

원저

청혈단(淸血丹)의 임상적인 부작용에 대한 연구

조기호, 정우상, 박성욱, 문상관, 김영석, 배형섭
경희대학교 한의과대학 2내과학교실

Clinical Assessment on the Safety of *Chunghyul-dan* (*Qingwie-dan*)

Ki Ho Cho, Woo Sang Jung, Seong Uk Park, Sang Kwan Moon, Young Suk Kim and Hyung Sup Hae

Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases (Stroke Center),
College of Oriental Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea.

Background and Purpose : *Chunghyul-dan* has been widely used in the Department of Cardiovascular & Neurologic Diseases, Kyung Hee Oriental Medical Center to prevent stroke by lowering serum cholesterol level. Previous experimental and clinical studies revealed that *Chunghyul-dan* had therapeutic effects on hyperlipidemia by inhibiting HMG-CoA reductase and pancreatic lipase. It was also reported that *Chunghyul-dan* showed an anti-oxidation effect by scavenging free radicals and inhibiting nitric oxide synthesis. Therefore, we examined the safety of *Chunghyul-dan* on all subjects who had been treated with it.

Methods : We performed a retrospective study by reviewing the medical records of those who had been administered *Chunghyul-dan* at Kyung Hee Oriental Medical Center from February 8, 2001 to December 31, 2002. The subjects' general characteristics (gender, age, medical history, and present illness), recorded adverse effects, and the results of laboratory findings were obtained and analyzed to assess the clinical safety of *Chunghyul-dan*.

Results : Six hundred fifty six subjects were treated with *Chunghyul-dan*. Clinical adverse effects appeared in 13 subjects, the major symptom being indigestion (8 subjects). The apparent frequency of adverse effects was much lower than that in previous reports on the safety of certain medications. On investigation of laboratory findings, we could not find any hepatic or renal toxicity.

Conclusion : We suggest that our results contribute towards confirming the safety of *Chunghyul-dan* by offering clinical evidence. (*J Korean Oriental Med* 2003;24(3):45-50)

Key Words: *Chunghyul-dan*, Safety, Adverse effects, Toxicity

서론

- 접수 : 2003년 4월 16일 · 논문심사 : 2003년 4월 28일
- 채택 : 2003년 6월 7일
- 교신저자 : 정우상, 서울시 동대문구 회기1동 경희의료원 한방2내과
(Tel: 02-958-9289, Fax: 02-958-9134 E-mail: WSJung@khmc.or.kr)

청혈단 (淸血丹: Purification of blood)은 경희의료원 한방2내과에서 개발한 신약제제로서 황련해독탕에 대황을 가한 대황황련해독탕의 80% 에탄올 추출물을 캡슐에 넣은 것으로 높은 유효성분의 보유가 가능하고 기존의 한약제제보다 보관 및 복용이 간편

하다는 장점이 있다. 청혈단은 이미 기초실험에서 pancreatic lipase 및 HMG-CoA (3-Hydroxy-3 Methyl Glutaryl-Coenzyme A) reductase 저해효과가 있어¹²⁾ 외인성 및 내인성으로 유발된 고지혈증 흰쥐의 혈청 지질을 유의하게 저하시켰고^{3,4)}, 임상적으로도 특별한 부작용 없이 고지혈증에 치료효과가 있음이 확인되었다⁵⁾. 이는 청혈단의 구성약물인 황금, 황련, 황백 등의 단미가 갖는 항고지혈증 효과⁶⁻⁸⁾가 HMG-CoA reductase 저해활성이 있는 대황^{9,10)}을 가미함으로써 나타나는 synergic effect에 기인하는 것으로 보인다³⁾. 또한 In vitro에서 free radical을 소거시키고 Nitric oxide (NO) 생성을 저하시키는 등 항산화 효과가 우수함이 규명되었으며¹²⁾, tumor cell의 증식에도 억제 효과가 있는 등¹³⁾ 암발생 억제, 항산화 작용을 통한 만성염증 개선, 항노화, 및 성인병의 예방 및 치료에 임상적으로 사용될 수 있는 가능성이 제시되었다.

청혈단의 안전성에 대해서는 지금까지의 기초실험 및 임상시험에서는 안전한 것으로 평가되고 있으며^{5,14)} 오히려 사염화탄소로 인한 간장해에도 간세포 보호 효과가 규명되었으나⁵⁾, 본원에서 청혈단의 사용량이 점점 증대되고 있는 추세에서 본격적인 안전성 규명을 위하여 청혈단이 투여된 모든 환자를 대상으로 임상적 안전성을 검토하고자 하였다.

연구방법

청혈단 (Code number: HH333, Table 1)이 개발되어 경희의료원 한방병원에서 임상적으로 사용된 2001년 2월 8일부터 2002년 12월 31일까지 청혈단을 투여받은 환자 656례를 대상으로 의무기록을 검토하는

후향적 조사를 하였다. 일반항목의 측정은 청혈단을 투여받을 당시의 조사내용으로 하였으며, 기저질환에서 뇌졸중은 Brain Computed Tomography (CT) 또는 Magnetic Resonance Imaging (MRI)로써 확인하였다. 고혈압, 당뇨, 고지혈증, 허혈성 심질환은 World Health Organization Diagnostic Criteria에 맞거나 또는 과거 다른 병원에서 진단받고 치료를 받은 기왕력이 있는 자로 하였다. 그 외 진단이 불명확한 것은 기타로 분류하였다.

아무리 사소하고 단순한 환자의 주관적인 느낌이라 하더라도 청혈단 복용기간 중 새롭게 나타난 증상이라면 청혈단과 관련없음이 명확한 경우가 아니라면 이를 모두 부작용 발현으로 평가하였으며 이러한 반응이 복용 몇 일만에 나타났는지도 함께 조사하였다.

또한 656례중 청혈단 복용기간동안 생화학 검사가 시행된 80례에서 Alanine transaminase (ALT), Aspartate transaminase (AST), Blood Urea Nitrogen (BUN) 및 Creatinine (Cr)의 정상범위 이상으로의 상승이 있었는지를 조사하여 간독성 또는 신독성 발현 여부를 확인하였다.

연구결과

1. 대상환자의 일반적 속성

총 656례에게 청혈단이 투여되었으며 60세 전후의 환자가 많았고, 성비는 비슷하였다. 기저질환으로는 뇌졸중, 고혈압, 고지혈증 순으로 다빈도를 보였으며 평균 투여기간은 90일 내외였던 것으로 나타났다 (Table 2).

Table 1. Composition of *Chunghyul-dan*

Constitute herbs	Scientific name	Weight(g/capsule)
<i>Scutellariae Radix</i> (黄芩)	<i>Scutellaria baicalensis</i> GEORGI	0.28
<i>Coptidis Rhizoma</i> (黄连)	<i>Coptis japonica</i> MAKINO	0.28
<i>Phellodendri Cortex</i> (黄柏)	<i>Phellodendron amurense</i> RUPRECHT	0.28
<i>Gardeniae Fructus</i> (梔子)	<i>Gardenia jasminoides</i> ELLIS	0.28
<i>Rhei Rhizoma</i> (大黄)	<i>Rheum palmatum</i> L.	0.07
Total		1.2

2. 임상적인 부작용의 발현

전체 656례 중 13례 (2.0%)에서 청혈단과 관련된 것으로 보이는 임상적인 부작용이 관찰되었으며 이중 소화불량이 8례로 가장 많았고 평균 약 40일 복용이후부터 나타났다. 그 외 두통, 불면 등 신경학적 이상소견이 2례 (0.3%), 기타 흉민, 피로, 구갈 증상을 보인 경우가 3례(0.5%)이었다.

청혈단 복용 중 생화학 검사 (ALT, AST, BUN, Cr)가 이루어진 경우는 80례였는데, 이 중 청혈단으로 인해 정상범위이상으로 상승한 경우는 1례도 없었다 (Table 2). 검사가 시행된 80례의 환자들은 평균 129.3±121.9일간 청혈단을 복용하였으며 생화학 검사의 재측정은 평균 3.3±3.4개월 복용 후 이루어졌다.

고 찰

청혈단은 경희대학교 한의과대학 부속 한방병원 약제과에서 조제된 것으로, 1캡슐의 분량은 300mg이고 이는 총 약재 1.2g에서 추출한 것이다. 청혈단은 총 약재 분량의 15배 용량의 80%에탄올로 2시간 환류 추출하여 여과하고, 그 여액을 감압농축한 후 동결건조하여 캡슐에 넣어 사용하였다. 청혈단의 구성은 황금, 황련, 황백, 치자로 구성된 황련해독탕에 대황을 가미한 것으로 각 단미(單味)의 지금까지 밝혀진 약리학적 작용은 다음과 같다.

대황은 bovine serum monoamine oxidase의 활동성을 억제하는 sennosides A, B, E, F가 함유되어 있어

Table 2. Subjects' General Characteristics

Variables		Values
Age, yr		59.9±10.3 (25 to 85)*
Gender, female		355 (54.1)
Present diseases	Cerebrovascular attack	249 (38.0)
	Hypertension	129 (19.7)
	Diabetes mellitus	16 (2.4)
	Hyperlipidemia	133 (20.3)
	Ischemic heart disease	9 (1.4)
	Others	120 (18.3)
Average administration days of <i>Chunghyul-dan</i>		95.6±109.4

Values in Parenthesis are percentage.
*: Mean±Standard deviation (range).

Table 3. Summary of Clinical Adverse Effects to *Chunghyul-dan*

Adverse event(s)	No.	Days when adverse effect(s) appeared after administration of <i>Chunghyul-dan</i>
Gastrointestinal disorders	8	41.0±30.2 (10 to 103)*
Indigestion		
Neurologic disorders		
Headache	1	30
Insomnia	1	11
Others symptoms		
Chest discomfort	1	35
General fatigue	1	40
Thirsty	1	30
Abnormal laboratory finding (n=80)		
ALT elevation	0	
AST elevation	0	
BUN elevation	0	
Cr elevation	0	
Total	13	

ALT, AST, BUN, and Cr indicated alanine transaminase, aspartate transaminase, blood urea nitrogen, and creatinine.
*: Mean±Standard deviation (range)

lipase, lactate dehydrogenase, creatine kinase 등의 효소 활성을 감소시켜 혈청지질을 하강시키며^{9,11)}, 실험적 흰쥐의 뇌허혈에 신경세포 손상 방어 및 예방효과가 있는 것으로 보고되었다¹⁶⁾. 또한 비만억제효과¹⁷⁾, 알러지반응 억제효과¹⁸⁾, 항노화작용¹⁹⁾ 등의 효과가 있음이 보고되었다.

황금은 실험적 흰쥐의 뇌허혈에 신경세포 손상 방어 효과가 있음이 보고되었는데²⁰⁾ 이는 혈관의 평활근에 대한 직접적인 작용과 내피세포에서 nitric oxide를 생성하는 경로를 통하여 Ca⁺⁺의 유입을 차단시키는 것으로 보여지며²¹⁾ 또한 arteriosclerosis와 thrombosis에 치료 효과가 있어 중풍치료제로서의 가능성이 제시되었다²²⁾.

황련은 우수한 항암효과가 있으며^{23,24)} propionibacterium acnes의 성장을 억제하여 anti-lipase activity를 낮추는 작용이 밝혀졌다²⁵⁾.

황백은 항고혈압 효과²⁶⁾ 및 면역저하효과가 있음이 밝혀졌으며²⁷⁾, 치자에서는 면역과민반응저해 및 항염증 작용이 관찰되었다²⁸⁾.

이러한 약제들의 조합은 항감염, 항염증 효과^{29,30)}, 항암효과^{31,32)}, 혈압강하효과^{33,34)}, 혈청지질 강하효과를 가짐이 보고되었고^{7,8,35)}, 청혈단 처방 자체도 이미 Pancreatic lipase 및 HMG-CoA reductase를 저해하여 우수한 혈청지질 강하효과가 있음이 실험과 임상에서 이미 밝혀졌다^{1,5,14)}. 또한 DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl), Superoxide anion 및 Xanthin oxide 등 free radical 소거능이 우수하여 세포의 산화적 손상을 방지함은 물론 iNOS enzyme 및 NF- κ B를 억제하여 NO생성을 저해하는 등 항산화 효과가 우수함이 확인되었으며¹²⁾, human tumor cell의 분화를 농도의존적으로 억제하고 유전자 발현을 조절하여 apoptosis를 유발하여 항암치료에도 사용할 수 있는 가능성이 제시되었다¹³⁾. 이상과 같은 기초연구를 검토해볼 때 청혈단은 단순한 고지혈증 치료제로서의 의미뿐 아니라 중풍, 고혈압 등의 각종 성인병과 만성염증상태의 개선 및 항노화 약제로서의 가능성을 가지고 있다고 사료된다. 이미 청혈단의 안전성에 관한 연구는 여러 기초연구^{1,3,12,15)}에서도 안전한 것으로 평가되었고 고

지혈증에 대한 임상연구^{5,14)}에서도 별다른 부작용 발현이 보고되지 않았으나 본격적인 대단위의 청혈단 복용환자 전원에 대한 부작용 평가를 위해 본 연구를 시행하게 되었다.

지금까지 청혈단이 투여된 656례 중 기저질환은 뇌졸중, 고혈압, 고지혈증, 기타 등의 순으로 나타났는데, 뇌졸중과 고혈압이 가장 많았던 것은 중풍환자가 한방병원을 많이 찾는 현 한국의료실정을 반영하는 것으로 보인다³⁶⁾. 임상적인 항고지혈증 작용이 규명된 까닭에 고지혈증 환자가 다음으로 많았으며 기타가 많은 이유는 진단이 불확실한 경우를 기타에 포함시킨 결과라 사료된다.

임상적으로 나타난 부작용으로는 소화장애가 가장 많았는데 (8례, 전체 부작용 발현례의 61.5%), 짧게는 복용 후 10일 후에, 길게는 103일 후에 발현되어 평균 40일 복용 후 소화장애가 나타난 것으로 관찰되었다. 청혈단내의 황금, 황련, 대황 등 고한(苦寒)한 청열지제(淸熱之劑)가 소화기능에 지장을 주었을 경우는 배제할 수 없으나 1달 이내의 복용에서는 이와 같은 현상이 나타날 가능성이 희박하고 부작용 호소자도 전체 복용자의 1.2%에 불과하므로 안전성에 별 문제는 없을 것으로 보인다.

기타 불면, 두통 등의 신경학적 증상이 각각 1례 있었으나 특별한 원인을 찾을 수 없었고 약을 바꾼 후 곧 소실된 것으로 보아 청혈단과의 관련성이 의심되었다. 흥민을 호소한 1례의 경우 청혈단과 관련 없다는 명확한 근거가 없어 부작용 발현례에 포함시켰으나 약을 바꾸어도 증상이 지속되었으며 검사상 심장질환이나 폐질환이 없었고 호소의 일관성도 없는 것으로 보아 신경성 증상이 의심되는 사례였다. 피로감을 느낀 1례 역시 청혈단 복용기간 중 새롭게 기입된 증상이었으므로 부작용 발현례에 포함되었으나 증상의 호소 자체가 막연하여 청혈단과의 직접적 인과관계를 규명하기 어려운 경우로 사료된다. 구갈(口渴)을 느낀 1례는 의무기록이 명확하지 않아 청혈단과의 관련성을 정확히 판단하기 어려웠으나 환자의 느낌을 중시한다는 견지에서 부작용 발현례에 포함시켰다.

생화학 검사상의 안전성은 투여기간에 검사가 이루어진 80례를 대상으로 평가되었는데, 약물투여 후 AST, ALT, BUN, 및 Cr이 상승한 경우는 1례도 없는 것으로 조사되었다. 다만 2례에서 높은 AST, 또는 ALT가 관찰되었으나 이들은 지방간으로 인해 처음부터 상승된 경우였던 것으로 확인되어 청혈단과의 관련성은 없는 것으로 확인되었다.

전체적으로 보았을 때, 임상적인 부작용을 호소한 경우는 13례로 전체 투여환자 656례 중 2.0%에 불과하여 기존의 약물 안전성에 대한 연구와 비교할 때³⁷⁾ 매우 낮은 수치를 보였으며 생화학 검사상 간독성 및 신독성이 발현되지 않아 청혈단의 임상적 안전성은 매우 우수하다고 보고하는 바이다.

참고문헌

- Kim YS, Jung EA, Shin JE, Chung JC, Yang HK, Kim NJ, Cho KH, Bae HS, Moon SK, Kim DH. Daio-Orengedokuto inhibits HMG-CoA reductase and pancreatic lipase. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(11):1442-5.
- 양형길, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 청혈단의 pancreatic lipase 및 혈중 지질 저하효과에 대한 실험적 연구. 대한한의학회지 투고중. 2003.
- Kim YS, Jung EA, Chang JC, Yang HK, Kim NJ, Cho CH, Bae HS, Lee KS, Kim DH. Effect of Daewhang-Hwangyeonhaedog-tang (Daio-Orange-dokuto) on hyperlipidemia. submitted in *J Ethnopharmacol.* 2001.
- 김영석, 정은아, 장종철, 양형길, 김남재, 조기호, 배형섭, 이경섭, 김동현. 대황황련해독탕의 항고지혈증 작용. *생약학회지.* 2001;32(2):145-52.
- 정기현, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭, 이경섭. 고지혈증에 있어서 청혈단이 혈청지질에 미치는 영향. *한의학회지 투고중.* 2002.
- Kimura Y, Kubo M, Tani T, Arichi S, Ohminami H, Okuda H. Studies on *Scutellariae radix*. III. Effects on lipid metabolism in serum, liver and fat cells of rats. *Chem Pharm Bull.* 1981;29(8):2308-12.
- 김은선, 박치상, 박창국. 황련해독탕과 온청음이 고혈압 및 고지혈증에 미치는 영향. *대한한의학회지.* 1999;20(1):185-96.
- Iijima OT, Takeda H, Matsumiya T. Effects of San' o-shashin-to on the antioxidative mechanism in spontaneous familial hypercholesterolaemic rabbits. *Pharmacol Res.* 2000;41(2):137-41.
- Abe I, Seki T, Noguchi H, Kashiwada Y. Galloyl esters from rhubarb are potent inhibitors of squalene epoxidase, a key enzyme in cholesterol biosynthesis. *Planta Med.* 2000;66(8):753-6.
- 이영종. 대황 전탕액 분획이 고지사료 투여 흰쥐의 혈중 지질 함량에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 2000;15(2):87-93.
- 손영종, 김운상, 김영종. 대황이 고지혈증 흰쥐의 혈중 지질 및 효소활성에 미치는 영향. *대한본초학회지.* 1999;14(1):61-8.
- 장종철, 정우상, 문상관, 조기호, 김영석, 배형섭. 청혈단의 항산화 효과에 대한 실험적 연구. *대한한의학회지 투고중.* 2003.
- Jung EJ, Jung WS, Moon SK, Cho KH, Kim YS, Bae HS. Effect of Chunghyul-dan on proliferation and apoptosis of human tumor cells. submitted at *AJCM.* 2003.
- 조기호. 고지혈증에 있어서 청혈단과 Atorvastatin의 효능과 안전성에 대한 비교연구. 2002년 경희대학교 교비지원연구 보고서. 2003.
- 김영석, 정은아, 장종철, 양형길, 김남재, 조기호, 배형섭, 이경섭, 김동현. 대황황련해독탕의 시연화탄소 유발 간장해 보고효과 및 급성독성. *생약학회지.* 2002;33(1):5-12.
- 안덕균, 원도희, 김종호. 4-vessel occlusion으로 유발한 흰쥐 전뇌허혈의 신경세포 손상에 대한 대황의 방어효과. *대한본초학회지.* 1999;14(1):111-20.
- 오명길, 송용선. 대황 추출액이 백서의 비만모형에 미치는 영향. *한방재활의학과학회지.* 1997;7(2):1010-46-64.
- Matsuda H, Tomohiro N, Hiraba K, Harima S, Ko S, Matsuo K, Yoshikawa M, Kubo M. Study on anti-Oketsu activity of rhubarb II. Anti-allergic effects of stilbene components from *Rhizoma undulati rhizoma* (dried rhizome of *Rheum undulatum* cultivated in Korea). *Biol Pharm Bull.* 2001;24(3):264-7.
- Tian J, Du H, Yang H, Liu X, Li Z. A clinical study on compound da huang (radix et Rhizoma rhei) preparations for improvement of senile persons' memory ability. *J Tradit Chin Med.* 1997;17(3):168-73.

20. 이병철, 임강현, 김영옥, 김선려, 안덕균, 박호근, 김호철. 황금의 4-VO로 유발한 흰쥐뇌허혈에 대한 신경방어효과. *대한본초학회지*. 1999;14(2):89-96.
21. 김호현. 황금의 혈관이완효과에 대한 기전. *세명대학교한의학연구소논문집*. 1998;1(1):55-70.
22. Kimura Y, Matsushita N, Yokoi-Hayashi K, Okuda H. Effects of flavonoids isolated from *Scutellariae radix* on adhesion molecule expression induced by thrombin and thrombin receptor agonist peptide in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Planta Med*. 2001;67(4):331-4.
23. Iizuka N, Hazama S, Yoshimura K, Yoshino S, Tanggoku A, Miyamoto K, Okita K, Oka M. Anticachectic effects of the natural herb *Coptidis rhizoma* and berberine on mice bearing colon 26/clone 20 adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2002;99(2):286-91.
24. Liao J, Li PP, Wu CJ. Screening new photoxensitizers from Chinese medicinal herbs and searching for herbal photodynamic killing effects on human stomach cancer cells. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 1997;17(12):726-9.
25. Higaki S, Nakamura M, Morohashi M, Hasegawa Y, Yamagishi T. Anti-lipase activity of Kampo formulations, *coptidis rhizoma* and its alkaloids against *Propionibacterium acnes*. *J Dermatol*. 1996;23(5):310-4.
26. Zhou C, Yu Z, Li R, Tian Z. The principle and technique of using Chinese drugs in the treatment of hypertension. *J Tradit Chin Med*. 2001;21(1):7-11.
27. Mori H, Fuchigami M, Inoue N, Nagai H, Koda A, Nishioka I, Meguro K. Principle of the bark of *Phellodendron amurense* to suppress the cellular immune response: effect of phellodendrine on cellular and humoral immune responses. *Planta Med*. 1995;61(1):45-9.
28. 권중훈, 신길조, 이원철. 치자추출물이 DNCB로 유도된 생쥐의 allergy성 접촉피부염에 미치는 영향. *대한한방내과학회지*. 1999;20(2):105-19.
29. Yokozawa T, Chen CP, Tanaka T. Direct scavenging of nitric oxide by traditional crude drugs. *Phyto-medicine*. 2000;6(6):453-63.
30. 송호준. 황련해독탕이 면양적혈구에 대한 면역반응에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 1985;6(1):104-11.
31. Fukutake M, Yokota S, Kawamura H, Iizuka A, Amagaya S, Fukuda K, Komatsu Y. Inhibitory effect of *Coptidis Rhizoma* and *Scutellariae Radix* on azoxymethane-induced crypt foci formation in rat colon. *Biol Pharm Bull*. 1998;21(8):814-7.
32. Kyo R, Nakahaata N, Sakakibara I, Kubo M, Ohizumi Y. Effects of *Sho-saiko-to*, *San' o-shashin-to* and *Scutellariae radix* on intracellular Ca^{++} mobilization in C6 rat glioma. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 1998;21(10):1067-71.
33. 유윤조, 이호섭. 황금, 황련, 황백 혼합물 전탕액이 자연발증 고혈압 백서의 혈압에 미치는 영향. *대한한의학회지*. 1999;20(2):141-5.
34. Sanae F, Komatsu Y, Chisaki K, Kido T, Ishige A, Hayashi H. Effects of *San' o-shashin-to* and the constituent herbal medicines on theophylline-induced increase in arterial blood pressure of rats. *Biol Pharm Bull*. 2001;24(10):1137-41.
35. 노환성, 고우경, 김운자, 박건구, 조영환, 박형섭. 고지혈증 랫트를 이용한 황금, 황련, 대황의 항고지혈 효과. *약제학회지*. 1996;26(3):215-19.
36. Kim JS, Yoon SS. Perspectives of stroke in persons living in Seoul, South Korea. A survey of 1000 subjects. *Stroke*. 1997;28(6):1165-9.
37. 고종훈, 신준환, 김한수, 탁승제, 최병일, 김동수, 권혁문, 김현승. 고콜레스테롤혈증환자에서 Atorvastatin의 유용성 및 안전성에 관한 연구. *Korean Circulation J*. 1999;29(9):928-36.
38. Michael D, James M, Evan S, Helmut S, Rebecca BA, Donald B. Comparison of one-year efficacy and safety of atorvastatin versus lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J cardiol*. 1997;79:1475-81.
39. Stefano B, Malcolm C, Michel F, John L, Gerhard M. Efficacy and safety of atorvastatin compared to pravastatin in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 1997;130:191-7.
40. Kim HS. Korean multicenter clinical trial of Simvastatin (KS-1 study final report). *Kor Circ J*. 1998;28:93-116.