

고지혈증/이상지질혈증에서의 혈관보호 전략

Vascular Protection in Dyslipidemic Management

이화의대 • 정익모

지질이상(dyslipidemia)이 동맥경화증의 주요 위험요인임을 증명하는 많은 병리학적, 역학적, 임상적 중재 치료의 연구 결과들은 지질 이상의 적극적 교정이 관동맥질환의 위험을 줄일 수 있다는 학설을 뒷받침하고 있다.

최근 연구결과들에 근거하여 2001년 발표된 미국 National Cholesterol Education Program (NCEP)의 Adult Treatment Panel III (ATP III)는 관동맥 질환자에 대한 적극적인 치료와 여러 가지 위험요인이 있는 환자에서의 일차 예방(primary prevention)에 그 초점이 맞춰졌다. 이에 따르면 관동맥 질환의 주요 원인임을 보고한 연구들에 근거하여 LDL cholesterol의 증가를 일차예방의 주요 대상으로 다루고 있으며, 주요 위험요인의 총체적이고 체계적인 평가를 통하여 철저한 치료적 생활양식의 변화(Therapeutic Life Style Change, TLC)와 약물요법을 권장하고 있다. 본문에서는 새로이 소개된 NCEP ATP III를 중심으로 한 위험요인의 평가 및 위험군의 분류과정과 이에 따른 치료 지침과 약제, 그리고 최근 statin 및 fibrate를 중심으로 한 주요 임상적 연구결과와 statin의 다면적 효과에 대하여 정리하였다.

18.1. 지질이상의 치료지침

18.1.1. 지질이상의 NCEP ATP III에 의한 치료지침

ATP III에서의 특징적 요소는 위험요인의 평가에서 1) 관동맥 질환을 동반하지 않는 당뇨병을 관동맥 질환과 동일한 위험수준으로 평가하고, 2) Framingham Point Score를 이용하여 10년 내에 관동맥 질환이 발생할 위험도를 산정하고, 3) 대사증후군과 같은 여러 가지 위험요인을 갖는 환자에서 강화된 치료적 생활양식 변화를 통한 심혈관 질환의 예방을 강조하고 있다. 지질 분류에서는 표 1에서와 같이 1) LDL cholesterol <100mg/dL을 최적정 수준으로, 2) 저 HDL 콜레스테롤 혈증의 정의를 과거 <35mg/dL에서 <40mg/dL으로 상향조정하고, 3) 중성지방의 분류에서 분류 기준수치를 하향조정하였다. 실행 안에서 1) 최초 검사시 총 cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, 중성지방을 포함하는 전체의 lipoprotein을 측정하고, 2) LDL을 낮추기 위하여 식물성 stanols/ sterols과 섬유질의 섭취를 권장하고, 3) 치료적 생활양식의 변화와

약물치료를 지속하기 위한 전략안의 제시 4) 중성지방 200mg/dL 이상의 경우 LDL cholesterol의 저하 외의 치료안을 제시하였다. ATP III에 따른 주요 위험요인으로는 흡연, 고혈압, 저 HDL 콜레스테롤혈증(<40mg/dL), 조기 관동맥 질환의 가족력(직계 남자 55세 미만, 직계 여자 65세 미만), 연령증가(남자 45세 이상, 여자 55세 이상)로 구성되며, 이들 위험요인이 1개 이하, 2개 이상, 관동맥 질환 혹은 이에 준하는 위험요인으로 위험요인군으로 나누어 치료의 지침이 구분된다(표 2).

관동맥 질환에 준하는 위험요인은 다른 혈관의 동맥경화증, 당뇨병, 그리고 관동맥 질환에 10년 내 이환될 가능성이 20% 이상인 경우가 이에 해당된다. 각각의 위험요인군 분류에 따르는 치료의 지침은 표 2에서와 같이 LDL 콜레스테롤을 관동맥 질환 혹은 이에 준하는 위험요인의 경우는 <100mg/dL, 위험요인이 2개 이상인 경우에는 <130mg/dL, 위험요인이 1개 이하인 경우에는 <160mg/dL을 목표로 TLC와 약물요법을 이용한다

표 1. ATP III에 의한 각각의 지질이상 정도 분류(mg/dL)

LDL cholesterol	
<100	Optimal
100-129	Near or above optimal
130-159	Borderline high
160-189	High
≥190	Very high
Total cholesterol	
<200	Desirable
200-239	Borderline high
≥240	High
HDL cholesterol	
<40	Low
≥60	High

표 2. 각 위험군에서의 LDL cholesterol 치료 목표치(mg/dL)와 약물 및 생활요법의 NCEP ATP III 치료 지침안

Risk category	LDL goal	TLC	Drug Tx
CHD or CHD equivalents (10 yr risk >20%)	<100	≥100	≥130 (100-129: optional)
2+ risk factors	<130	≥130	10yr risk 10-20%: ≥130 10yr risk <10%: ≥160
0-1 risk factor	<160	≥160	≥190 (160-189: optional)

주요 위험요인: 흡연, 저 HDL cholesterol (<40mg/dL), 고혈압(≥140/90mmHg), 직계 가족에서의 조기 관동맥질환력(남자 <55, 여자 <65), 연령증가(남자 ≥45, 여자 ≥55). CHD: coronary heart disease

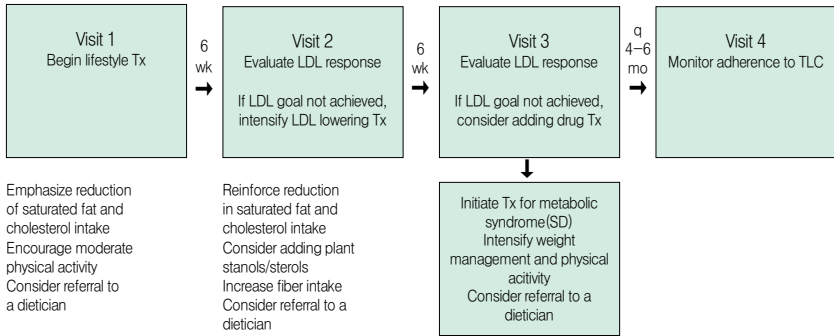


그림 1. 지질이상에서의 치료적 생활요법 권고안(NCEP ATP III).

(그림 1). LDL cholesterol을 일차적 치료의 대상으로 삼는 것 이외에도 ATP III는 대사증후군을 제2의 치료대상으로 정하였다. 대사증후군의 요소로는 1) 복부비만(한국기준: 남자 >90cm, 여자 >80cm; 미국기준: 남자 >102cm, 여자 >88cm), 2) 고중성지방혈증(≥ 150 mg/dL), 3) 저 HDL 콜레스테롤혈증(남자 ≤ 40 mg/dL, 여자 ≤ 50 mg/dL), 4) 고혈압($\geq 130/85$ mmHg), 5) 인슐린저항(공복혈당 ≥ 110 mg/dL)의 5가지 요소로 구성되며, 이 중 3개 이상의 항목이 해당되면 진단이 성립된다. 이러한 대사증후군 환자에서 체중 감소와 운동량의 증가는 VLDL 및 LDL cholesterol을 감소시키고 HDL cholesterol을 증가시키며, 인슐린 저항을 감소시키고 혈압을 낮출 수 있으므로 치료 및 예방법으로 매우 중요하다. LDL cholesterol이 증가한 환자는 대부분에서 TLC에 의하여 어느 정도 효과적으로 교정될 수 있으며, 관동맥 질환의 위험을 감소시킨다. 따라서 TLC는 약물치료의 병행 유무에 상관없이 항상 기본적으로 시행할 것을 추천하고 있다. TLC는 포화지방산의 섭취(총 칼로리의 <7%)와 콜레스테롤 식이를 제한하고 (<200mg/일), 식물성 stanols/sterols(2g/일) 및 섬유소(viscous fiber: 10~25g/일)의 섭취, 운동량을 증가시키며, 체중 조절을 골자로 하고 있다. 위험요인이 높은 경우와 TLC만으로는 효과적으로 LDL 콜레스테롤을 감소시키지 못하였을 경우 표 2에서와 같이 약물치료를 고려해야 하며 이러한 목적에서 쓰이는 약물의 종류는 표 3에서와 같이 HMG-CoA 환원제 억제제(statin), 담즙산 격리제, nicotinic acid, fibric acid 등으로 구분된다.

표 3. lipoprotein 대사에 영향을 주는 약물의 특성

Drug class	Effects on lipid	Side effects / tolerability	Contraindications	Results of clinical trial
HMG-CoA reductase inhibitor θ	LDL ↓ 18–55% HDL ↑ 5–15% TG ↓ 7–30%	Myopathy; ↑ liver enzymes good tolerability	Absolute: active or chronic liver disease Relative: certain drugs ψ	↓ major coronary event; CHD death, need for PTCA, stroke, and total mortality
Bile acid sequestrants ϕ	LDL ↓ 15–30% HDL ↑ 3–5% TG – or ↑	G–I distress: constipation; ↓ absorption of other drugs; poor tolerability	Absolute: dysbetalipoproteinemia Relative: TG >200 mg/dL	↓ major coronary event; CHD death
Nicotinic acid	LDL ↓ 5–25% HDL ↑ 15–35% TG ↓ 20–50%	Flushing; hyperglycemia; hyperuricemia/gout; upper G–I distress; hepatotoxicity; poor to reasonable tolerability	Absolute: chronic liver di; severe gout Relative: DM, hyperuricemia, peptic ulcer di	↓ major coronary event, and possibly total mortality
Fibric acid Γ	LDL ↓ 5–20% or ↑ HDL ↑ 10–20% TG ↓ 20–50%	Dyspepsia; gall stones; myopathy; ↑ non CHD death in WHO study good tolerability	Absolute: severe renal / hepatic di	↓ major coronary event

θ Lovastatin (20–80mg), pravastatin (20–40mg), simvastatin (20–80mg), and atorvastatin (10–80mg)

ψ cyclosporin, macrolide antibiotics, antifungal agents, and cytochrome P–450 inhibitors

ϕ cholestyramine (4–16g), colestipol (5–20g), and colestesevelam (2.6–3.8g)

Γ Gemfibrozil (600mg bid), fenofibrate (200mg), and clofibrate (1,000mg bid)

18.1.2. 특수한 지질이상성의 치료지침

1) LDL cholesterol 의 현저한 증가(190mg/dL)

대개의 경우 유전적인 성향이 있는 고콜레스테롤혈증이 해당되는데 monogenic familial hypercholesterolemia, familial defective apolipoprotein B, polygenic hypercholesterolemia 등이 이에 해당하며, 특히 가족구성원의 검사가 요망된다. 이러한 환자의 조기 발견과 적극적인 치료는 조기 관동맥 질환의 예방에 매우 중요하다. 이러한 경우의 약물치료시 statin, ezetimibe, 담즙산 격리제의 병합요법이 종종 필요하다.

2) 고중성지방혈증

최근의 연구에 따르면 고중성지방혈증 역시 관동맥 질환의 독립적인 위험요인으로 알려져 있는데, 이와 관련된 요인으로는 비만, 운동부족, 흡연, 과음, 과도한 탄수화물 섭취, 특수한 질병(제2형 당뇨병, 만성 신질환, 신증후군 등) 및 약물(corticosteroid, estrogen, 베타차단제 등) 등이 있다. 중성지방이 150~199mg/dL 인 경우에는 체중감량과 운동량 증가가 중요한 치료법으로 추천되고 200~499mg/dL의 경우에 VLDL cholesterol도 치료대상으로 간주되어 이 경우 non HDL cholesterol (LDL+VLDL=총 콜레스테롤-HDL 콜레스테롤)이 이차적 치료의 대상이 된다.

이 경우에 VLDL cholesterol의 정상치를 30mg/dL 이하로 전제하여 LDL cholesterol에 기준한 치료지침(표 2)에 30을 더하여 non HDL cholesterol의 목표를 정한다. 이 경우, 치료는 LDL cholesterol 강하제의 증량, nicotinic acid 혹은 fibric acid의 추가가 고려된다. 중성지방이 ≥ 500 mg/dL인 경우에는 중성지방의 증가를 응급으로 치료함으로써 급성췌장염을 예방하도록 한다.

3) 저 HDL cholesterol

ATP III는 HDL cholesterol의 증가를 위한 특정 목표를 설정하지 않았으며, 이 경우에도 LDL cholesterol을 일차적 치료 대상으로 삼고 이차적으로 대사증후군 등과 동반된 경우 TLC를 강조하며, 중성지방이 200~499mg/dL의 경우 non HDL cholesterol을 앞서 언급한 바와 같이 치료 대상으로 한다. 저 HDL cholesterol 혈증을 초래할 수 있는 원인으로는 인슐린 저항, 비만, 운동부족, 흡연, 고탄수화물 섭취, 약제(베타차단제, anabolic steroid 등) 등이 있다.

18.2. 치료약제

18.2.1. 담즙산 격리제(Bile acid sequestrants)

이 약제는 음성 전하를 갖는 담즙산과 결합하여 장에서의 재흡수를 억제하여 담즙산의 체내 저류 용량을 감소시키며, 간에서 negative feed back 작용으로 7 α hydroxlyase의 활성화를 통하여 콜레스테롤에서 담즙산으로의 전환을 촉진

시킨다. 또한 간세포에서의 LDL 수용체의 증가된 활성을 통하여 apo B와 apo E 를 포함하는 lipoprotein의 혈액에서 간으로의 흡수를 증가시킨다. 제한점으로는 담즙 흡수범위가 넓으므로 많은 용량의 투여가 필요하며 보상적인 HMG CoA 환원제의 자극에 의한 간내 콜레스테롤 합성의 증가가 일어날 수 있다. 이 약제는 혈액순환이 안되므로 안전한 약으로 인정되며 부작용으로는 소화기 장애가 있으며 이를 경감시키기 위하여 음식과 함께 투여하기도 한다. 다른 부작용으로는 지용성 비타민, coumadin, diuretics, digitalis, β -adrenergic blocker, 갑상선 호르몬 등과 결합하여 흡수를 저해할 수 있으므로 이러한 약들은 투여하기 1시간 후나 4시간 전에 투여함이 권장된다.

18.2.2. HMG-CoA 환원제 억제제

작용기전은 콜레스테롤 생합성 과정의 주요 효소인 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase를 억제함으로써 간 세포내에서의 콜레스테롤의 합성을 억제하며, 이에 따른 간 세포에서의 LDL 수용체의 증가를 촉진하여, LDL과 VLDL remnants의 혈장에서의 제거를 촉진하고, apo B와 E를 포함하는 lipoprotein의 혈액에서의 제거를 촉진하며 간에서의 VLDL 합성을 감소시킬 수 있다. 이 약제는 LDL을 감소시키는 효과가 주된 작용으로 familial dysbetalipoproteinemia와 여러 형태의 이차적 고지혈증의 치료에 효과적이다. 특히 LDL 수용체 활성증가는 이 약제의 주요 효과로 homozygous familial hypercholesterolemia 환자에서는 LDL 수용체의 발현이 유전적으로 손상되어 이 약제에 반응하지 않는 것으로 알려져 있다. 이들 약제는 대개 저녁시간 투여시 약효가 효과적이다. 약의 안전성은 대체로 우수하다.

제일 흔한 부작용으로는 소화장애이며, 문제가 되는 부작용으로는 간독성과 근육 질환의 유발이다. EXCEL study (Extended Clinical Evaluation of Lovastatin)에 의하면 transaminase 수치의 증가(정상치의 3배)는 약 1%에서 관찰되며 대부분에서는 약제투여 중단 후 정상화된다. 특히 간질환자에는 주의가 요망된다. Creatine kinase의 증가(정상치의 10배)를 동반하는 근육 질환은 0.1%에서 발견된다. 심한 rhabdomyolysis로 인한 사망이 매우 드물게 보고되었으며, 근육통, 근 무력증, 갈색 소변, creatine kinase의 증가 유무를 잘 관찰

하여야 한다. 대부분의 myopathy는 가역적이며 조기진단에 따르는 즉각적인 투약중지와 수액보충으로 호전될 수 있으며, 특히 statin 고용량, cycloporin, gemfibrozil의 병합치료를 잘 알 수 있다. 이외에도 드물게 관절통 등의 과민성 반응과 수면장애, warfarin 기능항진 등을 유발할 수 있으며, 이 약제의 금기로는 임신, 활동성 간 질환, 약제에 대한 알레르기, 수유 등이다.

18.2.3. Nicotinic acid (niacin)

Nicotinic acid는 필수 비타민 B의 일종으로 지질저하의 약리 기전은 복잡하며 확실하지 않지만 우선적으로 VLDL 생성의 감소가 주된 기전이며 이에 는 지방 세포의 유리지방산의 감소, apo A1의 분획이화율의 감소 등이 관계된다. 이 약제는 여러 가지 부작용을 갖는데 흔하게는 혈관확장으로 인한 안면홍조, 궤양의 악화, 간독성, 당내성(glucose intolerance)을 악화시키며, 요산의 증가, 근육 질환 등을 들 수 있고 장기간의 투약이 이러한 부작용으로 어려운 경우가 간혹 있다.

18.2.4. Fibric acid 유도체

약리 작용은 여러 가지가 알려져 있으며 제일 중요한 것이 lipoprotein lipase 의 활성화에 따른 VLDL의 이화작용(catabolism)을 증진하여 triglyceride rich lipoprotein을 감소시킨다. 다른 기전으로는 지방산 합성에 관계하는 간의 acetyl-coenzyme A carboxylase 활성을 감소시킴으로써 triglyceride 생성을 억제하고 지방세포에서 fatty acid의 생성 및 유리를 감소시킨다. Bezafibrate와 gemfibrozil은 LDL을 더 크고 밀도가 낮게 변형시킴으로써 small dense LDL 과 관련된 동맥경화 성향을 높이는 특성을 감소시킨다고 알려져 있다. 가장 흔한 부작용은 담즙산의 결석형성(lithogenesis)을 증가시키고 드물게 근육 질환을 유발한다. 또한 warfarin의 기능을 항진시키며 sulfonyleurea 치료시 저혈당을 유발시킬 수 있으므로 주의를 요한다. 안전성에 대해서는 WHO Cooperative Trial에서 clofibrate 치료(1.6g/일)가 고콜레스테롤혈증을 갖는 남자에서 대조 군에 비하여 유의하게 허혈성 심 질환의 감소 효과를 보였으나, 암이나 담석의 합병증 등으로 인한 비심인성 사망을 증가시킨 반면, 다른 연구에서는 비심인성 사망을 증가시키지 않았으며 심질환 발생을 감소시켰다.

18.2.5. Ezetimibe

Ezetimibe는 공장(jejunum)의 근위부에 있는 Niemann-Pick C-1-like-1과 결합하며, 식이성 및 담도계에서의 콜레스테롤의 공장 장 세포(enteroocytes)에서의 흡수를 차단하여 장에서의 콜레스테롤을 간으로의 공급과 간에서의 콜레스테롤 수준을 감소시키며 LDL 수용체의 발현을 유도시킬 수 있는 약제이다. 제한점으로 간내 콜레스테롤의 생합성이 증가시킬 수 있다는 점이다. Ezetimibe는 단독으로 처방시 LDL cholesterol을 15~20% 감소시킬 수 있으며, 담즙산 격리제에서 관찰되는 소화기계 부작용은 매우 적으며 지용성 비타민과 약물의 흡수를 방해하지 않으며 중성지방을 증가시키지 않는다. 상염색체 열성으로 유전되는 sitosterolaemia 질환에서 cholesterol과 sitosterol의 장내흡수가 증가될 있는데 Ezetimibe는 이 질환에서 효과적일 수 있다.

18.3. 지질이상의 중재적 치료가 심혈관 질환에 미치는 효과

과거에 지질 이상의 치료제로서 담즙산 격리제, fibrate, nicotinic acid를 사용한 임상적 연구에서 LDL cholesterol 및 관동맥 질환의 위험을 감소시킬 수 있었음이 알려져 있으나, 이들의 효과는 1980년 중반에 개발된 HMG-CoA 환원제 억제제(statin)에 의한 임상적 효과에 비하여 상대적으로 적다. Statin을 이용한 대규모의 전향적 임상연구들이 1990년대 후반부터 많이 시행되었는데, 이에 따르면 statin은 심혈관 질환의 위험을 현저하게 감소시킨다고 알려져 있으며 LDL cholesterol의 감소 효과 이외에도 pleiotropic effect에 의한다고 알려져 있다. 최근의 연구들을 정리하여 보면 다음과 같다.

18.3.1. Statin 임상연구

1) The Heart Protection Study

이 연구는 관동맥 질환의 위험이 증가되어 있는 대상(20,536명, 여자 24.7%, 심근경색증 혹은 협심증의 병력, CABG 혹은 혈관성형술 시술 과거력, 비관상동맥 혈관 질환, 당뇨병, 고혈압 환자)에서 simvastatin 40mg/d과 antioxidant vitamins

(α -tocopherol, ascorbic acid 250mg/d, β -carotene)의 주요 혈관 질환의 발생에 대한 효과를 5년 추적기간에 보고자 하였다. 이 연구에서는 simvastatin이 주요 혈관 질환의 발생을 24% 감소시켰으며, 혈관 질환으로 인한 사망을 17% 감소시켰다. 그러나 antioxidant vitamins은 심혈관 질환의 이환율 및 사망률에는 별 영향을 미치지 못하였다. 이 연구는 simvastatin이 혈관 질환, LDL cholesterol의 기저치, 연령, 성별과 관계없이 임상적인 효과가 있음을 입증하였다.

2) ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)

이 연구는 고혈압이 있으며 총 콜레스테롤이 250mg/dL 미만이고, 과거 심근경색증 혹은 현재 협심증 혹은 3개월 내 뇌혈관 질환의 병력이 없으나, 다른 혈관 질환 혹은 좌심실 비후, 말초혈관 질환, 뇌혈관 질환의 과거력 등을 가진 10,305명(여자 18.8%)을 대상으로 atorvastatin 10mg/d의 효과를 3.3년간 관찰하였다. 이 연구에서는 atorvastatin이 위약에 비하여 일차적 종점 발생률(primary endpoint event)을 36% 감소시켰으며, 뇌졸중을 27%, 총 심혈관 질환을 21% 감소시켰다.

3) PROSPER (Prospective Evaluation of Pravastatin in the Elderly)

이 연구에서는 혈관 질환과 고위험군의 환자에서 pravastatin 40mg/d의 투여 후 3.2년 추적기간 동안 관동맥 질환으로 인한 사망, 비치사성 심근경색증, 뇌졸중의 발생을 15% 감소시키고, 관동맥 질환으로 인한 사망은 24% 감소시킬 수 있었다.

4) PROVE IT (The Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy)

이 연구에서는 급성관동맥증후군의 생존자들(4,162명)에게 두 가지 statin 요법, 즉 중등도 요법(pravastatin 40mg/d)과 고강도 요법(atorvastatin 80mg/d) 투여에 의한 심혈관 질환의 발생을 비교하였다.

이 연구에서는 고강도와 중등도 요법에서 LDL cholesterol 중앙치를 각각 95mg/dL과 62mg/dL로 낮추었으며, 주요 심혈관 질환의 발병과 사망을 고강도 요법에서 중등도 요법에 비하여 더 낮출 수 있었으며 고강도 요법에 의한 LDL cholesterol을 <40mg/dL, 40~60mg/dL으로 낮춘 환자군에서의 안전성 지표(근

육, 간, 망막변화, 뇌출혈 및 사망을 포함)의 유의한 차이는 없었다. 따라서 이 연구는 급성관동맥증후군에서 생존한 환자에서 조기에 고강도의 statin 치료와 아울러 재관류요법을 지지한다고 볼 수 있다.

5) AVERT (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment)

이 연구에서는 안정형 협심증 환자 중 혈관성형술이 예정된 환자 341명을 대상으로 atorvastatin 80mg/d 치료와 혈관성형술(약 1/3은 스텐트 시술시행) 간의 비교에서 atorvastatin 80mg/d 치료군이 혈관성형술 시행군에 비하여 허혈성 발작을 36% 유의하게 감소시킬 수 있었다. 그러나 혈관성형술군은 atorvastatin 80mg/d 치료군에 비하여 유의하게 협심증 증상(CCS 분류법)의 호전(54% vs. 41%)을 관찰할 수 있었다.

6) REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Lipitor)

이 연구에서는 atorvastatin 80mg/d 치료군은 pravastatin 40mg/d에 비하여 18개월간의 치료 후 유의하게 LDL cholesterol을 더욱 감소시키고(46% vs. 25%) 혈관내 초음파로 측정된 동맥경화반의 용적을 감소시킬 수 있다고 보고되었다.

18.3.2. Fibrate 임상연구

1) VA-HIT (Veteran's Affairs Cooperative Studies Program High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)

관동맥 질환이 있으며 낮은 HDL cholesterol ($\leq 40\text{mg/dL}$), LDL cholesterol ($< 140\text{mg/dL}$, 중성지방은 $\leq 300\text{mg/dL}$ 인 남자 환자 2531명을 대상으로 gemfibrozil 120mg/d를 투여한 군을 식이요법군과 비교하여 총 cholesterol은 4% 감소, LDL cholesterol은 유의한 변화가 없었으며 중성지방은 31% 감소, HDL cholesterol은 6% 증가하였다.

일차적 연구 종점인 관동맥 질환 사망과 비치사성 심근경색증은 22% 감소시킬 수 있었다. 이 연구에서 gemfibrozil은 소화불량만이 증가하였으며 다른 부작용은 대조군에 비하여 유의한 차이가 없었다.

2) Helsinki Heart Study

Gemfibrozil 치료에 의한 일차 예방 효과에 대한 조사에서 관동맥 질환의 감소가 대조군에 비하여 34% 감소하였으며, 특히 mixed dyslipidemia (TG >200mg/dL, LDL:HDL >5) 환자에서 효과적이었다.

3) BIF (Bezafibrate Infarction Prevention)

관동맥 환자 3,090명을 대상으로(LDL cholesterol <180mg/dL, HDL cholesterol <45mg/dL, 중성지방 <300mg/dL) bezafibrate 400mg/d 혹은 위약 투여의 비교에서 HDL cholesterol을 14% 증가시키고 중성지방을 25% 감소시켰으나 심근경색증과 관동맥 질환으로 인한 사망을 감소시킬 수 없었다.

18.3.3. Statin의 다면적 효과(Pleiotropic effects)

Statin은 관동맥 질환의 일차적, 이차적 예방에 효과적이며 이러한 효과는 콜레스테롤 강하 이외에도 많은 기초학적, 그리고 임상적 연구를 통하여 입증된 다면적 효과에 기인할 것으로 평가되고 있다. 다면적 효과에는 eNOS mRNA의 안정성 증가와 관련되어 NO의 생활성을 증가(그림 2), 항산화기능, 내피세포 전구

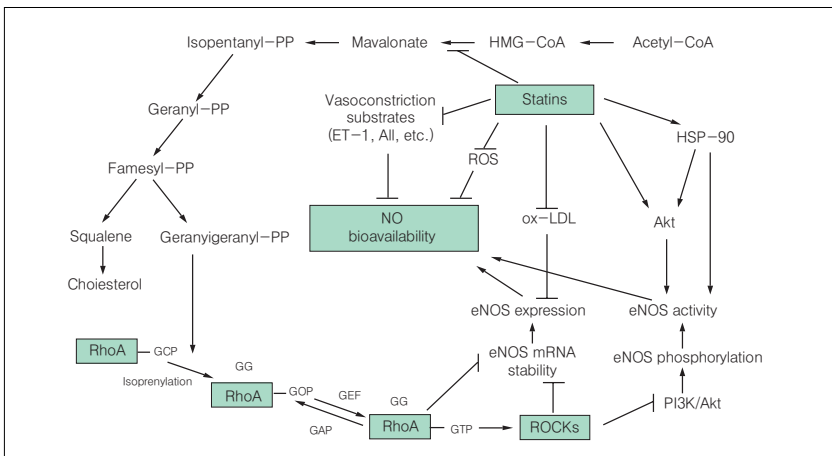


그림 2. 스타틴에 의한 Rho-associated kinase (ROCK)의 활성 조절과 endothelial nitric oxide synthase (eNOS)의 발현 및 활성증가 기전.

Liao JK, Am J Physiol Cell Physiol 2006;290:C661-C668.

세포(endothelial progenitor cells)의 분화 및 말초혈액내 증가, 내피세포 기능의 호전 및 염증 억제작용, 동맥경화반의 안정화, 항진된 응고 능력과 혈소판 기능의 조절 과정 등이 해당된다. 이외에도 statin은 혈관평활근의 증식 및 이동을 억제하고, 세포고사 (apoptosis)를 증가시킬 수 있다. 이러한 기전은 혈관성형술 후 재협착 과정에 이롭게 작용할 가능성이 있으나 실제의 연구결과들은 매우 상이하다. Statin에 의한 NO의 활성화는 혈소판응집을 억제할 수 있다. Statin 투여는 환자에서 혈소판의 자극을 완화하여 prothrombin fragments F1+2를 혈장에서 감소시킬 수 있다.

이외에도 기초학적 연구로 thrombin에 의하여 자극된 Weibel-Palade body의 exocytosis를 억제하는데 이 과정은 적어도 NO의 합성증가 과정이 일부 관계한다. Weibel-Palade body는 내피세포의 과립성분으로 혈전형성과 혈관염증을 항진시킬 수 있다고 알려져 있다. Statin은 MMPs와 tissue factor를 억제하며, 혈중 hsCRP의 감소를 유도하고 동맥경화반내의 염증 세포 수와 부착물질의 발현을 감소시킬 수 있다. 이러한 statin에 의한 항염증성 작용은 동맥경화반의 안정화에도 중요하게 기여할 수 있을 가능성이 높다.

참고문헌

1. Cleeman JI, et al. 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. *JAMA* 2001;285:2486-97.
2. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease. A text book of cardiovascular medicine. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. Elsevier Saunders, 2005, 7th ed, Philadelphia.
3. Calabo P, Yeh ETH. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:541-6.
4. Charlton-Menus V, Durrington PN. Cholesterol metabolism and therapeutic molecules. *Exp Physiol* 2007 Oct 12, published online. <http://ep.physoc.org/cgi/content/abstract/expphysiol.2006.035147v1>.