

고지혈증 환자에서의 Pravastatin 장기 투여의 효과와 안전성 및 치료 중단 후 지질 상승에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

김석호 · 김양수 · 강홍선 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 · 배종화

= Abstract =

Long-term Hypolipidemic Effect and Safety of Pravastatin Compared with Cessation of Therapy in Patients with Hyperlipidemia

Seog Ho Kim, M.D., Yang Soo Kim, M.D., Heung Sun Kang, M.D.,
Jung Whee Cho, M.D., Kwon Sam Kim, M.D., Myung Shick Kim, M.D.,
Jung Sang Song, M.D., Jong-Hoa Bae, M.D.

*Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyung Hee University,
Seoul, Korea*

Background : Hyperlipidemia is the one of the major risk factors causing the atherosclerosis of coronary arteries. Treatment of hyperlipidemia with drugs has been confirmed the effects of therapy showing a decreased incidence of coronary artery disease. Pravastatin is one of the new HMGCo-A reductase inhibitors and we studied the long-term hypolipidemic effects and safety of pravastatin in patients with hyperlipidemia and lipid profile after cessation of pravastatin therapy.

Methods : We studied 27 patients(6 males and 21 females, range of age, 36~67 years) for 14.7 months whose plasma levels of total cholesterol were higher than 250mg% after on month period of diet therapy. Pravastatin was administered 10mg/day and measured lipid profile at 4 week interval, and at 2~3 months after cessation of therapy.

Results :

1) Pravastatin significantly reduced the plasma total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride, but HDL-cholesterol was increased significantly after 12 months pravastatin therapy($p<0.05$).

2) Two to three months after the cessation of pravastatin therapy, plasma total cholesterol, LDL-cholesterol and triglyceride were significantly increased($p<0.05$), but no significant difference was observed for HDL-cholesterol.

3) The clinical and laboratory examinations before and after pravastatin treatment showed no particular abnormal findings.

Conclusion : These results suggested that long-term pravastatin therapy in patients with hyperlipidemia seems to be very effective and safe. But hyperlipidemia developed again two to three months after the cessation of pravastatin therapy.

KEY WORDS : Pravastatin · Hyperlipidemia.

고지혈증이 동맥경화증의 가장 중요한 위험인자이고 특히 혈청 총 콜레스테롤치가 관동맥질환의 발생을 증가시키고 이로 인한 유병률 및 사망률이 높아진다는 사실은 잘 알려져 있다¹⁻⁵⁾. 또한 고지혈증 환자를 치료하면 관동맥 질환의 발생도 감소하고 사망률도 감소한다는 것도 인정되고 있다⁶⁻¹³⁾.

우리나라에서도 최근 고지혈증 환자가 증가하고 있고 많은 사람들이 자신의 혈청 콜레스테롤치에 대한 관심을 가지고 있으므로 우리 자체의 자료가 필요하다고 생각되지만 아직 장기 추적조사 결과는 없는 실정이다. 따라서 구미 제국에서 조사한 연구결과에 따라 고지혈증의 치료 지침으로 이용하고 있는데 그 중에서도 미국 국립보건원과 유럽에서 발표한 고지혈증 치료지침이 보편화되고 있다^{14,15)}. 한 때 혈청 총 콜레스테롤치와 동맥경화증 발생과의 관계에 대한 논란도 있었으나 이제는 일단락 되었고^{5,16,17)} 다만 중성 지방에 대해서는 아직도 결론이 나오지 않아 앞으로 현재 진행중인 연구결과를 기다려 보아야 할 것으로 생각된다¹⁸⁻²²⁾ Helsinki Heart Study 결과에 의하면 중성지방 단독으로도 위험인자가 되고 특히 저비중과 고비중 지단백 콜레스테롤 비율이 높을수록 위험도가 높다고 한다²³⁾. 최근에는 동맥경화증에서도 고지혈증 치료 후 좋아진다는 보고가 있어 매우 주목되고 있으며 고지혈증의 치료에 더 많은 관심을 가지게 되었다²⁴⁻²⁷⁾.

고지혈증의 치료제로 임상에서 사용하고 있는 약제는 여러가지 있으며²⁸⁻³⁰⁾, Pravastatin은 간에서 콜레스테롤을 합성하는데 관여하는 HMG-CoA reductase를 억제하여 콜레스테롤 합성을 저지하는 새로운 약제로서 주목받고 있다³¹⁾. 저자들은 원발성 고지혈증 환자를 대상으로 Pravastatin의 단기간의 치료 효과에 대한 보고를 한 바 있으며³²⁾ 이번에 장기간의 치료 효과와 안전성에 대한 연구를 한 바 있어 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

대상 및 방법

연구대상 인원은 남자 6명, 여자 21명으로 총 27

명이었으며 연령은 평균 56세로 36세에서 67세 사이였다. 대상 환자는 처음 공복시 혈청 총 콜레스테롤치가 250mg% 이상일 때 4주간 저지방식이요법을 권장한 후 다시 측정하여 계속 혈청 총 콜레스테롤치가 250mg% 이상일 때 대상에 포함하였다. 평균 14.7개월간의 관찰기간 중에는 혈청 지질치에 영향을 줄 만한 약물투여는 하지않았으며 특히 혈액 검사 직전에는 지방식과 음주를 제한하도록 하였다. 약물투여를 시작하기 전에 모든 환자들에게 기본적인 진찰 및 검사를 실시하여 특이한 질병이 없는가를 확인하였다. 특히 연령(18세 이하 또는 70세 이상), 중성지방 500mg% 이상, 알콜 중독, 비정상 간기능, 불안정형 협심증, 심한 부정맥, 당뇨병(공복시 혈당 140mg% 이상), 그외 혈청 총 콜레스테롤치를 상승시킬 수 있는 질병(갑상선 기능저하증, 신증후군 등)을 가진 환자들은 대상에서 제외하였다.

Pravastatin 투여 방법은 1일 10mg을 1회 또는 2회 분복하였고 매 4주마다 혈액검사를 실시하여 혈청 총 콜레스테롤, 고비중 지단백 콜레스테롤, 중성지방을 측정하고 약물투여 시작하기 전과 완료후 각종 검사를 실시하였다. 또한 Pravastatin 치료 완료 후 2 내지 3개월에 지질 검사를 반복하였다. 각 지질 측정방법은 효소방법으로 하였고 저비중 지단백 콜레스테롤치는 Friedwald 공식(총 콜레스테롤-고비중 지단백 콜레스테롤-1/5 중성지방)에 의해 구하였다.

결과

대상 환자의 투약전 혈청 총 콜레스테롤치는 평균 283.56~38.83mg% 였으며 중성 지방은 234.7±116.9mg%, 고비중 지단백 콜레스테롤은 36.59±10.09mg%, 저비중 지단백 콜레스테롤은 200.0±48.73mg% 였다.

혈청 총 콜레스테롤치는 투약전 283.56mg%에서 투약후 3개월에 219.96mg%, 6개월에 221.96mg%, 9개월에 223.0mg%, 12개월에 218.71로 치료 전보다 모두 유의하게 감소하였다. 저비중 지단백 콜레스테롤은 투약전 200.0mg%에서 투약후 3개월에 144.59mg%, 6개월에 136.3mg%, 9개월에 135.0mg%, 12개월에 137.92로 모두 유의하게 감소하였으며

Table 1. Lipid profiles during and after pravastatin therapy for 12 months

No. of patients	Baseline	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo	After
	27	27	27	27	24	24
TC Mean	283.56	219.96*	221.96	223.00*	218.71*	262.54*
SD	38.83	39.53	37.16	40.04	42.50	34.66
LDL Mean	200.00	144.59*	136.30	135.00*	137.92*	175.42*
SD	48.73	41.31	46.76	47.14	45.96	37.49
HDL Mean	36.59	43.30*	44.93	50.33*	47.00*	44.87*
SD	10.09	7.91	9.26	16.49	9.61	7.89
TG Mean	234.70	169.00*	225.40	202.60*	168.80*	210.90*
SD	116.90	52.50	189.90	150.80	56.80	66.70

* : $p < 0.05$ vs baseline

: $p < 0.05$ vs 12 Mo

중성지방은 투약전 243.7mg% 에서 투약후 3개월에 169.0mg%, 12개월에 168.8mg%로 유의한 감소를 보였다. 한편 고비중 지단백 콜레스테롤은 투약전 36.59mg%에서 투약 후 3개월에 36.9mg%, 6개월에 43.3mg%, 9개월에 44.93mg%, 12개월에 47.0mg%로 모두 유의한 증가를 보였다.

12개월 동안 Pravastatin 치료 중단 2~3개월후 마지막 추적조사시 혈청 총 콜레스테롤, 저비중 지단백 콜레스테롤 및 중성 지방은 12개월후에 비하여 유의하게 증가하였으나 고비중 지단백 콜레스테롤의 경우 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Pravastatin 치료 후 각 지질 감소율을 보면 혈청 총 콜레스테롤은 3개월후 22.43%, 6개월후 21.72%, 9개월후 21.36%, 12개월후 22.87% 감소하였고, 저비중 지단백 콜레스테롤은 3개월후 22.71%, 6개월후 31.85%, 9개월후 32.5%, 12개월후 12.29% 감소하였으며 중성지방은 3개월후 27.99%, 6개월후 3.96%, 9개월후 13.68%, 12개월후 28.08% 감소하였다. 고비중 지단백 콜레스테롤은 3개월후 18.84%, 6개월후 22.79%, 9개월후 37.55%, 12개월후 28.45% 증가하였다(Table 2).

Pravastatin 투여 전후에 검사한 혈액검사(Hb, Ht, WBC, platelets, bilirubin, alkaline phosphatase, SGOT, SGPT, CPK, LDH, glucose, creatinine)와 소변검사서 이상 소견을 발견할 수 없었고 환자가 방문할 때마다 문진과 진찰로 확인한 바 특이한 부작용은 발견할 수 없었다.

고 찰

고지혈증 특히 혈청 총 콜레스테롤이 관동맥 질환

Table 2. Percent change compared to baseline

	3 Mo	6 Mo	9 Mo	12 Mo
Rate of reduction (%)				
TC	22.43	21.72	21.36	22.87
LDL	22.71	31.85	32.50	12.29
TG	27.99	3.96	13.68	28.08
Rate of increment (%)				
HDL	18.84	22.79	37.55	28.45

발생의 가장 중요한 위험인자인 것은 이론이 없는것 같고^{5,16,26)} 총 콜레스테롤은 물론 주 공급원인 저비중 지단백 콜레스테롤과 함께 진단 및 치료지침이 구미에서는 보편화되고 있으며^{14,15)} 국내에서도 이에 대한 관심이 높아지고 있다. 한편 중성지방에 대해서는 동맥경화증 발생과 어떠한 관계가 있는지는 아직 결론을 내리지 못하고 있으며¹⁷⁻²²⁾ 현재까지 알려진 바에 의하면 중성지방 단독으로 관동맥질환 발생과 유의한 관계가 있다고 보고된 연구는 주로 여자에서만 나타났으며^{4,6)}, 남자에서도 관련이 있다는 보고도 있으나¹⁷⁾ 대부분 다른 지질 즉, 총 콜레스테롤, 저비중 지단백 콜레스테롤 및 고비중 지단백 콜레스테롤 중의 하나와 같이 나타난다고 한다¹⁸⁻²²⁾. 중성지방은 당뇨병, 비만, 피임제 사용 등에 의해서 상승될 때가 많고 특히 총 콜레스테롤과 고비중 지단백 콜레스테롤의 비율이 4.5 이상일 때는 중성지방의 상승이 관동맥질환 발생과 매우 유의한 상관관계가 있다고 한다¹⁹⁾. 중성지방은 초저비중 지단백 콜레스테롤에 많이 함유되어 있어 일반적으로 저비중 또는 고비중 지단백 콜레스테롤에 비해 관심이 적으나 현재 진행 중인 연구 결과를 기다려 보면 좀더 명확하게 판

명될 것으로 생각된다. 특히 최근에 발표된 Helsinki Heart Study 보고에 의하면²³⁾ 중성지방도 매우 중요한 위험인자인 것으로 인정되고 있고 단독으로는 물론 다른 지단백 콜레스테롤치 특히 LDL/HDL 비율이 높을 때는 고위험도를 보인다고 하여 앞으로의 다른 연구 결과를 주목하고 있다. 최근에는 고지혈증 특히 총 콜레스테롤치가 높을 때 이를 치료하면 동맥경화증으로 좁아진 관동맥의 내경이 다시 넓어질 것인가에 대한 연구가 많이 진행되고 있으며 일부 발표된 결과를 보면 치료 후 관동맥의 협착이 개선되었다고 한다^{24,25,27)}. 이러한 결과를 종합해 보면 혈청 총 콜레스테롤, 저비중 및 고비중 지단백 콜레스테롤이 관동맥질환 발생과 밀접한 관계가 있고 고지혈증의 치료로 발생을 예방할 수 있을 뿐만 아니라 협착된 관동맥도 어느정도 개선할 수 있다는 결론을 얻게된다.

고지혈증의 치료는 우선 식이요법으로 동물성 지방질 섭취를 제한하는 것이나 그 효과는 한계가 있으며 총 콜레스테롤치의 15% 정도 감소한다고 한다²⁶⁾. 따라서 대부분의 고지혈증 환자들은 약물요법을 시작하게 되는데 최근까지 사용되고 있던 약제들은 제한된 효능과 높은 부작용 발생을 및 장기간 사용상의 안전성 문제 때문에 사용하는데 주저하게 되었다^{8,30)}. 그러나 혈청 총 콜레스테롤치를 약물치료로 감소시키면 관동맥 질환 발생을 및 사망율이 감소한다는 연구가 많이 발표된 후^{6,13)} 새로운 치료제의 개발을 촉진하였고 그 결과 새로운 고지혈증 치료제가 등장하였다³⁰⁾. 특히 HMG-CoA reductase 억제제는 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하므로써 혈청 콜레스테롤 뿐만 아니라 저지방 지단백 콜레스테롤 및 중성지방도 감소시킨다고 한다³¹⁻⁴¹⁾. 또한 HMG-CoA reductase 억제제는 세포내에서 콜레스테롤을 합성하는 초기과정에서 작용하므로 다른 장기의 요구량은 충분히 가능하게 하면서 조직내의 sterol류 증가는 억제한다. 즉, 세포내에서 콜레스테롤 합성을 억제할 뿐만 아니라 세포 표면에서 저비중 지단백 수용체의 수를 증가시켜 혈청 저비중 지단백의 제거를 증가시키므로 혈청 총 콜레스테롤 및 저비중 지단백 콜레스테롤을 감소시킨다. 따라서 혈청 콜레스테롤의 주 공급원인 저비중 지단백 콜레스테롤의 감소는 물론 초저비중 지단백 콜레스테롤까지도 제거시킬

수 있어 다른 약제와 비교할 때 장점으로 인정되고 있다³³⁾.

Pravastatin은 간에서 콜레스테롤 합성을 촉진하는 HMG-CoA reductase를 억제하는 새로운 약제로서 이미 동물실험에서 그 효과가 인정되었을 뿐만 아니라 사람에서도 많은 연구가 진행되었다³¹⁻⁴¹⁾. 저자들의 연구 결과에서도 혈청 총 콜레스테롤은 투약 전 283.56mg%에서 투약 후 3개월에 226.2mg%, 6개월에 221.96mg%, 9개월에 223.0mg%, 12개월에 218.71mg%로 각각 투약 전에 비해 유의한 감소를 보였고 감소율은 3개월에 22.43%, 6개월에 21.72%, 9개월에 21.36%, 12개월에 22.87%로 Yamamoto등의 결과(20.7% 감소)와 비슷하였고 Saito등의 결과(16.1% 감소) 보다는 많이 감소하였는데 특기할 것은 Yamamoto등과 Saito등은 pravastatin 사용량이 1일 10mg 내지 20mg으로 저자들의 1일 10mg 보다 많았다^{39,41)}.

저비중 지단백 콜레스테롤치는 투약전 200.0mg%에서 투약 후 3개월에 144.59mg%, 6개월에 136.3mg%, 9개월에 135.0mg%, 12개월에 137.92mg%로 감소하여 각각 22.71%, 31.85%, 32.5%, 12.29% 감소하였는데 이는 Yamamoto등의 27.2% 보다 낮았다. 고비중 지단백 콜레스테롤치는 투약 전 36.59mg%에서 투약 후 3개월에 43.3mg%, 6개월에 44.93mg%, 9개월에 50.33%, 12개월에 47.0mg%로 각각 18.84%, 22.79%, 37.55%, 28.45% 증가하였는데 이는 Yamamoto등의 9.2% 증가보다 높았다.

중성지방은 투약 전 234.7mg%에서 투약 후 3개월에 169.0mg%, 12개월에 168.8mg%로 각각 27.99%, 28.08% 감소하여 장기 투여시 중성지방에도 효과가 있는 것이 관찰되었다. 특히 pravastatin은 투약 전 지질 농도가 높을수록 감소율도 커진다고 하므로 임상적으로 그 효과가 기대된다^{31,39,40)}. 또한 Pravastatin은 HMG-CoA reductase 억제제 중에서도 특징적으로 간에서의 콜레스테롤 합성을 억제하고 신장, 비장, 고환, 부신 등에서의 합성에는 큰 영향을 미치지 않기 때문에 호르몬 생산에는 지장이 없다고 한다³³⁾.

Pravastatin 치료 중단후 마지막 추적조사시 혈청 지질의 변화는 고비중 지단백 콜레스테롤치를 제외한 혈청 총 콜레스테롤치, 저비중 지단백 콜레스테롤치 및 중성 지방이 12개월 치료후에 비하여

유의하게 증가되어 이들 환자에서 치료를 중단하면 다시 고지혈증 상태로 환원되는 사실을 알 수 있었다.

Pravastatin 치료로 인한 부작용은 주로 소화장애가 보고되었고 혈액검사에서는 각종 효소의 일시적 상승이 알려져 있으나 투약을 중단한 예는 보고된 바 없다고 한다. 본 연구에서도 모든 대상 환자들에게 투약 전과 투약 12개월 후에 실시한 각종 검사 및 진찰에서 특이한 이상 소견을 발견할 수 없었고 부작용으로 치료를 중단한 예는 전혀 없었다.

요 약

연구배경 :

고지혈증이 관동맥 죽상 동맥경화증의 가장 중요한 위험인자이며 또한 고지혈증을 약물로서 치료하면 관동맥질환의 발생이 감소한다고 인정되고 있다. 이러한 고지혈증 치료제로서 새로 개발된 pravastatin의 장기간의 효과 및 안정성을 알아보기 위하여 저자들은 본 연구를 시도하였다.

방 법 :

저자들은 혈청 총 콜레스테롤치가 250mg% 이상인 고지혈증 환자 27명을 대상으로 HMG-CoA reductase 억제제인 pravastatin으로 1일 10mg씩 12개월 투여한 후 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

1) 혈청 총 콜레스테롤치, 저비중 지단백 콜레스테롤치 및 중성 지방은 치료 전에 비하여 치료 후 의미있게 감소하였고, 고비중 지단백 콜레스테롤치는 의미있게 증가하였다($p < 0.05$).

2) 치료 완료 후 2~3개월에 측정한 지질 검사에서 총 콜레스테롤치, 저비중 지단백 콜레스테롤치 및 중성지방은 치료 12개월 치에 비해 의미있게 증가하였으나($p < 0.05$), 고비중 지단백 콜레스테롤은 의미있는 차이가 없었다.

3) Pravastatin 투여기간 중 약물 부작용은 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 보아 pravastatin은 고지혈증 환자 치료에 있어 장기간 사용하여도 그 효과가 확실하고 안전하며 사용하기 간편한 새로운 치료제라 생각되고 치료를 중단하면 다시 고지혈증 상태로 환원되는 사실을 알 수 있었다.

References

- 1) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNarama PM : Serum cholesterol, lipoprotein and the risk of coronary heart disease. *The Framingham Study. Ann Intern Med* 74 : 1-12, 1971
- 2) Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group : Multiple risk factor intervention trial ; Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 248 : 1465-1477, 1982
- 3) Anderson KM, Castelli WP, Levy D : Cholesterol and mortality : 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 257 : 2176-2180, 1987
- 4) Gordon RJ, Probstfie JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knotte JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala S, Tryoler HA : High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 79 : 8-15, 1989
- 5) Goto AM Jr, LaRosa JC, Hunninghake 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 statements by the AHA and the NHLBI. *Circulation* 81 : 1721-1733, 1990
- 6) The Lipid Research Clinics Program : The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251 : 351-364, 1984
- 7) The Lipid Research Clinics Program : The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 251 : 365-375, 1984
- 8) Committee of Principal Investigators : WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol ; Final mortality follow-up. *Lancet* 2 : 600-604, 1984
- 9) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen 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 : 1237-1245, 1987

- 10) Manninen V, Elo O, Frick H, Haapa K : *Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in Helsinki Heart Study*. JAMA 260 : 641-651, 1988
- 11) Carlson LA, Rosenhamer G : *Reduction of mortality in the Stockholm Ischemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid*. Acta Med Scand 223 : 405-418, 1988
- 12) Bilheimer DW : *Therapeutic control of hyperlipidemia in the prevention of coronary atherosclerosis ; A review of results from recent clinical trials*. Am J Cardiol 62 : 1J-9J, 1988
- 13) Superko HR : *Drug therapy and the prevention of atherosclerosis in humans*. Am J Cardiol 64 : 31 G-38G, 1989
- 14) 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 : 36-69, 1988
- 15) Recognition and Management of Hyperlipidemia in Adults : *A policy statement of the European Atherosclerosis Society*. Eur Heart J 9 : 571-600, 1988
- 16) Steinberg D : *The cholesterol controversy is over. Why did it take so long ? (Editorial)*. Circulation 80 : 1070-1078, 1989
- 17) Bottiger LE, Carlson LA : *Risk factors for ischemic vascular death for men in the Stockholm Prospective Study*. Atherosclerosis 36 : 389-408, 1980
- 18) Consensus Development Conference : *Treatment of hypertriglyceridemia*. JAMA 251 : 1196-1200, 1984
- 19) Castelli WP : *The triglyceride issue : A view from Framingham*. Am Heart J 112 : 432-437, 1986
- 20) Austin MA : *Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease ; the epidemiologic evidence and beyond*. Am J Epidemiol 129 : 249-259, 1989
- 21) Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN : *Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischemic heart disease*. Br Med J 298 : 998-1002, 1989
- 22) Brunzeli JD, Austin MA : *Plasma triglyceride levels and coronary disease*. N Engl J Med 320 : 1273-1275, 1989
- 23) Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen JK, Maenttaeri M, Heinonen OP, Frick MH : *Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study*. Circulation 85 : 37-45, 1992
- 24) Nikkila EA, Viikinkoski P, Valle M, Frick MH : *Prevention of progression of coronary atherosclerosis by treatment of hyperlipidemia : a seven year prospective angiographic study*. Br Med J 289 : 220-223, 1989
- 25) Waters DD, Lesperance J : *Regression of coronary atherosclerosis. Angiographic perspective*. Drugs 36 (Suppl 3) : 37-42, 1988
- 26) Connor WE, Connor SL : *The dietary treatment of hyperlipidemia : Rationale, technique, and efficacy*. Med Clinics North Am 66 : 485-518, 1982
- 27) Roberts WC : *Factors linking cholesterol to atherosclerotic plaques*. Am J Cardiol 62 : 495-499, 1988
- 28) Hoeg JM, Maher MB, Bailey KR, Brewer HB Jr : *Comparison of six pharmacologic regimens for hypercholesterolemia*. Am J Cardiol 59 : 812-815, 1987
- 29) Illingworth DR : *An overview of lipid-lowering drugs*. Drugs 36(Suppl 3) : 63-71, 1988
- 30) Witztum JL : *Current approach to drug therapy for the hypercholesterolemic patients*. Circulation 80 : 1101-1114, 1989
- 31) Arai M, Serizawa N, Tarahara A, Tsujita Y, Tanaka M, Masuda H, Ishikawa S : *Pravastatin sodium (CS-514), a novel cholesterol-lowering agent which inhibits HMGCoA reductase*. Sankyo Kenkyusho Nempo 40 : 1-38, 1988
- 32) 배종화 · 강홍선 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : *고지혈증 환자에서의 Pravastatin 단기 요법에 관한 연구*. 순환기 22 : 140-145, 1992
- 33) Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, Tanazawa K, Arai M, Kaneko I, Tanaka M, Masuda H, Tarumi C, Watanabe Y, Fujii S : *CS-514, a competitive inhibitor of HMGCoA reductase : tissue-selective inhibition of sterol synthesis and hypolipidemic effect on various animal species*. Biochimica et Biophysica Acta 877 : 50-60, 1986
- 34) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H : *The effect of CS-514, an inhibitor of HMGCoA reductase, on serum lipids in healthy volunteers*. Atherosclerosis 16

: 125-128, 1986

- 35) Mabuchi H, Kamon N : *Effects of CS-514 on serum lipoprotein lipid and apolipoprotein levels in patients with familial hypercholesterolemia. Metabolism* 36 : 475-479, 1987
- 36) Kazumi T, Yoshino G, Kasama T, Iwatani I, Iwai M, Baba S : *Effects of short-term treatment with eptastatin(CS-514), a new inhibitor of HMGCoA reductase, on plasma lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in patients with non-familial type II hypercholesterolemia. J Jpn Atherosclerosis Soc* 14 : 1305-1307, 1987
- 37) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H, Shigematsu H, Hata Y, Goto Y : *The effect of CS-514 on serum lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic subjects. JAMA* 257 : 3088-3093, 1987
- 38) Goto Y, Yasugi T, Yoshida S, Saito Y, Oshima K, Takaku F, Orimo H, Hata Y : *Clinical evaluation of CS-514(Pravastatin) on hyperlipidemia. Clinical Evaluation* 16 : 211-249, 1988
- 39) Yamamoto A, Goto Y, Saito Y, Oshima K, Yasugi T, Takaku F, Orimo H, Hata Y, Nakaya N, Kumakai A, Takeda R, Kuzuya F, Kawai C, Tarui S, Matsuzawa Y, Kajiyama G, Kokobu T, Nakamura M, Arakawa K : *Study on clinical efficacy of CS-514(Pravastatin) in long-term treatment on hypercholesterolemia. J Clin Therap Med* 4 : 409-437, 1988
- 40) Saito Y, Goto Y, Hata Y, Nakaya N, Naito C, Hayashi H, Ito H, Yamamoto M, Takeuchi I, Mori K, Hara T, Shirai K, Sasaki N, Shinimiya M, Watanabe N, Ishikawa T : *Clinical study of CS-514 on hyperlipidemia. J Clin Therap Med* 3 : 1445-1471, 1988
- 41) Reihner E, Rudling M, Stahlberg D, Berglund L, Ewerth S, Bjoerkhem I, Einarsson K, Angelin B : *Influence of pravastatin, a specific inhibitor of HMGCoA reductase, on hepatic metabolism of cholesterol. N Engl J Med* 323 : 224-228, 1990
- 42) Sasaki T, Kurata H, Nomura K, Utsunomiya K, Ikeda Y : *Amelioration of proteinuria with pravastatin in hypercholesterolemic patients with diabetes mellitus. Jpn J Med* 29 : 156-163, 1990