

이상지혈증 치료의 새로운 지평, Rosuvastatin (Crestor®)

한국임상약학회 편집실

자료제공: 한국 아스트라제네카(주)

Introduction

현재 출시되어 있는 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제 (아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 및 심바스타틴)들(스타틴)과 마찬가지로, 로수바스타틴은 HMG-CoA 환원효소에 의해 메발론산이 콜레스테롤로 전환되는 과정을 경쟁적으로 억제함으로써 내인성 콜레스테롤 형성 과정의 율속 단계를 억제한다. 결과적으로, 간 세포 내에 저장된 콜레스테롤이 줄어들어, 혈중 저밀도 지질단백-콜레스테롤 (LDL-C) 및 중성지방 수치는 낮아지고, 고밀도 지질단백-콜레스테롤 (HDL-C)의 수치는 높아져 환자의 전반적인 지질 프로파일을 개선시켜 주는 것이다. 또한, 간 세포에 의한 선택적 흡수, 친수성 및 시토크롬 p450 (CYP) 3A4 동종 효소에 의해 대사가 되지 않는 점등의 유용한 약학적 특성을 가지고 있다. 특히, CYP 3A4로 대사 되지 않는다는 것은 약물이 CYP 3A4와 상호 작용을 일으킬 수 있는 가능성이 낮아 결과적으로 CYP 3A4로 대사 되는 약물과 스타틴의 병용이 필요한 사람들에게 대한 부작용이 낮다는 것을 의미한다.

수 건의 다양한 이상지혈증(dyslipidemia) 환자를 대상으로 한 52 주간의 대규모, 무작위, 이중 맹검, 다기관 참여 임상 시험에서, 하루 1회 로수바스타틴 10-20 mg을 복용함으로써 효과적이고 신속하게 지질 프로파일을 향상시키는 것으로 나타났다. 12주 간의 치료 후에, 고콜레스테롤혈증 환자의 전반적인 지질 프로파일 향상에 있어서, 로수바스타틴은 아토르바스타틴, 프라바스타틴 및 심바스타틴 보다 동일 용량에서 더 효과적이었다(모든 $p < 0.05$)(Intention-to-treat analyses). 또한, 로수바스타틴 10 mg으로 12 주 간의 치료 후, 다른 스타틴의 초기용량 투여 시 보다 전반적으로 더 높은 비율의 환자들이 NCEP ATP III(국립 콜레스테롤 교육 프로그램 성인 치료 패널 III)의 저밀도 지질단백질-콜레스테롤 (LDL-C) 목표치에 도달하였다.

임상 시험에서 로수바스타틴의 내약성은 전반적으로 우수하였다. 가장 흔히 보고된 치료와 관련된 부작용은 근육통, 변비, 무력증, 복통 및 구토였다; 이러한 것

들은 대부분 경미하고 일시적이었다. 로수바스타틴 10 혹은 20 mg 용량에서의 단백뇨나 미세 혈뇨의 발생 빈도는 $< 1\%$, 40 mg 용량에서는 $< 1.5\%$ 였다. 이러한 부작용들은 권장 투여량에 대해서 대부분 일시적이었고 신장 기능의 급성 혹은 진행성 악화와 연관되어 있지 않았다. 10-20 mg 용량에서, 혈중 크레아틴 인산화 효소 (CPK) 수치가 정상 상한치의 10배까지 증가(환자의 0.2%-0.4%) 했거나, 치료 관련 근병증(동일한 혈중 CPK 수치 증가가 있는 근육 통증이나 약화) 이 유발된 환자($\leq 0.1\%$)는 극소수에 불과했다.

결론적으로, 로수바스타틴의 치료는 다양한 이상지혈증 환자의 지질 프로파일을 효과적이고 신속하게 향상시킨다.(고위험군 환자들을 포함하는) 고콜레스테롤혈증 환자들에 대해서, 로수바스타틴은 아토르바스타틴, 심바스타틴, 및 프라바스타틴과 유사한 내약성을 가지고 있으면서 더 효과적이었다고, 더 많은 환자들을 NCEP ATP III 목표 LDL-C 수치에 도달시켰다. 따라서, 로수바스타틴은 지질 저하 치료가 필요한, 저위험에서 고위험 환자들까지의 관리에 있어서 가치 있는 일차 치료제로서 떠오르고 있다.

Pharmacodynamic Properties

Mechanism and Tissue Selectivity

로수바스타틴은 단일 광학이성질체 수산화 산으로서 칼슘염의 형태로 투여된다.¹⁾ 스타틴의 약물작용발생단(pharmacophore)에 안정한 극성 메탄 설포아미드기가 결합하여 지질 친화성(lipophilicity)이 상대적으로 낮다. pH 7.4에서 log D (약물이 옥탄층과 물층에 분포하는 비율) 값은 -0.33이다 (프라바스타틴과 유사하나, 다른 스타틴 제제들에 비해 낮다).¹⁾

로수바스타틴은 HMG-CoA 환원효소의 활성 부위에 대한 높은 친화성을 가지고 있다. *in vitro* 및 *in vivo* 연구에 따르면, 로수바스타틴은 다른 스타틴들보다 HMG-CoA 환원효소와 콜레스테롤 합성을 더 강하게 억제한다. *in vitro* 및 *in vivo* 연구에 의하면, 로수바스타틴은 간 세포 외의 세포들에 의해서는 거의 흡수가 되

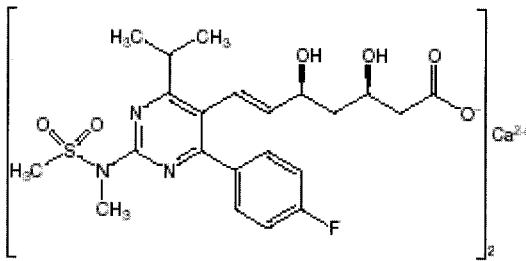


Fig. 1. Chemical structure of rosuvastatin.

지 않고, 간 세포에 의해서만 선택적으로 흡수된다.^{2,5)} 로수바스타틴은 주로 간의 유기성 음이온 수송 단백질 C(OATP-C)에 대해서 높은 친화성을 가지고 있다.

Lipid-lowering Effects

로수바스타틴에 의하여 간에서의 콜레스테롤 합성이 억제되면 간의 LDL 수용체의 발현이 증가되어, 결과적으로 혈장 중의 LDL-C의 클리어런스가 증가한다.⁶⁾ 인간 간암 세포에서의 연구 결과, 로수바스타틴 투여로 인한 LDL 수용체 mRNA의 증가량은 프라바스타틴에 의한 증가량의 약 10배였다.⁶⁾ 따라서 로수바스타틴은 간의 LDL-C 수용체 발현을 증가시킴으로써 혈중 저밀도 지질단백질-콜레스테롤(LDL-C) 제거를 증가시키고 간의 최저밀도 지질단백질의 생산을 억제함으로써 LDL 생산에 영향을 준다. 건강한 자원자들의 경우에, 10 mg의 로수바스타틴은 LDL-C (44.2%), 전 TC (31.8%), TG (22.7%), 그리고 Apo B (35.3%)를 감소시켰다.⁷⁾ 로수바스타틴은 아침이나 저녁에 투여하여도 혈중 LDL-C를 낮추는 데 동일한 효과를 보였다.

지방 저하 효과 외의 내피 세포 기능 향상, 항염증 효과, 혈관 보호 및 심장/뇌 보호 효과 및 신경 기능 향상과 같은 유의한 효과(즉, pleiotropic effects)들이 *in vitro* 및 *in vivo* 연구에서 보고되었다.^{8,9)} 이러한 다중 효과에는 내피세포 기능,¹⁰⁻¹⁷⁾ 항-염증 작용,¹⁴⁾ 심혈관계 및 항-동맥경화 효과,¹⁸⁻²¹⁾ 혈관 보호 및 뇌/심장 보호 효과,^{10,11,13,22)} 그리고 신경 기능의 향상¹⁵⁾ 등이 포함된다. 뿐만 아니라, 최근의 *in vitro* 연구에서는, 로수바스타틴 1-500 $\mu\text{mol/L}$ 으로, human proximal cell에서의 알부민 흡수가 22-45%까지 억제되었음이 밝혀진 바 있다.²³⁾

Pharmacokinetic Properties

로수바스타틴의 약동학적 특성은 투여량에 비례하며, 반복 투여 후에도 거의 축적되지 않는다. 건강한 자원자들의 경우에 40 mg의 로수바스타틴을 1회 복용 시

켰을 때, 3-5시간 후에 최대 로수바스타틴 혈중 농도인 19-25 $\mu\text{g/L}$ 에 도달한다.²⁴⁾ 로수바스타틴의 절대 생체이용률(absolute bioavailability)은 대략 20%다.²⁵⁾ 음식이 로수바스타틴의 흡수 속도를 20% 증가시키지만, 흡수율은 변하지 않는다. 정상 상태에서, 로수바스타틴 평균 분포 용적(volume of distribution)은 대략 134 L다. 로수바스타틴은 혈중 단백질(88%)에 가역적으로 결합한다.

로수바스타틴은 CYP 2C9를 통해서 주로 대사가 되나, 이는 매우 제한적이다(방사선 표지 약물의 대략 10%가 뇨에서 대사체로 발견된다). N-데스메틸 로수바스타틴이 주요 대사체다. 로수바스타틴은 주로 담즙으로 분비되어서, 방사선 표지 로수바스타틴의 일회 복용량의 90%가 대변에서 발견된다(원래 화합물의 92%). 40 mg의 로수바스타틴 단회 투여 후의 로수바스타틴의 혈중 제거 반감기는 18-24시간이다.

로수바스타틴의 약물동태학적 측면에서 환자의 연령이나 성별, 투여 시간, 또는 경증-중등증의 신장 기능 부전의 차이에 의한 임상적으로 유의한 변화는 없었다. 그러나, 중증의 신장 손상이 있는 환자의 경우에는 로수바스타틴의 혈중 농도가 증가하였다. 경증-중등증의 간 기능 손상 환자의 경우에, 로수바스타틴 최대 혈중 농도와 혈중 농도시간 곡선하면적(AUC)이 증가하였다.

로수바스타틴의 약물 동태학 측면에서, 로수바스타틴과 케토코나졸, 에리스로마이신, 이트라코나졸 (CYP 3A4 억제제), 페노피브린산, (CYP 2C9와 CYP 2C19에 의해서 대사되는) 플루코나졸, 또는 디곡신을 함께 투여하였을 때에도 임상적으로 의미 있는 영향은 없었다.²⁶⁾ 로수바스타틴과 와파린을 병용 시, INR이 증가되었다. 로수바스타틴을 사이클로스포린 혹은 젬피브로

Table 1. Mean pharmacokinetic parameters of rosuvastatin. Healthy volunteers (young [aged 18-33 years] and elderly [aged >65 years]; male and female) received a single oral dose of rosuvastatin 40 mg. Where reported, CI values are based on least square means

Parameter	Young (n = 16)	Elderly (n = 16)	Male (n = 16)	Female (n = 16)
Cmax ($\mu\text{g/L}$)	24.7 ^a	19.9	19.3 ^b	25.3
AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{h/L}$)	234 ^c	204 ^d	202 ^c	238
Tmax (h) ^f	3	4	5	3
t1/2 ^g	17.5 ^c	24.4 ^d	19.2 ^d	23.6 ^c

^a90% CI 0.83-1.51 for young vs elderly volunteers

^b90% CI 0.61-1.11 for male vs female volunteers.

^cn = 11. 90% CI 0.86-1.30 for young vs elderly volunteers.

^dn = 13.

^e90% CI 0.74-1.12 for male vs female volunteers.

^f중간값.

질과 병용 시, 로수바스타틴의 전신 노출이 유의적으로 증가하였다. 로수바스타틴 투여 후 2 시간 후에 제산제를 투여하면, 혈중 로수바스타틴의 임상적으로 의미있는 감소를 피할 수 있었다. 피임약(에티닐 에스트라디올 및 노르게스트렐)을 로수바스타틴과 병용 시, 에티닐 에스트라디올과 노르게스트렐의 혈중 농도가 26%와 34%씩 증가한다.²⁷⁾

Therapeutic Efficacy

수 건의 52 주간의 대규모, 무작위, 이중 맹검, 다기관 임상 시험에서 5-40 mg의 로수바스타틴의 하루 1회 복용은 다양한 이상지혈증 환자의 지질 프로파일을 신속하고 효과적으로 향상시켰다.

고지혈증 환자들에 대한 6-12 주간의 임상 연구들의 일차 종료점에 대한 intention-to-treat 분석 결과에 의하면, 로수바스타틴 (5, 10 mg) 투여 환자들은 아토르바스타틴 10 mg, 프라바스타틴 20 mg 또는 심바스타

틴 20 mg을 투여한 환자들보다 현저하게 총 콜레스테롤 수치와 혈중 LDL-C가 향상되었다(모든 P<0.05). 고밀도 지방단백질-콜레스테롤(LDL-C)의 증가와 혈중 Apo B, 중성지방 및 비HDL-C 수치의 감소를 포함하는, 지질 프로파일들도 로수바스타틴 투여군에서 다른 스타틴들 투여군에서 보다 동일하거나 더 크게 향상되었다.

개별 임상 시험이나 통합 분석에서 평가된 것과 같이, 로수바스타틴의 복용으로 다른 스타틴들에 비해 즉종형성성 지질 대 비즉종형성성 지질 비율이 더 크게 향상되었다.(즉, LDL-C:HDL-C, non-HDL-C:HDL-C, Apo B:Apo A1 비율). 주목할 점은 로수바스타틴 치료가 환자의 연령, 성별, 폐경기, 그리고 대사성 증후군이 있는 혹은 없는 제 2형 당뇨병, 고혈압, 동맥경화 및 비만과 관계없이 효과적으로 나타났다는 것이다.

통합 분석 결과, 로수바스타틴 10 mg으로 12 주간 치료 후, 다른 스타틴에 비하여 전반적으로 더 높은

Table 2. Lipid-lowering effects of oral rosuvastatin (ROS) versus other oral statins in patients with mild to moderate hypercholesterolemia. Summary of 6- and 12-week, randomized, double-blind, multicenter trials. Prior to randomization, patients underwent a 6-week run-in period during which they followed the national Cholesterol Education Program (NCEP) step 1 diet; the diet was maintained throughout the study period. Patients were eligible for pharmacologic management of lipids according to US NCEP ATP II or III guidelines. All analyses were based on the intent-to-treat population

Reference	Regimen (mg od)	N	치료 종료점에서 평균 혈중 농도의 변화 (%) [mg/dL]				NCEP ATP III LDL-C 목표치에 도달한 환자 ^a (%)
			총 콜레스테롤	LDL-C	HDL-C	TG	
Brown et al. ²⁸⁾	ROS 5	121	↓ 28.0 ^{†††**} [276]	↓ 39.1 ^{†††*} [187]	↑ 8.2 [51]	↓ 17.6* [193]	77.7
	ROS 10	115	↓ 33.4 ^{†††***} [273]	↓ 47.4 ^{†††***} [187]	↑ 11.9 [†] [50]	↓ 21.5 ^{††***} [180]	87.7
	PRA 20	116	↓ 18.5 [274]	↓ 26.5 [189]	↑ 8.3 [50]	↓ 11.4 [178]	50.9
	SIM 20	120	↓ 23.8 [274]	↓ 34.6 [188]	↑ 8.8 [51]	↓ 10.2 [176]	63.3
Davidson et al. ²⁹⁾	ROS 5	128	↓ 28 [†] [278]	↓ 40 ^{‡‡} [188]	↑ 13 ^{‡‡} [52]	↓ 17 [186]	84
	ROS 10	129	↓ 30 ^{†††} [272]	↓ 43 ^{†††} [185]	↑ 12 [‡] [50]	↓ 19 [189]	82
	ATO 10	127	↓ 25 [272]	↓ 35 [186]	↑ 8 [50]	↓ 19 [183]	72
	PL	132	0 [273]	0 [187]	↑ 4 [49]	↓ 1 [187]	12
Olsson et al. ³⁰⁾	ROS 5	135	↓ 32 [‡] [274]	↓ 46 ^{‡‡‡} [188]	↑ 6 [55]	↓ 15 [156]	84
	ROS 10	132	↓ 35 ^{†††} [271]	↓ 50 ^{‡‡‡} [186]	↑ 8 [56]	↓ 19 [147]	89
	ATO 10	139	↓ 28 [274]	↓ 39 [188]	↑ 6 [54]	↓ 16 [161]	71
Paoletti et al. ³¹⁾	ROS 5	119	↓ 30 ^{†††***} [274]	↓ 42 [190] ^{†††***}	↑ 6 [51]	↓ 12 [168]	64
	ROS 10	111	↓ 34 ^{†††***} [271]	↓ 49 [186] ^{†††***}	↑ 7 [53]	↓ 18 [160]	84
	PRA 20	136	↓ 20 [275]	↓ 28 [189]	↑ 4 [54]	↓ 13 [161]	48
	SIM 20	129	↓ 26 [274]	↓ 37 [188]	↑ 4 [55]	↓ 14 [156]	64

a All pts; LDL-C goals for low, medium and high risk are <160, <130 and 100 mg/dL, respectively
 b The 80 mg/day dosage (not recommended in the US) is tabulated as an analysis of covariance included this dosage.
 c Statistical difference between groups across dosage range
 ATO = atorvastatin; ATP = Adult Treatment Panel; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; n = number of evaluated pts; od = once daily; PL = placebo; PRA = pravastatin; pts = patients; SIM = simvastatin; TG = triglycerides; ↑ and ↓ indicates increase and decrease; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.005 vs SIM; †p<0.05, ‡p<0.01, ‡‡p<0.001 vs ATO; †p < 0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 vs PRA.

비율의 환자들이 NCEP ATP III(국립 콜레스테롤 교육 프로그램 성인 치료 패널 III) LDL-C 목표에 도달하였는데, 로수바스타틴 투여군 중 80%가 목표치에 도달하였다(모든 $p < 0.001$). 심바스타틴 20 mg 또는 프라바스타틴 20 mg보다 10 mg의 로수바스타틴이 훨씬 더 효과적이었다(모든 $p < 0.05$): LDL-C 목표 < 100 mg/dL 환자들의 63%, 22%, 및 5%; LDL-C 목표 < 130 mg/dL에 대해서는 89%, 74% 및 40%; 그리고 LDL-C 목표 < 160 mg/dL에 대해서는 각각 환자들의 99%, 90% 및 88%가 목표에 도달하였다. 비록 < 130 mg/dL가 목표인 환자들(88% 대 80%)이나 < 160 mg/dL가 목표인 환자들(96% 대 91%)에 대해서는 통계학적으로 반응 비율에 차이가 없었지만, < 100 mg/dL가 목표인 경우에는 10 mg의 아토르바스타틴 복용 환자들에 비해서, 10 mg의 로수바스타틴을 복용한 환자들(19% 대 60%; $p < 0.05$). STELLAR 로수바스타틴 투여량에 따라 비교된 지방 수치 증가에 대한 스타틴 치료) 임상 시험의 결과, 이러한 통합 분석의 자료가 확인되었다.

16 주간의 MERCURY I (로수바스타틴 치료에 의한 콜레스테롤의 감소 효과 측정) 임상 시험에서, 이전의 스타틴 치료에서 10 mg의 로수바스타틴으로 전환한 환자들이 10 mg의 아토르바스타틴(46.2% 대 38.5% 감소), 20 mg의 심바스타틴 (45.6% 대 37.4%) 또는 40 mg의 프라바스타틴 (46.6% 대 32.4%)을 지속적으로 복용한 환자들보다 혈중 LDL-C의 더 큰 감소를 보여주었다(모든 $p < 0.0001$).³² 로수바스타틴으로의 전환 후에 관찰된 지방 관련 지수들의 호전은 일반적으로 LDL-C:HDL-C, non-HDL-C:HDL-C, 및 Apo B:Apo A1의 지방 비율의 감소의 더 큰 감소로 나타났다(모든 $p < 0.0001$). 덧붙여서, 기존 치료를 계속 받은 환자들보다 8주 시점에서 10 mg의 로수바스타틴으로 전환한 환자들에서 훨씬 더 많은 환자들이 NCEP ATP III LDL-C 목표에 도달하였다.³²

이상지혈증이 있는 2 종 당뇨병 환자들과 같은 치료가 힘든 환자 집단의 경우에, 로수바스타틴과 페노피브린산의 복합 치료가 로수바스타틴 단독 치료에 비해서 혈중 중성지방 수치를 더 잘 감소시켰다. 그러나, 40 mg의 로수바스타틴과 1 g/일의 니아신 서방형(ER)의 복합 치료는 동맥 경화성 지방 변수의 감소라는 측면에서 프레드릭슨 IIIb 종 혹은 IV 종 고지혈증 환자들에 대한 로수바스타틴 단독 치료의 동등한 투여량에서 달성된 것보다 더 좋은 효과를 나타내지는 않았지만, 평균 혈중 HDL-C 수치는 40 mg의 로수바스타틴 단독 치료에서 보다 10 mg의 로수바스타틴과 2 g/일의 니아신 ER을 이용한 치료에서 훨씬 더 많이 증가하였

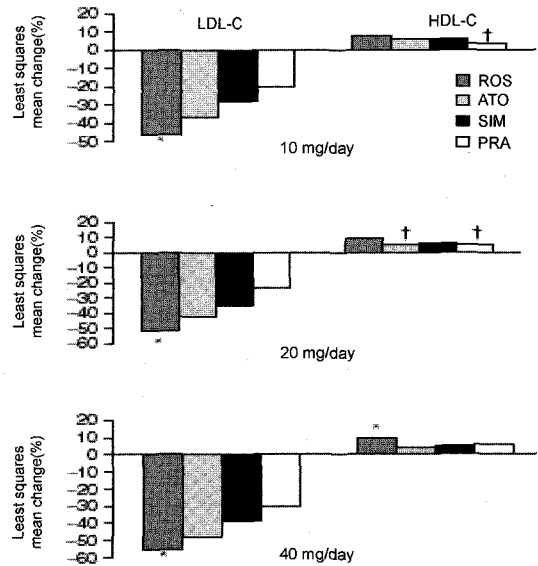


Fig. 2. Lipid-lowering efficacy of oral rosuvastatin (ROS) versus other oral statins. Comparison of reduction from baseline in low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and increase in high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) with ROS versus milligram equivalent dosages of other statins in a 6-week, randomized, nonblind, multicenter trial (STELLAR trial) in 2431 patient (=160/group) with hypercholesterolemia. No data reported for ROS 80 mg/day or other statins at this dosage as this dosage of ROS is not recommended. At baseline, participants had plasma LDL-C levels of 187-194 mg/dL and plasma HDL-C levels of 49-51 mg/dL. ATO= atorvastatin; PRA=pravastatin; SIM=simvastatin; * $p < 0.002$ vs all other statins at equivalent dosages; † $p < 0.002$ vs ROS at equivalent dosage.

다 (11% 대 24%; $p < 0.001$).³³

Tolerability

임상연구들의 통합 분석자료 및 임상 시험의 확장 기 자료에 의하면, 1년까지의 임상 시험에서 로수바스타틴의 내약성은 전반적으로 우수하였다. 가장 흔히 보고된 치료와 관련된 부작용은 근육통, 변비, 무력증, 복통 및 구토였다. 이러한 부작용들은 대부분 경미하고 일시적이었다. 10,275 명의 로수바스타틴 복용 환자들 중 3.7%가 약물과 관련된 부작용으로 치료를 중단하였다. 임상연구 중 로수바스타틴으로 인한 사망은 발생한 바 없다.^{34,35)}

로수바스타틴 10 혹은 20 mg 용량에서의 단백뇨나 미세 혈뇨의 발생 빈도는 $< 1\%$, 40 mg 용량에서는 $< 1.5\%$ 였다.; 이러한 부작용들은 권장 투여량에 대해서 대부분 일시적이었고 세뇨관에서 기인한 것으로, 신

장 기능의 급성 혹은 진행성 악화와 연관되어 있지 않았다. 일반적으로 96 주까지의 10-40 mg의 로수바스타틴 치료에서, 평균 혈중 크레아티닌 수치가 기준 값에서 변화하거나 감소하지는 않았다.

10-20 mg 용량에서, 혈중 크레아틴 인산화 효소 (CPK) 수치가 정상 상한치의 10배까지 증가(환자의 0.2%-0.4%) 했거나, 치료 관련 근병증(동일한 혈중 CPK 수치 증가가 있는 근육 통증이나 약화) 이 유발된 환자(≤0.1%)는 극소수에 불과했다. 이러한 빈도는 다른 스타틴들에서 보고된 것과 유사하였다.

전반적으로, 대조임상 연구(부작용의 성질과 발생 빈도 보고는 없음)에서 10-40 mg의 로수바스타틴은 10-80 mg의 아토르바스타틴, 10-80 mg의 심바스타틴 또는 10-40 mg의 프라바스타틴과 유사한 내약성을 보였는데, 환자들의 2.9%, 3.2%, 2.5% 및 2.5%가 각각 치료와 관련된 부작용 때문에 치료를 중단하였다. 10 또는 20 mg의 로수바스타틴과 같이, 10-80 mg의 아토르바스타틴, 10-80 mg의 심바스타틴 또는 10-40 mg의 프라바스타틴을 복용한 환자들이 마지막으로 내원했을 때, 1% 미만의 환자들에서 단백뇨에 대한 dipstick 검사가 양성으로 나타났는데, 수치적으로는 40 mg의 로수바스타틴 복용 환자들에서 더 높은 발생 비율을 보였다 (<1.5%).

복합 이상지혈증 환자에 대하여 로수바스타틴(40 mg/day)은 니아신 ER (2 g/일) 단독치료 만큼 내약성이 우수하였으며, 치료와 관련된 부작용은 로수바스타틴 투여군에서 더 낮게 보고되었다(28.3%(46명) vs. 59.7(72명)). 로수바스타틴과 니아신 ER 단독 치료에서의 가장 흔히 보고된 부작용은 홍조(0% vs. 43.1%), 가려움

(0% vs. 13.9 %), 발진 (0% vs. 6.9%), 감각이상 (0% vs. 2.8%), 그리고 근육통 (6.5% vs. 1.4%) 이었다. 로수바스타틴(5 또는 10 mg)과 페노피브린산(201 mg)을 병용한 24 주간의 연구에서도 동일한 용량의 개별 약물 치료에서와 유사한 내약성을 보였다. 52 주간의 무작위, 이중 맹검, 다기관 임상 시험의 로수바스타틴 치료군에서 3% 이상 발생한, 치료와 관련된 부작용을 그림 3에 표시하였다.^{28,30)}

Dosage/Administration

로수바스타틴은 원발성 고콜레스테롤증 환자 (이형 집합 가족성 및 비가족성) 및 복합형 고지혈증(프레드릭슨 제 IIa형 및 IIb형)환자의 치료에 식이요법의 보조약물로 사용된다. 권장되는 투여 용량은 1일 1회 10-20 mg이다. 약물은 음식과 상관없이 복용될 수 있는데, 환자의 반응, LDL-C 목표, 다른 동반이환 상태의 존재, 병용약물에 따라 투여량이 조절된다. 로수바스타틴은 또한 동종 집합 가족력 고콜레스테롤증 환자들에 대해서는 LDL LDL 성분채집술(분리비출법)과 같은 다른 지방 저하 치료법의 보조약물로 사용하도록 허가되어 있다.

로수바스타틴은 근질환에 대한 선행 요인이 있는 환자들에게는 주의해서 처방 되어야 한다. 치료를 개시하기 전과 치료 과정 중 주요 시점에서 간 기능 검사 시행해야 한다. 로수바스타틴은 과민증 기원력자, 불명의 지속적인 혈장 트랜스아미네이즈 상승이나 정상 상한치의 3배를 초과하는 혈장 트랜스아미네이즈 상승을 포함하는 활동성 간질환이 있는 경우 및 임부, 수유부

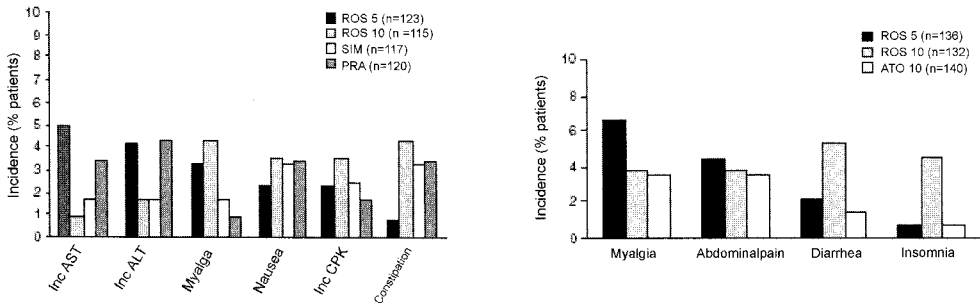


Fig. 3. Comparative tolerability profile of oral rosuvastatin (ROS). Adverse events that were possibly or probably drug-related occurring with an incidence of at least 3% with either rosuvastatin dosage in two 52-week randomized, double-blind, multicenter trials. Patients received ROS 5 or 10 mg/day, atorvastatin 10 mg/day(ATO), pravastatin 20 mg/day(PRA), or simvastatin 20 mg/day(SIM) for the first 12-weeks (fixed-dose phase), then entered a 40-week extension phase during which the drug dosage could be sequentially doubled (up to a maximum of 80 mg/day, with the exception of pravastatin up to a maximum of 40 mg/day) at the investigator's discretion at weeks 12, 20, 28, 36, and 44 if patients failed to achieve their National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel II low-density lipoprotein-cholesterol target. ALT=serum alanine aminotransferase; AST=serum aspartate aminotransferase; CPK= serum creatine phosphokinase; Inc=increase.

에 대해서는 금기로 되어 있다.

References

- McTaggart F, Buckett L, Davidson R, et al. Preclinical and clinical pharmacology of rosuvastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor. *Am J Cardiol* 2001; 87: 28B-32B.
- Buckett L, Ballard P, Davidson R, et al. Selectivity of ZD4522 for inhibition of cholesterol synthesis in hepatic versus non-hepatic cells [abstract no. MoP29: W6]. *Atherosclerosis* 2000; 151 Suppl.: 41.
- Nezasa K, Higaki K, Matsumura T, et al. Liver-specific distribution of rosuvastatin in rats: comparison with pravastatin and simvastatin. *Drug Metab Dispos* 2002; 30: 1158-63.
- Chapman MJ, McTaggart F. Optimizing the pharmacology of statins: characteristics of rosuvastatin. *Atheroscler Suppl* 2002; 2: 33-6; discussion 36-7.
- Brown CDA, Windass A, Bleasby K, et al. Rosuvastatin is a high affinity substrate of hepatic organic anion transporter OATP-C [abstract no. 166]. *Atheroscler Suppl* 2001; 2: 88.
- Watanabe M, Koike H, Ishiba T, et al. Synthesis and biological activity of methanesulfonamide pyrimidine- and N-methanesulfonyl pyrrole-substituted 3,5-dihydroxy-6-heptenoates, a novel series of HMG-CoA reductase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 1997; 5: 437-44.
- Martin PD, Mitchell PD, Schneck DW. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 472-7.
- LaRosa JC. Pleiotropic effects of statins and their clinical significance. *Am J Cardiol* 2001; 88: 291-3.
- Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, et al. Statin effects beyond lipid lowering - are they clinically relevant? *Eur Heart J* 2003; 24: 225-48.
- Laufs U, Nickenig G, Bohm M, et al. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, up-regulates endothelial nitric oxide synthase and protects from stroke in mice [abstract no. 2604]. *Eur Heart J* 2002; 23 Suppl.: 499.
- Laufs U, Bohm M, Gertz K, et al. The hydrophilic HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin regulates endothelial NO synthase and ischaemic stroke in vivo [abstract no. 1370]. *Circulation* 2002; 106 (19 Suppl.): II272.
- Hermann M, Ruschitzka F, Camici G, et al. Rosuvastatin improves endothelial dysfunction in a rat model of normocholesterolemic mineralocorticoid hyperrepresented tension. *Hypertension* 2002; 40: 439-40.
- Jones SP, Gibson MF, Rimmer III DM, et al. Direct vascular and cardioprotective effects of rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1172-8.
- Stalker TJ, Lefer AM, Scalia R. A new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, exerts anti-inflammatory effects on the microvascular endothelium: the role of mevalonic acid. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 406-12.
- Nangle MR, Cotter MA, Cameron NE. Effects of rosuvastatin on nitric oxide-dependent function in aorta and corpus cavernosum of diabetic mice: relationship to cholesterol biosynthesis pathway inhibition and lipid lowering. *Diabetes* 2003; 52: 2396-402.
- Calhoun D, Dai S, Oparil C, et al. Rosuvastatin-induced modulation of NO-dependent superoxide formation [abstract no. 4P-1039]. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 303.
- Pelat M, Dessy C, Massion P, et al. Altered blood pressure and heart rate rosuvastatin variability in hypercholesterolemic apoE-/- mice is corrected by rosuvastatin hypercholesterolemia independently of its plasma lipid lowering activity [abstract no. 4P-1061]. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 308.
- Werner N, Priller J, Laufs U, et al. Bone marrow-derived progenitor cells modulate vascular reendothelialization and neointimal formation: effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1567-72.
- Kleemann R, Princen HM, Emeis JJ, et al. Rosuvastatin reduces atherosclerosis development beyond and independent of its plasma cholesterol-lowering effect rosuvastatin APOE*3-Leiden transgenic mice: evidence for antiinflammatory effects of rosuvastatin. *Circulation* 2003; 108: 1368-74.
- Susic D, Varagic J, Ahn J, et al. Beneficial pleiotropic vascular effects of rosuvastatin in two hypertensive models. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1091-7.
- Bellosta S, Monetti M, Canavesi M, et al. Rosuvastatin displays anti-atherothrombotic properties in apo-E deficient mice [abstract no. 4P-1081]. *Atheroscler Suppl* 2003; 4: 312.
- Ikeda Y, Young LH, Lefer AM. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, protects ischemic reperfused myocardium in normocholesterolemic rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 41: 649-56.
- Verhulst A, D'Haese PC, De Broe ME. Statins inhibit endocytosis in human proximal tubules [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 Suppl.: 376A.
- Warwick MJ, Dane AL, Raza A, et al. Pharmacokinetic and safety profile for the new HMG-CoA reductase inhibitor ZD4522 (single and multiple doses) [abstract no. 397]. *Can J Cardiol* 2000; 16 (Suppl. F): 196.
- Martin PD, Dane AL, Nwose OM, et al. No effect of age or gender on the pharmacokinetics of rosuvastatin: a new HMG-CoA reductase inhibitor. *J Clin Pharmacol* 2002; 42: 1116-21.
- Martin PD, Dane AL, Schneck DW, et al. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther* 2003; 25: 459-71.

27. AstraZeneca. Crestor (rosuvastatin calcium): US prescribing information. Wil-mington (DE): Astra Zeneca Pharmaceuticals LP, 2003.
28. Brown WV, Bays HE, Hassman DR, et al. Efficacy and safety of rosuvastatin compared with pravastatin and simvastatin in patients with hypercholesteryolemia: a randomized, double-blind, 52-week trial. *Am Heart J* 2002; 144: 1036-43.
29. Davidson M, Ma P, Stein EA, et al. Comparison of effects on low-density lipoprotein cholesterol and high-density lipoprotein cholesterol with rosuvastatin versus atorvastatin in patients with type IIa or IIb hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 89: 268-75.
30. Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. Rosuvastatin Investigators Group. *Am Heart J* 2002; 144: 1044-51.
31. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, et al. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study. *J Cardiovasc Risk* 2001; 8: 383-90.
32. Schuster H. I Study Group on behalf of the MERCURY, Effects of switching to rosuvastatin from atorvastatin or other statins on achievement of international low-density lipoprotein cholesterol goals: MERCURY I trial. *J Am Coll Cardiol* 2003 Mar 19; 41 Suppl. A: 227-8. Plus poster presented at 52nd Annual Scientific Session of the American College of Cardiology; 2003 Mar 30-Apr 2, Chicago
33. Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ, et al. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1304-10.
34. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003; 92 Suppl.: 23-29K.
35. Shepherd J, Kastelein J, Harris S, et al. Summary of the benefit-risk profile of rosuvastatin 10-40mg from an international clinical trial programme [abstract no. P14]. *Circulation* [online]. Available from URL: <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/107/19/e131>[Accessed 2003 May 20].