

고지혈증에서의 Bezafibrate(Bezalip®)의 임상 효과

서울대학교 의과대학 내과학교실

김치정 · 김영대 · 오동진 · 오병희 · 이명묵

박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Effect of Bezafibrate(Bezalip®) in Patients with Hyperlipidemia

Chee Jeong Kim, M.D., Young Dae Kim, M.D., Dong Jin Oh, 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, College of Medicine, Seoul National University

41 patients with hyperlipidemia (serum cholesterol $\geq 260\text{mg}\%$ or triglyceride $\geq 200\text{mg}\%$) were treated for 12 weeks each with either Bezafibrate (200mg t.i.d.) (n=23) or placebo (n=18) in a randomized trial. Compared with placebo, Bezafibrate was more effective in lowering total cholesterol (287 ± 63 to $244 \pm 32\text{mg}\%$, $p < 0.01$), LDL-cholesterol (183 ± 39 to $153 \pm 25\text{mg}\%$, $p < 0.01$) and the LDL/HDL ratio (4.7 ± 2.9 to 3.4 ± 1.3 , $p < 0.05$). There was also a marked reduction in serum triglyceride (307 ± 295 to $218 \pm 167\text{mg}\%$, $p < 0.05$) as well as a significant increase in HDL-cholesterol (43 ± 12 to $48 \pm 12\text{mg}\%$, $p < 0.05$).

Compliance or tolerance to both Bezafibrate and placebo was good. No significant side effects except one case, who complained of mild indigestion, were observed. Therefore, Bezafibrate seemed to be effective in lowering serum total cholesterol, LDL-cholesterol, triglyceride and in increasing in HDL-cholesterol without significant side effect.

KEY WORDS : Bezafibrate · Hyperlipidemia.

서 론

고지혈증은 흡연, 고혈압 등과 함께 동맥경화증을 유발하는 주요 위험인자로 알려져 있으며 특히 혈청 cholesterol치의 상승은 관동맥 질환의 발병과 직접적인 관계가 있음이 잘 알려져 있다^{1,2)}. 따라서 이러한 고지혈증을 치료하여 동맥경화증에 따른 관동맥질

환이나 뇌혈관질환을 예방하거나 치료하려는 노력이 시도되어 왔으며 실제 약물 치료로 혈청 cholesterol을 감소시킨 경우 관동맥질환의 발생이 현저하게 감소됨이 보고되고 있다^{3,4)}. 최근 경제수준의 향상에 따른 식생활 양상의 변화 등으로 인해 국내에서도 고지혈증 환자와 함께 관동맥질환의 발생이 급격히 증가하는 추세에 있어 동맥경화증과 그에 따른 관

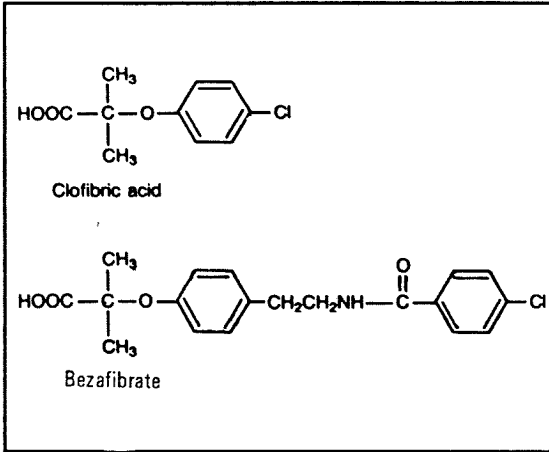


Fig. 1. Structural formulae of bezafibrate and clofibric acid.

동맥질환 등의 예방 및 치료에 대한 관심이 높아지고 있다.

Bezafibrate(2-[4-(2-p-chlorobenzamidoethyl)phenoxy]-2-methyl propionic acid, Fig. 1)는 1978년 개발된 혈청 지질강하제로 clofibrate의 유도체이나 종래의 clofibrate보다 혈청 cholesterol, 특히 LDL 콜레스테롤과 triglyceride를 저하시키는 작용이 더 강력한 반면 관동맥질환의 예방효과가 있다고 알려진 HDL 콜레스테롤을 증가시키며 비교적 부작용이 적다고 보고되고 있다⁵⁻¹⁰⁾.

이에 저자들은 고지혈증 환자에서 Bezafibrate의 지질 강하 작용을 추시하고 약제투여에 따른 내성 및 부작용을 평가하고자 고지혈증 환자에서 약제투여에 따른 혈청 지질의 변화를 관찰하여 다음의

성적을 얻었다.

관찰대상 및 방법

1. 관찰대상

관찰대상은 서울대학교 병원 내과에 내원한 외래 환자중 혈청지질 검사상 혈청 triglyceride치가 200 mg% 이상이거나 혈청 cholesterol치가 260mg% 이상인 고지혈증 환자들을 대상으로 하였으며 다른 중한 질환을 동반하거나 검사상 심한 간, 신장 질환을 가진 환자나 임신중이거나 수유중인 환자는 대상에서 제외하였다.

관찰대상은 Bezafibrate를 투여한 23예와 placebo를 투여한 18예로 총 41예였으며 양군 사이에 연령, 성별 및 약제 투여전의 혈청지질치 사이에 통계적인 차이는 없었으며 각군의 자료는 Table 1에 요약하였다.

2. 방 법

혈청 지질 검사는 14-16시간 공복후에 혈액을 채취하여 혈청 total cholesterol은 oxidase법을 이용하여 Hitachi 736-40 Automatic Analyzer로 구하였으며, triglyceride, HDL-cholesterol은 각각 enzyme 법과 dextran sulfate-MaCl₂법을 이용하여 Gilford Impact 400E로 측정하고 LDL-cholesterol은 다음의 공식¹¹⁾을 이용하여 구하였다.

$$\text{LDL-cholesterol} = \text{total cholesterol} - \text{HDL-cholesterol} - \text{triglyceride}/5$$

약제의 투여 방법은 Bezafibrate와 placebo를 무

Table 1. Clinical profiles of the study population

	Placebo group	Bezafibrate group	p value
Patient Number	18	23	NS
Age(year)	53± 11	53± 11	NS
Sex(M : F)	11 : 7	13 : 10	NS
Total Cholesterol(mg %)	269± 35	287± 63	NS
Triglyceride(mg %)	210± 117	307± 295	NS
LDL-Cholesterol(mg %)	182± 47	183± 39	NS
HDL-Cholesterol(mg %)	45± 11	43± 12	NS
LDL/HDL ratio	4.1± 1.3	4.7± 2.9	NS

NS=not significant, L(H)DL=low(high) density lipoprotein

Table 2. Changes in serum lipid profiles with placebo and Bezafibrate

	Basal	4 wks	8 wks	12 wks
Placebo Group	n=18	n=12	n=11	n=18
Cholesterol(mg %)	269± 35	266± 36	262± 34	264± 34
Triglyceride(mg %)	211± 117	220± 121	269± 143	218± 110
LDL-Cholesterol(mg %)	182± 47	176± 47	166± 47	175± 40
HDL-Cholesterol(mg %)	45± 11	46± 12	42± 13	46± 11
Bezafibrate Group	n=23	n=16	n=18	n=23
Cholesterol(mg %)	287± 63	261± 53**	239± 35**	244± 32**
Triglyceride(mg %)	307± 295	238± 191*	221± 197**	218± 167*
LDL-Cholesterol(mg %)	183± 39	168± 36*	147± 32**	153± 25**
HDL-Cholesterol(mg %)	43± 12	45± 13	48± 15*	48± 12*

*p<0.05, **p<0.01

작위로 투여하는 맹검법을 사용하였으며 적어도 치료 시작 4주 이내에 다른 지질강하제를 사용하지 않도록 하고 일단 약제 투여 후에는 식이습관을 바꾸지 않게 하며 체중도 일정하게 유지하게 하였다. 최소 4주간 다른 지질강하제를 사용하지 않고 식이와 체중을 일정하게 유지하면서 2-4주 간격으로 혈청 지질치를 2회 측정한 다음 1정당 200mg의 Bezafibrate를 또는 placebo를 1일 3회 12주간 투여하고 투

여중엔 4주 간격으로 cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol을 측정하여 그 변화를 관찰하고 체중도 함께 측정하여 가능하면 변화가 없도록 하였다. 또 약제 투여 도중 부작용이 관찰되는 경우 약제를 일시 중단하여 관찰하고 다시 투여하여 부작용이 나타나면 약제 복용을 중단하였다.

3. 통 계

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며 각

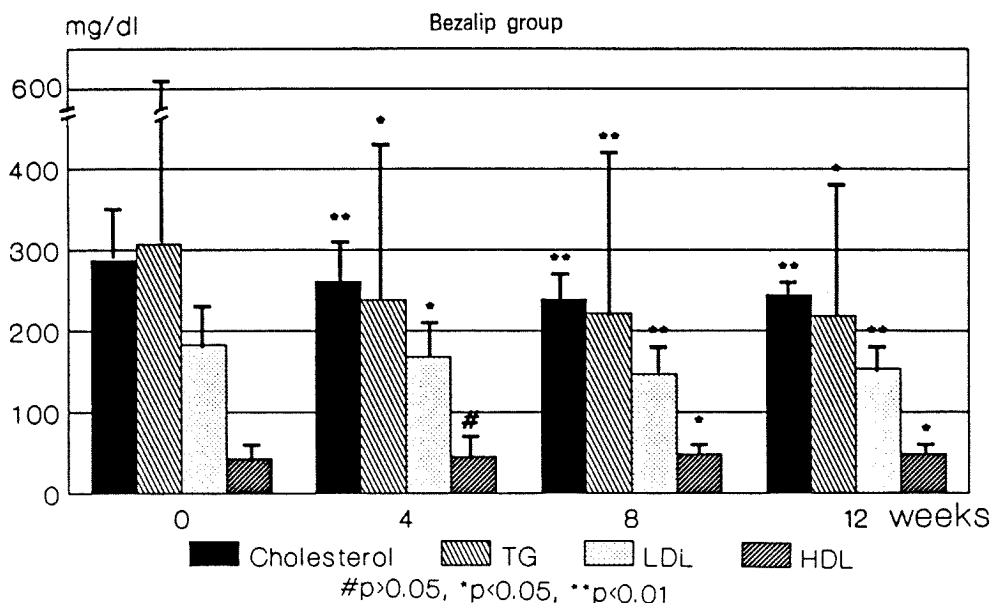


Fig. 2. Changes in lipid profiles of Bezafibrate group.

군사이, 또는 약제 투여 전후의 혈청지질치의 차이나 변화는 Student t-test(paired or unpaired)를 이용하여 검정하고 p value가 0.05 이하이면 통계적으로 유의하다고 인정하였다.

성 적

1. Bezafibrate 투여군

23예의 고지혈증 환자에서 Bezafibrate를 12주간

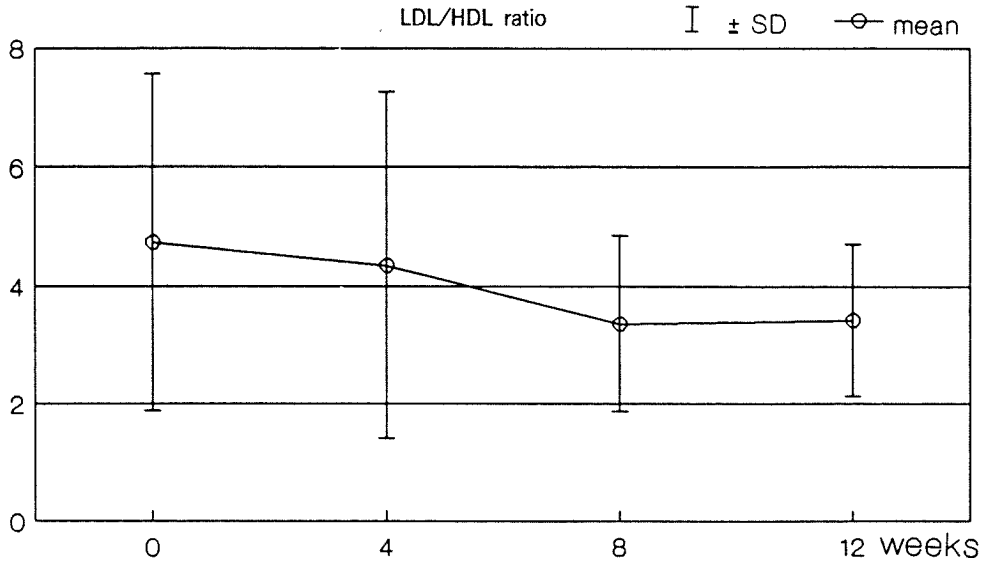


Fig. 3. Changes of LDL/HDL-cholesterol ratio with Bezafibrate.

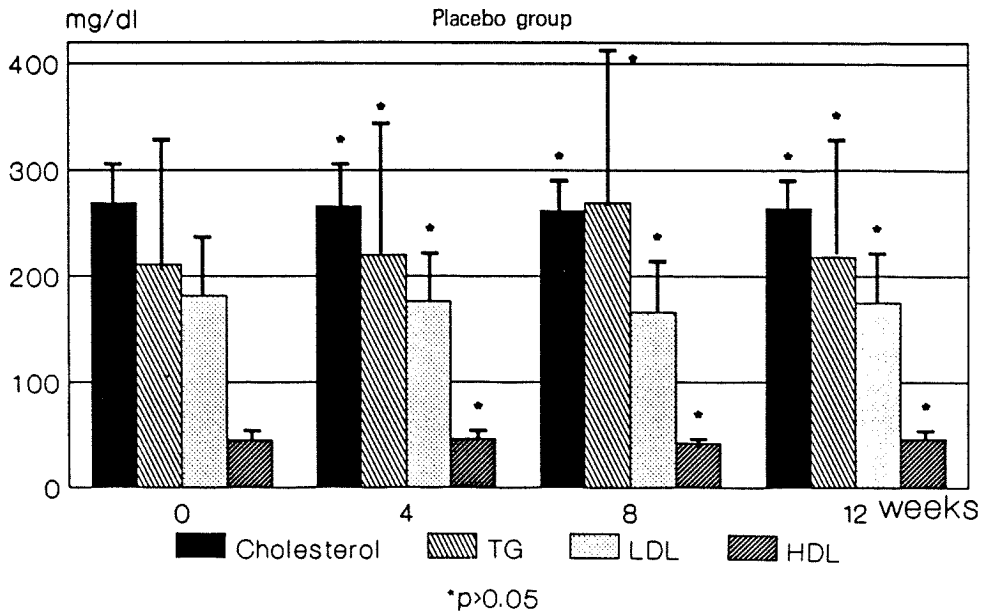


Fig. 4. Changes in lipid profiles of placebo group.

투여하였으며 투여에 따른 혈청 지질치의 변화를 보면 총 콜레스테롤은 투여전 $287 \pm 63 \text{mg\%}$ 에서 $244 \pm 32 \text{mg\%}$ 로 ($p < 0.01$), 중성지방은 $307 \pm 295 \text{mg\%}$ 에서 $218 \pm 167 \text{mg\%}$ 로 ($p < 0.05$), LDL-콜레스테롤은 $183 \pm 39 \text{mg\%}$ 에서 $153 \pm 25 \text{mg\%}$ 로 ($p < 0.01$) 통계적으로 유의하게 감소하였으며 HDL-콜레스테롤은 $43 \pm 12 \text{mg\%}$ 에서 $48 \pm 12 \text{mg\%}$ 로 ($p < 0.05$) 유의하게 증가되었고 LDL/HDL ratio는 4.7 ± 2.9 에서 3.4 ± 1.3 으로 역시 유의하게 감소되었다($p < 0.05$). 그외 약제투여후 4주, 8주에 측정한 혈청지질치의 변화는 Table 2와 Fig. 2, 3에 요약하였다.

2. Placebo 투여군

18예에서 placebo가 투여되었으며 투여에 따른 혈청지질의 변화는 Table 2 및 Fig. 4에 나타내었고 시간경과에 따른 혈청지질의 변화는 모두 통계적으로 유의하지 않았다($p > 0.05$).

3. 부작용

약제 투여에 따른 부작용으로는 1예에서 경도의 상복부 불편감 및 소화불량을 호소하였으며 약제의 복용을 일시 중단한 후 곧 소실되었고 그외 약복용을 중단할 만한 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

고 안

혈청 지질 특히 콜레스테롤의 상승과 죽상동맥경화증 나아가서 관동맥질환과의 관계는 이미 잘 알려져 있을 뿐 아니라 상승된 콜레스테롤을 저하시키면 동맥경화증의 진행을 멈출 수 있거나 관동맥질환에 의한 사망율을 줄일 수 있다는 사실이 밝혀짐에 따라 최근 고지혈증에 대해 보다 적극적인 치료에 대한 관심이 높아지고 있다¹⁴⁾. 특히 종래의 콜레스테롤 즉 LDL 콜레스테롤이 관동맥질환의 발병에 관계되는 반면 HDL 콜레스테롤은 오히려 관동맥질환을 예방하는 효과가 있다고 알려지고 있어 최근에는 이러한 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 지질강하제에 대한 관심이 높아지고 있다.

본 연구에서 비교적 짧은 12주간의 Bezafibrate 투여를 통해 지금까지 보고된 연구들⁵⁻¹⁰⁾에서와 유사하게 고지혈증 환자에서 혈청 총콜레스테롤과 tri-

glyceride의 강하 효과와 HDL 콜레스테롤의 상승 효과를 관찰할 수 있었다.

고지혈증의 치료에 사용하는 지질강하제로는 bile acid sequestrants, nicotinic acid, probucol, gemfibrozil, dextrothyroxine, clofibrate 등과 함께 최근 콜레스테롤 합성에 관여하는 효소인 HMG-CoA reductase를 억제하는 lovastatin 등이 임상에서 주로 사용되고 있으며 각각 다른 작용기전으로 인해 효과나 부작용들이 다양하다.

Bezafibrate는 종래의 clofibrate와 유사한 지질강하제로 혈청 콜레스테롤과 triglyceride를 저하시키고 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 효과가 있다고 알려져 있으며 비교적 부작용이 적은 약으로 알려져 있다^{9, 10)}. 특히 동물 실험 결과 Bezafibrate는 HMG-CoA reductase를 억제하여 cholesterol 합성을 감소시키며, Acetyl-CoA-carboxylase의 억제로 triglyceride의 생성을 감소시키고, extrahepatic lipoprotein lipase와 hepatic triglyceride hydrolase의 활성을 증가시켜 지질단백의 분해를 촉진시킬 뿐 아니라 관동맥질환의 예방효과가 있다고 알려진 HDL-cholesterol을 증가시키는 약리작용을 가지고 있다고 알려져 있다¹²⁻¹⁴⁾. Bezafibrate를 투여한 임상연구에서 Bezafibrate는 clofibrate에 비해 혈청 총콜레스테롤과 triglyceride를 저하시키는 효과가 보다 우수하며 총콜레스테롤은 13-21%, triglyceride는 21-47% 감소시킨다고 보고되고 있다⁵⁻⁸⁾. 또 LDL을 감소시키나 HDL을 증가시켜 LDL/HDL ratio를 감소시키고 이러한 효과는 비슷한 계통의 약제인 Gemfibrozil보다 우수하다는 보고도 있다^{9, 10)}. 본 연구에서도 12주간의 Bezafibrate 투여로 콜레스테롤은 15%, 중성지방은 29%, LDL 콜레스테롤은 16% 정도 감소하고 HDL 콜레스테롤은 12% 정도 증가함을 관찰할 수 있어 다른 보고들과 유사하였다.

Bezafibrate 투여에 따르는 부작용으로는 위장관 증상이나 현기증, 권태감 등의 비특이적 증상과 함께 혈중 요소나 creatinine치의 상승이 있을 수 있다고 알려져있긴 하나 비교적 드물며¹⁵⁾ 본 연구에선 1예에서 경미한 상복부 불편감을 호소한 경우외에는 특별한 부작용을 관찰할 수는 없었다.

결 론

총 41예의 고지혈증 환자를 대상으로 지질강하제인 Bezafibrate(23 예) 또는 placebo(18 예)를 12주간 투여하고 혈청 지질치의 변화를 관찰하여 다음의 성적을 얻었다.

1) Bezafibrate 투여군에서 혈청 콜레스테롤은 $287 \pm 63\text{mg\%}$ 에서 $244 \pm 32\text{mg\%}$ 로 ($p < 0.01$), 중성지방은 $307 \pm 295\text{mg\%}$ 에서 $218 \pm 167\text{mg\%}$ 로 ($p < 0.05$), 저밀도지단백 콜레스테롤은 $183 \pm 39\text{mg\%}$ 에서 $153 \pm 25\text{mg\%}$ 로 ($p < 0.01$) 각각 유의하게 감소하였으며 고밀도지단백 콜레스테롤은 $43 \pm 12\text{mg\%}$ 에서 $48 \pm 12\text{mg\%}$ 로 유의하게 증가하였다($p < 0.05$).

2) Placebo 투여군에서는 약제 투여에 따른 혈청 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 및 고밀도지단백 콜레스테롤치의 유의한 변화를 관찰할 수 없었다.

3) Bezafibrate 투여군에서 경도의 위장관 증상을 보인 1예외엔 복용을 중단할 만한 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

이상의 결과로 12주간의 Bezafibrate 투여는 고지혈증환자에서 혈청 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도지단백 콜레스테롤을 저하시키며 고밀도지단백 콜레스테롤을 증가시키는 효과가 있음을 관찰할 수 있었다.

References

- Consensus Conference : *Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. JAMA* 253 : 2080, 1985
- Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, et al : *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. Am J Med* 62 : 7-7, 1977
- Levy RI, Brensike JF, Epstein SE, et al : *The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease : Results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. Circulation* 69 : 325, 1984
- Lipid Research Clinics Program : *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. JAMA* 251 : 351, 1984
- Vessby B, Lithell H, Hellsing K, et al : *Effects of bezafibrate on serum lipoprotein and apolipoprotein composition, lipoprotein triglyceride removal capacity and the fatty acid composition of the plasma lipid esters. Atherosclerosis* 37 : 257, 1980
- Olsson AG, Rossner St, Walldius G, Carlson LA, Lang PD : *Effect of BM 15.075 in lipoprotein concentration in different types of hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis* 27 : 279, 1979
- Olsson AG, Lang PD, Vollmar J : *Effects of bezafibrate during 4.5 years of treatment of hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis* 55 : 195, 1985
- 송종오 · 조정관 · 권 현 · 정진원 · 이창수 · 강정채 · 박옥규 : 고지혈증에 대한 Bezafibrate의 치료 효과. 순환기 12(2) : 217, 1982
- Weisweiler P : *Effects of bezafibrate and Gemfibrozil on serum lipoproteins in primary hypercholesterolemia. Drug Res* 38(II) : 7 : 925, 1988
- Mordasini R, Riesen W, Oster P, Keller M, Middehlof G, Lang PD : *Reduced LDL-and increased HDL-apoproteins in patients with hypercholesterolemia under treatment with bezafibrate. Atherosclerosis* 40 : 153, 1981
- Fredrickson DS : *A Physician's guide to hyperlipidemia. Mod Concepts Cardiovasc Dis* 41 : 31, 1972
- Schwandt P, Weisweiler P, Drosner M, Janetschek P : *Effects of bezafibrate on the composition of very low density lipoproteins in type IV hyperlipoproteinemia. Atherosclerosis* 42 : 245, 1982
- Klose G, Behrendt J, Greten H : *Influence of bezafibrate on lipoprotein lipase and hepatic triglyceride hydrolase activity of healthy subjects. New aspects in the diagnosis and therapy of lipid metabolism disorders. International Symposium, Vienna, 1979*
- Brendt J, Gaumert R, Still J : *Inhibition by bezafibrate of hydroxymethylglutaryl-CoA reductase, the enzyme regulating cholesterol biosynthesis, in the rat liver. Atherosclerosis* 30 : 147, 1978
- Lang PD, Holler HD, Vollmar J : *Tolerance of one year's treatment with bezafibrate in patients with hyperlipoproteinemia. In Nosedá et al.(Eds) Diet and Drugs in Atherosclerosis pp137, Raven Press, New York, 1980*