

고지혈증 환자에서 Pravastatin의 임상효과

한림대학교 의과대학 내과학교실

박정웅 · 유규형 · 임종윤 · 고영박 · 이 영

= Abstract =

Effects of Short-term Pravastatin Therapy in Patients with Hyperlipidemia

Jeong Woong Park, M.D., Kyu Hyung Ryu, M.D., Chong Yoon Lim, M.D.,
Young Bahk Koh, M.D., Yung Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Background : Pravastatin, HMG-CoA reductase inhibitor, has been known to be the most effective drug in patients with hypercholesterolemia.

We studied the effectiveness and side effects of this drug.

Methods : We studied twenty four patients(8 male, 16 female), with pravastatin 5mg bid for 8 weeks, whose fasting serum total cholesterol levels were higher than 240mg/dl on the first visit. Lipid profiles were checked at 2 weeks interval for 8 weeks and compared with baseline level individually.

Results : Among lipid profiles, pravastatin significantly decreased the total cholesterol from 282.8mg/dl to 224.5mg/dl(reduction rate, 21%), the LDL cholesterol from 197.2mg/dl to 143.8 mg/dl(27%), the total cholesterol/HDL cholesterol ratio from 6.2 to 4.6(25%), and the LDL cholesterol/HDL cholesterol ratio from 4.1 to 2.7 (34%).

These changes were statistically significant($P < 0.05$).

Triglyceride and HDL cholesterol showed no significant changes compared to baseline levels during treatment.

The clinical and laboratory findings after treatment did not show serious abnormalities except two patients who dropped out due to side effects such as constipation and skin eruption.

Conclusion : Results from the present study show that short-term pravastatin therapy seems to be effective and safe in patients with hypercholesterolemia.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Pravastatin.

서 론

고지혈증은 동맥경화증의 주요 위험인자로 특히 혈청 총 콜레스테롤치가 심혈관계질환의 발생과 이로 인한 이환률 및 사망률이 증가됨은 이미 잘

알려져 있다¹⁻⁴⁾.

또한 지질저하제를 사용하여 동맥경화 병변이 진행되는 것을 억제하였거나 병변이 퇴행성변화를 보인다는 사실도 잘 밝혀져 있다⁵⁾.

그러나 고지혈증에 대한 절대적 정량에 대한

정의는 없으며 가장 널리 이용되는 치료지침으로는 1988년 미국국립보건원에 의해 보고된 NCEP(National Cholesterol Education Program)가 있다. 고지혈증치료제로 사용되고 있는 약제는 여러가지 종류가 있으며, 장기 복용에 대한 안전성 및 부작용에는 이의가 있다.

그러나 최근 간에서 콜레스테롤의 합성에 관여하는 HMG-CoA reductase를 억제하여 콜레스테롤의 합성을 저지하는 약제가 개발되었으며 이 약제는 혈청 총 콜레스테롤치, 저비중지단백 콜레스테롤 및 중성지방치를 감소시키고 고비중지단백 콜레스테롤치는 증가시키는 효과가 있고 다른 고지혈증 치료제 보다 부작용이 적은 것으로 알려져 있다^{6,8)}.

저자들은 원발성고지혈증 환자 24명을 대상으로 HMG CoA reductase 억제제의 하나인 Pravastatin의 단기 치료효과와 부작용에 대해 다음과 같은 성적을 얻었기에 보고하는 바이다.

대상 및 방법

대상은 1991년 6월부터 1992년 8월까지 한림대학교의료원을 방문한 환자중에 12시간 이상 공복후 시행한 혈중총콜레스테롤치가 240mg/dl 이상인 경우를 대상으로 하였다.

환자선정에서 연령이 18세 이하 또는 70세 이상, 알콜중독, 최근 3개월미만에 심근경색이나 뇌졸중의 병력이 있는 경우, 심한 간 혹은 신질환환자, 폐경기전 가임여성, 조절 불량한 인슐린의존성 당뇨병환자는 대상에서 제외하였다.

분석대상인원은 투약기간중 부작용(변비, 피부발진 각 1명)으로 탈락한 2명을 제외한 남자 7명, 여자 15명으로 총 22명 이었으며 평균 연령은 41

세에서 69세 사이였다.

이들 중 4명은 당뇨병이 있었으나 잘 조절되었고, 15명은 고혈압이 있었으며 이중 14명이 항고혈압제를 같이 사용하였고 1명은 경증의 고혈압으로 항고혈압제의 투여는 하지 않았다. 당뇨병이 있는 4명중에 2명은 항고혈압제를 투여 받는 고혈압이 같이 있었다.

약물투여전에 환자에게 기본적인 진찰 및 검사(간기능검사, 혈청노산, 혈청 BUN, 혈청크레아티닌, 혈청 LDH, 공복혈당)를 시행하였으며 약제투여후 식이 습관은 그대로 하도록 하였다. Pravastatin 투여 방법은 1일 10mg 씩 경구 투여로 1일 2회 아침 저녁으로 분복하였으며 8주간 투여하면서 매 2주마다 혈청 총콜레스테롤, 고비중 지단백 콜레스테롤, 중성지방을 측정하였으며 각 지질 측정법은 효소방법으로 하였고 저비중 콜레스테롤치는 Friedwald 공식 $LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)$ 으로 구했다.

모든 자료의 통계처리는 평균과 표준편차로 표시하였고 약제 투여후에 각 기간의 혈청지질의 변화는 paired t-test로 검정하였으며 P 값이 0.05이하이면 유의하다고 하였다.

결 과

환자의 투약전 혈청 총 콜레스테롤치는 평균 282.8 ± 31.8 mg/dl, 고비중 지단백 콜레스테롤치는 50.0 ± 13.2 mg/dl, 저비중 지단백콜레스테롤치는 197.2 ± 33.23 mg/dl, 중성지방은 206 ± 191.8 mg/dl 이었다 (Table 1).

혈청총콜레스테롤치는 투약전 282.8mg/dl에서 Pravastatin 투약 후 2주에 236.1mg/dl(reduction rate, 17%), 4주에 226.0mg/dl(20%), 6주에 212.1mg/dl

Table 1. Changes of lipid profiles during pravastatin treatment

	Baseline	2 wks	4 wks	6 wks	8 wks
T-C(mg/dl)	282.8± 31.8	236.1± 33.4*	226.0± 37.3*	212.5± 40.0*	224.5± 39.1*
LDL-C(mg/dl)	197.2± 33.2	149.0± 29.3*	130.4± 26.7*	132.6± 48.9*	143.8± 40.3*
HDL-C(mg/dl)	50.0± 12.2	50.3± 13.2	47.2± 13.5	46.9± 9.0	52.1± 9.0
TC/HDL-C ratio	6.2± 7.0	5.0± 1.3	4.8± 1.3	4.6± 0.9*	4.6± 1.0*
LDL-C/HDL-C ratio	4.1± 1.4	3.2± 1.0	3.0± 0.9	2.9± 1.0	2.7± 0.8*
TG(mg/dl)	206.5± 191.8	173.8± 82.5	182.6± 119.2	159.5± 60.6	172.7± 89.9

Values are mean± standard deviation *p<0.05 vs baseline

T-C : Total cholesterol LDL : Low-density lipoprotein HDL : High-density lipoprotein TG : Triglyceride

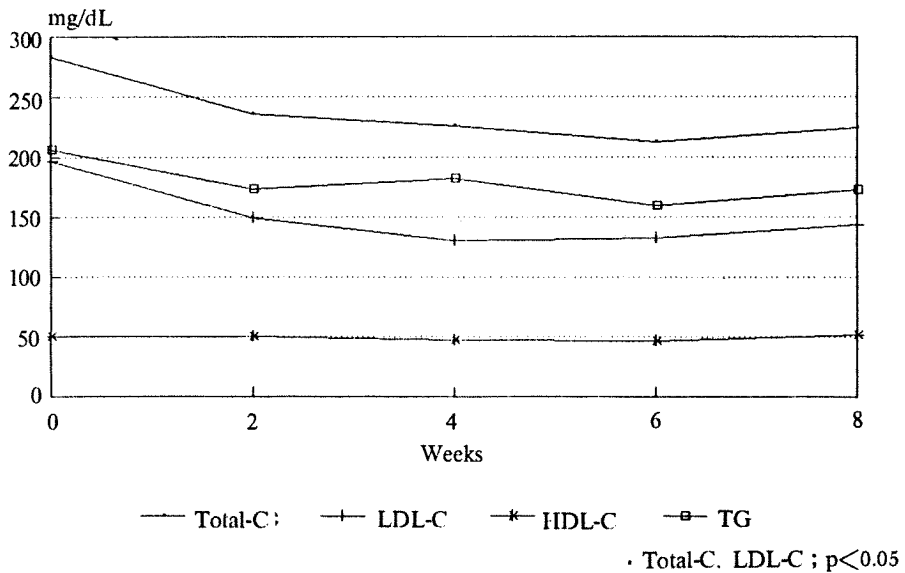


Fig. 1. Changes of lipid profile during treatment.

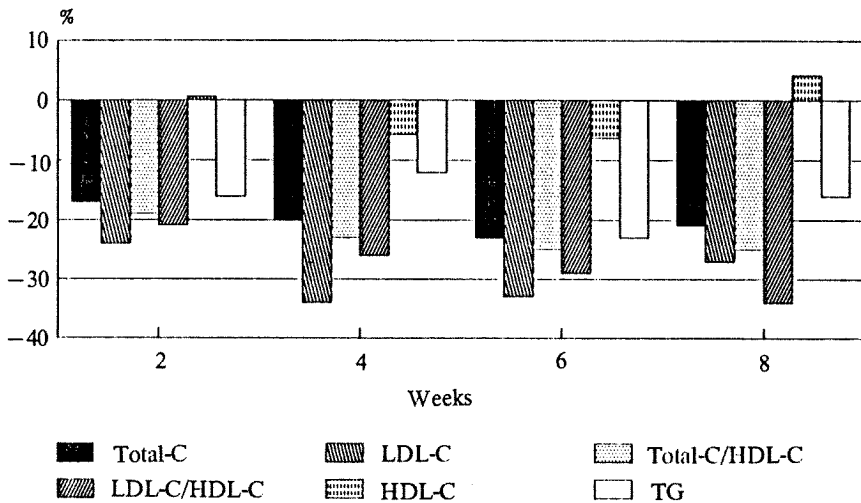


Fig. 2. Mean percent changes of serum lipid during treatment.

(23%), 8주에 224.5mg/dl(21%)로 각각 투약전보다 통계적으로 유의한 감소($P < 0.05$)를 보였다.

저비중 지단백콜레스테롤치는 투약전에 197.2mg/dl에서 투약후 2주에 149.0mg/dl(24%), 4주에 130.4mg/dl(34%) 6주에 132.6mg/dl(33%), 8주에 143.8mg/dl(27%)로 각각 투약전에 비해 통계적으로 유의한 감소($P < 0.05$)를 보였다(Fig. 1, Fig. 2).

고비중 지단백콜레스테롤치는 투약전에 50.0mg/dl, 투약후 8주에 52.1mg/dl로 기준치에 비해 통

계적으로 유의한 차이는 없었다.

중성지방은 투약전에 206.5mg/dl에서 투약후 2주에 173.8mg/dl, 4주에 182.6mg/dl, 6주에 159.5mg/dl, 8주에 172.7mg/dl로 투약전에 비해 통계적으로 유의한 변화는 없었다.

Total-C/HDL-C ratio는 투약전에 6.2였고, 투약후 2주에 5.0, 4주에 4.8, 6주에 4.6으로 각각 기준치보다 유의한 차이는 없었으나 8주에 4.6으로 투약전에 비해 유의한 감소($P < 0.05$)를 보였다.

LDL-C/HDL-C ratio는 투약전에 4.1 이었고 투약후 2주에 3.2, 4주에 3.0, 6주에 2.9로 각각 투약전에 비해 유의한 차이는 없었으나 8주에 2.7로 투약전에 비해 유의한 감소($P<0.05$)를 보였다.

투약중에 1명이 피부발진으로 투약을 중지 하였으며 1명은 심한 변비로 투약을 중지 하였다.

투약전후에 시행한 간기능검사 및 일반화학 검사(BUN, creatinine, uric acid, r-GTP, GOT, GPT, ALP, glucose)에서 임상적으로 문제가 될만한 변화는 관찰되지 않았다.

고 찰

고지혈증은 관동맥질환발생의 가장 중요한 위험인자로^{4,9,10} 특히, 혈청 총 콜레스테롤은 주공급원인 저비중 지단백 콜레스테롤과 함께 이미 오래전부터 진단 및 치료의 대상이 되어왔다¹¹.

중성지방은 주로 초저비중 지단백콜레스테롤에 많이 함유되어 있어 동맥경화증과의 관계에 대해 연구가 활발하지 않았다. 그러나 최근까지의 연구에 의하면 관동맥 질환의 발생과 유의한 관계가 있다고 보고 되고 있고 대부분은 총콜레스테롤, 저비중 지단백콜레스테롤 및 고비중 지단백 콜레스테롤의 이상과 함께 나타난다고 한다¹²⁻¹⁵.

중성지방은 대개는 2차성 고지혈증(당뇨, 피임약사용등)에 의한 상승이 많고 총콜레스테롤과 고비중 지단백콜레스테롤의 비율이 4.5이상일때는 관동맥질환과 상관관계가 있다고 알려져 있다¹⁶.

이상과 함께 고지혈증의 치료는 관동맥질환의 발생을 감소시키고 사망률도 감소시킨다는 보고가 계속되고 있으나¹⁷⁻¹⁹. 식이요법으로는 15% 정도 감소²⁰를 기대할 수 있어 중등도 이상의 비가족성 원발성 고콜레스테롤 혈증 환자 및 가족성 고콜레스테롤 환자에서는 약물 요법을 병용하는 경우가 흔하다.

지금까지의 약물 요법에 사용되었던 것은 bile acid sequestrant, nicotinic acid, gemfibrozil, probucol등이 있었으나 이 중에 cholestyramine과 nicotinic acid는 LDL cholesterol을 낮추지만 장기복용에 대한 부작용에는 이의가 있어서 중성지방을 증가 시키기도 하며, 간기능 및 위장장애를 일으킨다. 또한 gemfibrozil과 probucol은 장기복용에 대한 안정성

이 밝혀져 있지 않은 상태이다. 이러한 문제로 새로운 약제의 개발을 촉진 하게 되었으며 최근 HMG-CoA reductase inhibitor가 각광을 받기 시작했다.

HMG-CoA reductase inhibitor의 작용기전은 간의 세포 수준에서 이루어지며 콜레스테롤 합성의 초기 단계인 HMG-CoA에서 mevalonate로 환원되는 과정에 관여하는 HMG-CoA reductase를 이 약제가 경쟁적으로 억제하여 저비중 지단백콜레스테롤의 생성을 억제할 뿐 아니라 저비중 지단백수용체의 수를 증가시켜 혈청에 저비중 지단백콜레스테롤의 제거를 촉진시킨다고 알려져 있다¹¹.

특히, Pravastatin은 Lovastatin 등 다른 HMG CoA reductase 억제제와는 달리 간 세포에 친화력이 높아 콜레스테롤을 합성하는 다른 세포 즉, 호르몬 생성기관의 콜레스테롤에는 영향이 적다고 알려져 있다¹¹.

고지혈증의 정의에 절대적인 정량값은 없으며 여러 기구에서 이의 기준치를 정하였으나 1988년 미국 국립보건원이 NCEP(National Cholesterol Education Program)을 발표하여 고콜레스테롤혈증의 치료지침을 정하여 일반화 되었다¹¹. 이에 따르면 고콜레스테롤증의 최소한 치료 목표는 관동맥질환 혹은 2개 이상의 관동맥질환 위험요인이 없는 경우는 혈청 저비중 지단백콜레스테롤치가 160mg/dl 미만, 총 콜레스테롤치는 240mg/dl 미만으로 하고 관동맥질환이 있거나 2개 이상의 관동맥질환 위험요인이 있는 경우는 저비중 지단백콜레스테롤치가 130mg/dl 미만, 총콜레스테롤치가 200mg/dl 미만으로 유지하는 것으로 하였다. NCEP에서는 약물치료에 앞서 최소한 6개월간의 식이요법을 권장하고 있는데 이는 AHA(American Heart Association)에서 권장하고 있는 식이요법과 유사하며¹¹ 이에 따르면 두 단계의 식이요법으로 phase I diet 는 의사에 의해 처방되어 시행되는 단계로 포화지방산과 콜레스테롤의 식이를 낮추어 포화지방산의 열량을 총열량의 10% 이하로 하고 콜레스테롤은 하루 300mg/dl 이하로 섭취하도록 하였다.

Phase II diet는 Phase I diet로 3개월간하여 최소의 목표에 이르지 않았을때 식이요법을 영양사로 하여금 포화지방산을 총열량의 7% 이하로 하고 콜

레스테롤은 하루 200mg 이하로 섭취하도록 하고 있다.

현재 우리나라는 이러한 식이요법을 위해 각 식단의 기준치를 정하는 것이 요구 되고 있다. 고지혈증 환자에서 Pravastatin의 통상적 용량은 1일 10mg을 2회에 나누어 투약하는데 지질 개선효과는 투여용량에 따라 증대될 수 있는 것으로 보고²²⁾ 하고 있으며 연구자들 마다 대개 비슷한 성적들로 총콜레스테롤의 경우 강하율이 15~20% 내외이며 저비중 지단백콜레스테롤의 경우 강하율이 30% 내외였다^{21,22,23)}.

본 연구에서는 총콜레스테롤 21%의 하강, 저비중 지단백콜레스테롤 27% 하강으로 국내외의 결과들과 비슷한 결과를 보이고 있다.

고비중 지단백콜레스테롤의 경우 유등²¹⁾은 8% 증가, 신등²²⁾은 14.0%의 증가를 보고하였으나 유의한 변동은 인정하지 못한다는 보고^{24,25)}도 있다.

중성지방의 경우는 Ito등²⁵⁾은 20%의 유의한 변동을 보고한 바 있으며 국내에서도 유등²¹⁾은 16% 강하율을 신등²²⁾은 20.8%의 강하율을 보고하였으나 유의성을 볼 수 없었다는 보고도 많이있었다^{23,24,26)}.

Pravastatin의 지질개선 정도와 관련하여 Nakaya등²⁶⁾은 투여용량의 증대에 따라 총콜레스테롤 및 저비중 지단백콜레스테롤의 현저한 개선을 보고하였고, 고비중 지단백콜레스테롤의 경우는 투여용량이 낮은 군에서는 유의한 변화가 없었으나 투여용량을 증대한 군에서는 유의한 변화가 있음을 보였다. 또한 지질개선의 정도가 투여전 지질농도와 관계가 있다고 보고하였다.

특히 중성지방의 경우는 치료전 150mg/dl이상인 군에서 유의한 강하를 보았고, 300mg/dl이상인 군에서는 20%이상의 강하율을 보였다.

저자들의 경우 고비중 지단백콜레스테롤과 중성지방에 대해서는 통계적으로 유의한 변화를 관찰할 수 없었으며 이는 투여용량의 단일용량 및 소홀한 식이요법의 관여를 배제 할 수 없었다.

Pravastatin의 부작용은 2~3%에서 나타나는데 소화기 증상이 1.6%, 피부증상이 1%로 대부분을 차지하며 전신권태감, 안면부종, 두통, 식욕저하, 간기능검사이상이 있으나 대부분 투약을 중지할 정도는 아닌 것으로 보고되고 있다²²⁾.

그러나 저자들은 1명에서 변비, 1명에서 피부발진으로 인해 투약을 중지 하였다.

요 약

배 경 :

HMG-CoA reductase 억제제의 하나인 Pravastatin이 고지혈증환자에게 뛰어난 지질강하효과가 있음이 이미 알려져 왔으며 그 효과와 부작용에 대한 임상고찰을 위해 연구하였다.

방 법 :

내원시 12시간 공복후 혈청 총 콜레스테롤치가 240mg/dl 이상인 환자 24명을 대상으로 Pravastatin 10mg를 2회 분복 투여하였다. 지질검사는 2주간 격으로 8주간 측정하였으며 각각을 기준치와 비교 하여 P값이 0.05이하 이면 유의하다고 하였다.

결 과 :

지질중에 혈청 총 콜레스테롤치는 282.8mg/dl에서 8주후에 224.5mg/dl(reduction rate 21%), 저비중 지단백 콜레스테롤은 197.2mg/dl에서 8주 후에 143.8mg/dl (27%), TC/HDL-C ratio는 6.2에서 4.6(25%), LDL-C/HDL-C ratio는 4.1에서 2.7(34%)로 통계적으로 유의한 변화를 보였다($P<0.05$).

그러나 중성지방과 고비중 지단백콜레스테롤은 유의한 차이를 보이지 않았다.

투약 전후에 시행한 혈액화학검사소견과 이학적 검사소견상 이상 소견은 없었으나 2명에서 각각 변비와 피부발진으로 투약을 중지 하였다.

결 론 :

이상의 결과로 Pravastatin의 지질 강하효과는 우수하며 안전한 약제로 사료된다.

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) Anderson KM, Castelli WP, Levy D : Cholesterol and mortality : 30 years of follow-up from the Framingham study. *JAMA* 257 : 2176-2180, 1987
- 3) Gordon RJ, Probstie JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knote JD, Jacobs DR Jr, Bangdiwala

- S, Tryolier HA : *High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective american studies. Circulation* 79 : 8-15, 1989
- 4) Goto AM Jr, LaRosa JC, Hunninghake D, Grundy SM, Wilson PW, Clark 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
- 5) Blankenhorn DH : *Prevention or reversal of atherosclerosis : review of current evidence. Am J Cardiol* 63 : 38H-41H, 1989
- 6) Grundy SM, Biheimer DW : *Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by mevinolin in familial hypercholesterolemia heterozygotes : Effects on cholesterol balance. Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 2538-2542, 1984
- 7) Hoeg JM, Maher MB, Bialek KR : *Comparison of six pharmacological regimens for hypercholesterolemia. Am J Cardiol* 59 : 812-815, 1987
- 8) Hoeg JM, Naher MB, Zech LA : *Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentration in type II hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol* 57 : 933-939, 1986
- 9) Steinberg D : *The cholesterol controversy is over. Why did it take so long ? (Editorial). Circulation* 80 : 1070-1078, 1989
- 10) Roberts WC : *Factors linking cholesterol to atherosclerotic plaques. Am J Cardiol* 59 : 812-815
- 11) 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 : 36-39, 1988
- 12) Consensus Development Conference : *Treatment of hypertriglyceridemia. JAMA* 251 : 1196-1200, 1984
- 13) Austin MA : *Plasma triglyceride as a risk factor for coronary heart disease : the epidemiologic evidence and beyond. Am J Epidemiol* 129 : 249-259, 1989
- 14) Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN : *Concentrations of high density lipoprotein cholesterol, triglyceridemia and total cholesterol in ischemic heart disease. Br Med J* 298 : 998-1002, 1989
- 15) Brunzeli JD, Austin MA : *Plasma triglyceride levels and coronary disease. New Engl J Med* 320 : 1273-1275, 1989
- 16) Castelli WP : *The triglyceride issue : a view from Framingham. Am Heart J* 112 : 432-437, 1986
- 17) 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
- 18) 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
- 19) Superko HR : *Drug therapy and the prevention of atherosclerosis in humans. Am J Cardiol* 64 : 31g-38g, 1989
- 20) Connor WE, Connor SL : *The dietary treatment of hyperlipidemia : rationale, technique and efficacy. Med Clin North Am* 66 : 485-518, 1982
- 21) 유원상 · 고원섭 · 조병렬 · 최석구 : 고지혈증에 대한 Pravastatin의 임상효과. 순환기 20 : 128-134, 1990
- 22) 신영기 · 신영우 · 이동일 · 신지애 · 문창형 · 전국진 : 고콜레스테롤혈증 환자에 대한 Pravastatin(Mevalotin)의 임상효과. 순환기 22 : 314-321, 1992
- 23) Wada H, Nalagawa T, Ikeda T, et al : *Effect of Pravastatin on coagulation system on hypercholesterolemia. J Clin Therap Med* 4(11) : 2149-2160, 1988
- 24) 김준기 · 한기훈 · 박승우 · 방준경 · 홍석근 · 손대원 · 오병희 · 이명복 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 고콜레스테롤혈증 환자에서의 Pravastatin(Mevalotin)의 임상효과. 순환기 22 : 113-120, 1992
- 25) Ito H : *The Effect of CS-514(Pravastatin). An inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase, in serum lipid and steroid hormones in the hypercholesterolemic elderly. J Clin Therap Med* 4(3) : 395-407, 1988
- 26) Nakaya N, Homma Y, Tamachi H, Shigematsu H, Hata T, Goto Y : *The effect of CS-514 on serum lipids and apoproteins in hypercholesterolemic subjects. JAMA* 257 : 3088-3093, 1987