효과로 생각되나 본 연구에서는 HDL-cholesterol이 5.53% 상승하였고 특히 치료 전 HDL-cholesterol이 40mmHg 미만이었던 군에서는 15.9% 상승되어 HDL-cholesterol이 0.2% 감소한 atorvastatin 연구 결과와는 차이를 보인다.⁹⁾ HDL-cholesterol 상승 효과는 pitavastatin 과 simvastatin 비교 임상연구에서도 관찰된 바 있으며 비록 통계적으로 유의하지는 않았으나 pitavastatin 군(8.3%)에서 simvastatin군(3.6%)에 비해 HDL-cholesterol 상승 효과가 높음이 보고된 바 있어 주목할 필요가 있을 것으로 생각된다.⁶⁾

최근 새로운 합성 스타틴 계열의 약제가 개발되어 출시됨으로써 보다 강력한 혈중 콜레스테롤 강하효과를 가진 약제를 임상에서 사용할 수 있게 되었으며 적극적인 콜레스테롤 강하 요법을 시행하는 것이 심혈관계 예후를 향상시킬 수 있다는 사실이 알려지면서 고콜레스테롤 환자의 치료 목표치가 계속해서 낮아지고 있다.⁸⁾¹⁰⁾ 특히 관상동맥질환이 있거나 당뇨를 동반한 환자군에서는 LDL-cholesterol 수치를 100 mg/dL 이하로 유지하도록 하였으며 관상동맥 질환의 고위험군에서는 70 mg/dL 이하로 유지하는 경우 추가적인 이득이 있는 것으로 보고된 바 있다.¹¹⁾ Cannon 등¹²⁾은 강력한 지질강하요법이 일반적인 용량의 스타틴을 사용한 경우에 비해 추가적인 이득이 있는가를 알아보고자 메타분석을 시행하였으며 그 결과 적극적인 스타틴 사용에 의한 강력한 지질강하요법을 시행하는 경우 16%의 심혈관사고 감소 효과가 있음을 보고한 바 있다. 또한 더 나아가 적극적인 콜레스테롤 강하요법은 죽상동맥경화의 진행을 억제시키고 죽상동맥경화판의 위축을 초래할 수 있음이 보고되어 앞으로 고지질혈증 환자의 목표치는 더욱 더 낮아질 것으로 예상된다.¹³⁾¹⁴⁾

그러나 다른 한편으로는 강력한 합성 스타틴 약제의 안정성이 문제가 되고 있으며 특히 cerivastatin이 치명적인 횡문근 용해증으로 인해 2001년 시장에서 철수된 이후 새로운 약제가 개발되어 임상에서 사용되기 앞서 약제의 안정성

에 관한 우려가 끊임없이 제기되고 있다.¹⁵⁾¹⁶⁾ 본 연구에서 pitavastatin는 현재 사용하고 있는 atorvastatin, rosuvastatin 등의 스타틴 제제와 유사한 정도의 혈중지질 강하능력을 가지고 있음이 관찰되었다.¹⁷⁾ 동시에 약물 사용군에서 약물이상반응은 5명(7건)에서 관찰되었으나 임상시험을 중지할 정도의 간기능 검사 이상이나 근육효소치의 상승 등의 검사실 이상소견은 관찰되지 않아 안전한 약제로 생각된다. 단지 한명의 환자에서 급성 심근경색이 발병하여 사망하였으나 투여한 약물과의 직접적인 상관관계는 없는 것으로 생각되며 관상동맥 질환자와 고위험군을 대상으로 수행한 본 임상연구의 특성을 고려할 때 대상군에서 심혈관 사고의 발생위험이 높을 것이라는 점을 고려해야 할 것으로 생각된다.

최근 노인인구의 증가와 만성질환의 유병률 증가로 인해 많은 수의 심혈관 질환 환자가 다약제 복용을 하고 있는 경우가 흔해 CYP450 3A4를 통해 대사되는 스타틴 약제의 경우 병용하는 약제로 인해 대사 과정이 영향 받을 수 있다. pitavastatin은 CYP450 3A4 대사과정을 거치지 않아 다른 약물과 병용하는 경우에도 약물 대사과정에 영향 받지 않아 여러 약물을 복용하는 경우에도 안전하게 사용할 수 있으며 장간 순환에 의해 혈중 반감기가 길어 작용시간이 길기 때문에 오전시간에 복용이 가능하여 약물투여 방법을 단순화시킬 수 있다는 장점이 있다.

흥미롭게도 본 연구에서 pitavastatin 사용 후 수축기 혈압과 이완기 혈압이 유의하게 감소하였으며 특히 고혈압이 동반된 환자에서는 고혈압 약제의 변경 없이도 혈압이 유의하게 낮아지는 현상을 관찰하였다. Kawano 등¹⁸⁾이 고혈압을 동반한 고지질혈증 환자에서 pravastatin 사용에 의해 혈압이 유의하게 감소함을 보고한 바 있으며 Pelat 등¹⁹⁾은 동물실험모델에서 rosuvastatin 사용으로 혈압의 감소와 혈압변동수치의 안정화를 관찰하였다. 최근 스타틴계 약물의 pleiotropic 효과에 관한 관심이 증가하고 있어 pitavastatin 사용 후 혈압변동에 관해서는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점으로는 대조군이 없이 진행된 연구로 스타틴 계열 약물의 효능과 안정성을 평가하는 데 제한이 있으며 약제 투여 전에 적극적인 식습관 개선 및 운동요법 처방을 수행하지 않아 약제의 효과 판정에 제한이 될 것으로 생각된다. 또한 pitavastatin 투여군에서 심근 경색에 의한 사망례가 관찰되었는데 보다 많은 수의 환자를 대상으로 심혈관 질환의 일차예방 효과를 검증하는 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 임상시험 결과로부터 pitavastatin은 관상동맥질환의 발생 확률이 높은 고위험군 환자에서 LDL-cholesterol을 유의하게 감소시켰으며 동시에 HDL-cholesterol을 증가시키는 효과를 관찰할 수 있었다. 또한 대상환자의 83.8%(88/105)에서 NCEP ATP III 기준에 의한 치료 목표를 달성함으로써 효과적이며 약물사용에 따른 유의한 이상반응도 관찰되지 않아 안전한 약제로 생각된다.

요 약

배경 및 목적 :

관상동맥질환이 발생할 가능성이 높은 고위험군의 고지혈증 환자를 대상으로 최근 개발된 pitavastatin의 효능과 안정성을 검증하기 위해 연구를 수행하였다.

방 법 :

국내 9개 병원이 참여한 전향적, 다기관, 공개 임상시험(prospective, multi-center, open-label study)으로 관상동맥질환 고위험군의 고지혈증 환자에서 8주간의 pitavastatin 사용에 의한 LDL-cholesterol 및 다른 혈청 지질 개선에 대한 효과와 약제 안전성을 평가하고자 하였으며 관상동맥질환 위험요소를 가진 고지혈증 환자로서 관상동맥 질환 또는 당뇨가 있거나 NCEP-ATP III의 위험인자를 2개 이상 동반하고 있는 환자를 대상으로 하였다.

처음 4주간 pitavastatin을 1일 1회 2 mg 경구 투여하고 4주 후 LDL-cholesterol이 100 mg/dL 미만으로 저하되면 8주까지 용량을 유지하도록 하였고, LDL-cholesterol이 100 mg/dL 이상이면 pitavastatin을 2배 증량한 1일 1회 4 mg을 4주간 복용하도록 하였다.

결 과 :

131명의 환자가 등록되었으며 이중 105명을 대상으로 유효성을 평가하였고 121명을 대상으로 안전성을 평가하였다. 대상군에서 8주간의 치료에 의해 총콜레스테롤(-30.66%), 중성지방(-23.92%), LDL-cholesterol(-41.06%) 수치의 유의한 감소가 관찰되었다. 또한 HDL-cholesterol 농도의 유의한 상승(5.53%)이 관찰되었으며 특히 약제 투여 전 HDL-cholesterol이 40 mg/dL 미만인 환자군에서는 투여 전 35.28 ± 4.38 mg/dL에서 투여 후 40.39 ± 6.45 mg/dL로 15.90% 상승하였다(p=0.001). 한편 NCEP-ATP III 기준에 따른 치료 목표는 대상군의 83.8%(88/105)에서 도달하였다. 5명의 환자에서 약물이상반응이 관찰되었으나 연구를 중단할 정도의 의미 있는 간기능 이상이나 근육효소치의 상승은 관찰되지 않았다.

결 론 :

Pitavastatin은 관상동맥질환의 발생 확률이 높은 고위험군 환자에 있어서 LDL-cholesterol을 유의하게 감소시키며 치료목표를 달성하게 하는 유용한 약제이며 약물사용에 따른 중대한 이상반응도 관찰되지 않아 안전한 약제로 생각된다.

중심 단어 : HMG-CoA reductase inhibitor ; Pitavastatin ; 관상동맥 위험인자.

본 연구는 중외제약 연구비 지원에 의해 이루어졌음.

REFERENCES

1) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. *Prevention of coronary*

and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.

2) The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease.* *Lancet* 1994;344:1383-9.

3) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia.* *West of Scotland Coronary Prevention Study Group.* *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

4) Jun JE. *Cholesterol lowering therapy in coronary artery disease.* *Korean Circ J* 2001;31:849-56.

5) Isley WL. *Pitavastatin (NK-104), a new HMG-CoA reductase inhibitor.* *Drugs Today* 2001;37:587-94.

6) Park S, Kang HJ, Rim SJ, et al. *A randomized, open-label study to evaluate the efficacy and safety of pitavastatin compared with simvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia.* *Clin Ther* 2005;27:1074-82.

7) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III).* *JAMA* 2001;285:2486-97.

8) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.* *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.

9) Bae JH. *Multicenter clinical trial of atorvastatin in patients with hypercholesterolemia.* *Korean Circ J* 2001;31:434-41.

10) LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. *Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease.* *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.

11) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. *Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines.* *Circulation* 2004;110:227-39.

12) Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. *Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy.* *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438-45.

13) Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al. *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis.* *JAMA* 2006;295:1556-65.

14) Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. *Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial.* *JAMA* 2004;291:1071-80.

15) Alsheikh-Ali AA, Ambrose MS, Kuvin JT, Karas RH. *The safety of rosuvastatin as used in common clinical practice: a postmarketing analysis.* *Circulation* 2005;111:3051-7.

16) Grundy SM. *The issue of statin safety: where do we stand?* *Circulation* 2005;111:3016-9.

17) Blasetto JW, Stein EA, Brown WV, Chitra R, Raza A. *Efficacy of rosuvastatin compared with other statins at selected starting doses in hypercholesterolemic patients and in special population groups.* *Am J Cardiol* 2003;91:3C-10C.

18) Kawano H, Yano K. *Pravastatin decreases blood pressure in hypertensive and hypercholesterolemic patients receiving antihypertensive treatment.* *Circ J* 2006;70:1116-21.

19) Pelat M, Dessy C, Massion P, Desager JP, Feron O, Balligand JL. *Rosuvastatin decreases caveolin-1 and improves nitric oxide-dependent heart rate and blood pressure variability in apolipoprotein E-/- mice in vivo.* *Circulation* 2003;107:2480-6.