고지혈증환자에서 Acipimox와 Fenofibrate의 효능 비교

숙명여자대학교 임상약학대학원¹, 서울아산병원 약제팀²

김승미¹, 조영환², 오정미¹

=Abstract=

Comparison of Efficacy between Acipimox and Fenofibrate in Patients with Hyperlipidemia

Seung Mi Kim¹, Young Hwan Cho², Jung Mi Oh¹

Graduate School of Clinical Pharmacy Sookmyung Women's University¹
Department of Pharmacy, Asan Medical Center²

Introduction : Hyperlipidemia is closely related to the generation of coronary heart disease (CHD). The objective of this study was to compare the efficacy of acipimox and fenofibrate for the treatment of hyperlipidemia.

Methods : The study performed a retrospective comparison of acipimox (250 mg TID) and fenofibrate (200 mg/day) by comparing the means of changes in total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C levels, and TC/HDL-C ratio at 3, 6, and 9 months of the treatments.

Results : A total of 103 patients (41 in acipimox group and 62 in fenofibrate group) were evaluated. Acipimox- and fenofibrate-treated group were comparable with respect to patient demographic characteristics. After treatments both acipimox and fenofibrate produced a significant reduction in total cholesterol(9.7% with acipimox; 11.3% with fenofibrate), triglyceride levels (52.6% with acipimox, $p<0.001$; 54.3% with fenofibrate, $p<0.001$) and TC/HDL-C ratio(15.2% with acipimox; 18.0% with fenofibrate) from baseline. HDL-C levels after treatments increased by 8.4% and 9.3% with acipimox and fenofibrate, respectively. Both drugs did not produce a significant reduction in LDL-C levels (4.4% with acipimox; 2.0% with fenofibrate) after treatments. The mean changes of total cholesterol, triglyceride, LDL-C, HDL-C levels and TC/HDL-C ratio were not significantly different between the two drugs.

Conclusion : Both acipimox- and fenofibrate- treated groups experienced significant changes in total cholesterol, triglyceride, HDL-C, and TC/HDL-C ratio from the baseline after treatments.

KEY WORDS : Hyperlipidemia, Acipimox, Fenofibrate.

교신저자 : 오정미

소 속 : 숙명여자대학교 임상약학대학원

주 소 : 서울시 용산구 청파동 2가 53-12, 140-742

전 화 : (02) 710-9560 Fax : (02) 711-7367 E-mail : jmoh@sdic.sookmyung.ac.kr

고지혈증의 치료는 미국 National Cholesterol Education Program(NCEP)의 Adult Treatment Panel(ATP III) 지침서¹⁾를 바탕으로 이루어지고 있으며, 이 지침서에서는 20세 이상 성인에서의 지질에 대한 평가와 진단 및 치료에 대한 지단백 농도의 기준을 제시하고 있다. 2001년 5월에 기존의 치료지침을 수정, 보완한 ATP-III 치료지침이 발표되었는데, 이 새 치료지침에서는 관상심장질환(coronary heart disease, 이하 CHD)의 높은 위험인자를 가진 환자의 규명과 그 위험정도에 따른 치료 결정의 정확성을 강조하였으며, CHD 위험률이 높을수록 low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) 치료목표치를 낮추는 좀 더 제한적인 치료지침을 제시하였다. 또한 CHD 질환을 직접 경험하지 않은 환자라 할지라도 동맥경화성 혈관질환(말초혈관질환, 색전증, 허혈성 뇌졸중 등)이나 당뇨병환자의 경우 CHD 환자와 동일한 범주에 포함하여 강화된 치료를 실시해야 한다고 권장하고 있다¹⁾. 특히 type 2 당뇨병환자의 경우는 대부분 발병 10년 이내 환자 20% 이상에서 CHD를 경험하게 되고 대부분의 환자가 이러한 심혈관 질환으로 인해 사망에까지 이르는 것에 근거를 두고 있다^{1,2,3)}.

현재 고지혈증 치료에 사용되어지는 주요약제로는 bile acid sequestrants, fibric acid derivatives, HMG CoA reductase inhibitor, nicotinic acid, probucol 등이 있는데, 이 약물들은 각각 약물별 다른 작용기전으로 지질 대사경로에 작용해 약효를 나타내며 이러한 작용기전의 차이를 이용해 현재 단일 또는 병용요법으로 널리 사용되고 있다⁴⁻⁷⁾. Acipimox와 micronized fenofibrate는 혈중 중성지방 농도를 낮추고 HDL-C 농도를 증가시키는 약물로 당뇨병 환자에 있어서의 고중성지방혈증 치료에 효과적인 것으로 보고된 약물이다⁷⁻¹⁴⁾.

Acipimox(5-methylpyrazine carboxylic acid 4-oxide)는 니코틴산 유도체로, 작용기전은 지방분해를 조절하는 효소체계에 관여하는 것으로 알려

져 있다¹⁵⁻²¹⁾. Acipimox는 중성지방의 전구체로 작용하는 혈중 유리지방산을 낮추는 지방분해(lipolysis)를 기존의 니코틴산보다 약 20배 정도 더 강력하게 작용하는 것으로 알려져 있는데, 이는 acipimox가 니코틴산과는 달리 체내에서 거의 대사되지 않은 채로 뇨로 배설되어서 체내 지방분해 작용시간을 연장시킬 뿐 아니라 약효도 증대되어지기 때문으로 보인다¹⁷⁻¹⁸⁾. 또한 니코틴산은 체내 유리지방산 방출을 약 90분 정도 억제시킨 후 다시 재방출(rebound) 되는 반면, acipimox는 유의성 있는 재방출없이 유리지방산 생성을 5시간 이상 억제시키는 것으로 발표되었다^{16,21)}. 기존의 니코틴산 복용 시 위장관 장애 및 안면홍조가 환자 약 50%에서 나타나며 이로 인해 투약을 중단하는 경우가 흔한데 반해, acipimox의 복용시에는 이러한 부작용 발현이 절반가량 줄어들어 복용순응도를 향상시킬 수 있는 약물이다²¹⁻²³⁾. Acipimox는 type II, III, IV, V 이상지혈증치료에 단일 또는 다른 계열의 항고지혈증 약물과의 병용사용 시 효과적인 것으로 알려져 있다²¹⁻²⁴⁾.

Fenofibrate는 3세대 피브린산 유도체로, 1998년에 FDA로부터 고중성지방을 나타내는 type IV와 type V 고지혈증 환자 치료를 위한 식이요법 보조제로 승인되었다^{25,26)}. Fenofibrate는 지단백 지방분해효소(lipoprotein lipase)의 활성도를 증가시켜 VLDL-중성지방의 이화작용을 촉진시키고, 간에서의 지방산 산화를 촉진하고 VLDL 생성을 억제하여 혈중 중성지방 농도를 감소시킨다²⁷⁻³⁶⁾. 또한 fenofibrate는 혈중 HDL 농도를 증가시키므로 총 콜레스테롤과 LDL-C 수치가 상승된 고콜레스테롤증과 콜레스테롤과 중성지방이 모두 증가된 복합성 고지혈증(combined hyperlipidemia), type II 당뇨병환자에서 나타나는 고중성지방혈증에 유용하게 사용될 수 있다³⁷⁻⁴¹⁾.

고중성지방을 포함한 이상지혈증 치료효과에 대한 acipimox와 fenofibrate의 임상연구는 매우 미

비하므로 본 연구에서는 acipimox와 fenofibrate를 복용하는 고지혈증환자를 대상으로 혈중지질(총 콜레스테롤, 고밀도 지단백 콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백 콜레스테롤) 수치 변화를 분석하여 두 약물의 효과 및 안전성을 비교, 평가하고자 하였다. 본 연구의 결과는 당뇨병성 이상지혈증 환자에게 있어서 보다 효과적인 지질저하제 선택과 사용방안을 결정할 수 있는 기본자료가 될 수 있다.

연구방법

본 연구는 U의과대학병원에서 1999년 6월부터 2000년 9월 사이 acipimox 250 mg을 1일 3회 또는 fenofibrate 200 mg을 1일 1회 복용하기 시작한 환자를 대상으로 후향적(retrospective) 방법으로 연구하였다. 본 연구의 포함기준으로는 acipimox 또는 fenofibrate를 복용하고 있는 이상지혈증 환자로서 30세 이상, 75세 미만의 환자, 9개월 이상 각 연구약물을 복용하고 모니터링이 실시된 환자, 혈당이 일정하게 조절되는 환자($HbA1c \leq 10\%$)와 공복 시 혈청 중성지방 농도가 200-2000 mg/dL인 환자로 하였다. 경구용 혈당강하제의 변화와 인슐린 요구량의 변화가 없었던 환자는 본 연구에 포함시켰다.

연구의 제외기준으로는 연구대상 약물 투여 전 1개월 이내 다른 항고지혈증 약물을 복용한 환자, acipimox나 fenofibrate 이외 다른 항고지혈증 약물을 동시에 복용한 환자, 지질대사에 영향을 주는 약물(estrogen replacement therapy, diuretics, β -adrenaline blockers)을 불규칙하게 복용한 환자와 투약기록을 통해 복약순응도가 의심되는 환자로 하였다. 또한 경구용 혈당강하제의 변화와 인슐린 요구량의 변화가 있었던 환자는 본 연구에 제외되었다.

본 연구에서는 acipimox 250 mg을 1일 3회 복용한 환자군과 fenofibrate 200 mg을 1일 1회 복용

한 환자군에서의 지질 저하효과를 비교, 평가하였다. 병원 내 환자 전산시스템과 환자 의무기록지를 통해 1999년 6월부터 2000년 9월 사이 U대학병원에서 acipimox 또는 fenofibrate를 투약하기 시작한 이상지혈증 환자를 대상으로 후향적 방법으로 자료를 수집하여 평가하였다.

전산시스템 및 의무기록지를 참고하여 환자의 이름, 성별, 연령, 체중 및 신장, 약물사용기간, 당뇨병 존재 여부 및 당뇨병병증 유무, 혈당과 혈중 지질 농도에 영향을 주는 병용약물에 관한 자료를 수집하였다. 지질농도로 총 콜레스테롤(total cholesterol, 이하 TC), 중성지방(triglyceride, 이하 TG), 고밀도 지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein cholesterol, 이하 HDL-C)와 공복 시의 혈당(fasting blood glucose, 이하 FBG)과 식후 2시간의 혈당(postprandial glucose, 이하 Pp2hr), 당화혈색소(glycosylated hemoglobin, 이하 HbA1c), aspartate transaminase(이하 AST), alanine transaminase(이하 ALT)와 creatine kinase(이하 CK-MB)의 혈중농도는 대상약물 투여 전, 투여 후 3, 6, 9개월째의 혈중농도를 수집하였다.

1. 평가방법

혈액 내 지질(총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 지단백, 저밀도 지단백)의 혈중농도와 공복 시와 식후 2시간의 혈당, 당화혈색소의 평균농도를 acipimox 또는 fenofibrate 약물 투약전과 약물투약 후 3, 6, 9개월째에 비교하여 각 약물투여에 의한 그 변화정도를 시기별로 비교, 분석하였다. 또한 acipimox와 fenofibrate 두 약물간의 효능을 비교하기 위하여 각 약물의 3, 6, 9개월째 평균 혈중 지질농도와 공복 시의 혈당과 식후 2시간의 혈당, 당화혈색소를 비교, 분석하였다. LDL-C의 농도는 공복 시 혈청 총 콜레스테롤 농도, HDL-c 농도, 중성지방 농도를 이용해 다음과 같은 식을 이용하

여 계산하였다.

LDL-C=

Total Cholesterol -HDL-C -Triglyceride/5

부작용 발현여부를 분석하기 위해서는 전산시스템과 환자 의무기록지를 통해 부작용 관련 효소인 혈중 AST, ALT creatine kinase(CK-MB) 혈중농도를 수집, 평가하였다.

2. 통계방법

본 연구를 수행하는데 있어서 사용된 실증분석 방법은 환자의 기본 성격 분석을 위해 빈도분석을 사용하였고, 약물투약 전과 투약 후 3개월, 6개월, 9개월째의 조사된 검사치를 서로 비교, 분석하기 위하여 paired t-test를 이용하였다. 그리고 acipimox와 fenofibrate 두 약물의 효능을 비교하기 위하여 t-test를 활용하여 각각 분석하였다. 모든 통계분석결과 검정 시 유의수준을 $p < 0.05$ 로 설정하여 검정하였으며 통계처리는 SPSSWIN 10.0 프로그램을 사용하여 분석하였다.

연구결과

본 연구는 고지혈증 치료를 위해 acipimox 250 mg을 1일 3회 복용하거나, fenofibrate 200 mg을 1일 1회 복용한 환자를 대상으로 후향적으로 분석하였다. 환자의 기본특성은 표 1와 같다. 총 103명의 환자 중 acipimox군이 41명, fenofibrate군이 62명이었으며, 치료군간의 성별, 연령, 신장, 체중, BMI는 유사하였다. Acipimox 군($n=41$ 명)은 남자가 29명(70.7%), 여자가 12명(29.3%)이었고, fenofibrate군($n=62$ 명)은 남자가 39명(62.9%), 여자가 23명(37.1%)이었다. 평균연령은 acipimox군이 55.41 ± 8.46 세(연령분포 40세-73세)이었고 fenofibrate군

이 55.94 ± 10.65 세(분포 31-80세)였으며, BMI는 acipimox군이 25.35 ± 2.98 kg/m²(분포 20.80-33.60 kg/m²), fenofibrate군이 25.66 ± 3.25 kg/m²(분포 20.00-32.90 kg/m²)였다(Table 1). Acipimox군에서는 29명(71.8%), fenofibrate군에서는 44명(71.2%)이 Type II 당뇨가 있는 것으로 분석되었다(Table 1). 두 군간 당뇨병으로 인한 만성합병증의 유발률(acipimox군; 79.3%, fenofibrate군; 79.5%)과 당뇨병을 치료하기 위해 복용한 약물은 유사하였다. 치료 전(baseline) 총 콜레스테롤(total cholesterol, TC)은 acipimox군이 224.59 ± 34.10 mg/dL, fenofibrate군이 233.79 ± 53.92 mg/dL이었으며 HDL-C은 acipimox군이 41.46 ± 8.87 mg/dL, fenofibrate군이 41.03 ± 9.41 mg/dL로 두 군간 유사하였다. 치료 전 중성지방의 농도는 acipimox군이 495.73 ± 251.72 mg/dL, fenofibrate군이 405.50 ± 225.14 mg/dL 이었고, LDL-C은 acipimox군이 125.79 ± 25.60 mg/dL, fenofibrate군이 127.84 ± 29.86 mg/dL로 두 군간 유사하였다. 치료 전 TC/HDL-C 비율은 acipimox군이 5.61 ± 1.24 , fenofibrate군이 5.86 ± 1.35 로 두 군간 유사하였다. 투약 전 환자의 공복시 혈당(fasting blood glucose, FBG)은 acipimox군이 182.08 ± 49.39 mg/dL, fenofibrate군이 164.39 ± 44.73 mg/dL이었으며 HbA1c는 acipimox군이 $8.84 \pm 2.01\%$, fenofibrate군이 $9.02 \pm 1.86\%$ 이었고, Pp2hr은 acipimox군이 289.00 ± 85.56 mg/dL, fenofibrate군이 266.57 ± 78.13 mg/dL이었다. 이들은 모두 유의성 있는 차이를 보이지 않아 두 약물군은 투약 전 유사한 조건을 가지는 것으로 나타났다. 투약 전 환자의 ALT 혈중농도는 acipimox군이 37.81 ± 28.49 IU/L, fenofibrate군이 27.32 ± 15.47 IU/L 였으며, AST의 혈중농도는 acipimox군이 35.90 ± 18.39 IU/L, fenofibrate군이 26.12 ± 9.04 IU/L로 acipimox군의 AST가 더 높았으나 정상범위 였다($p=0.031$)(Table 1).

Table 1. Baseline characteristics of the patients

	Acipimox	Fenofibrate
No. of patients	41	62
Sex, n, (% of male)	29 (70.7%)	39 (62.9%)
Age (mean±SD, yrs)	55.41±8.46	55.94±10.65
(range)	(40-73 yrs)	(31-80 yrs)
Weight (mean±SD, kg)	70.01±13.73	68.54±11.74
Height (mean±SD, cm)	164.41±8.98	164.73±7.68
Weight (kg)	69.88±14.30	70.39±12.18
BMI (mean±SD, kg/m ²)	25.35±2.98	25.66±3.25
Presence of DM (n, %)	29 (71.8%)	44 (71.2%)
Complications of DM		
Hypertension (n, %)	14 (48.3%)	21 (47.7%)
Neuropathy (n, %)	7 (24.1%)	14 (31.8%)
Nephropathy (n, %)	5 (17.2%)	8 (18.2%)
Retinopathy (n, %)	8 (27.6%)	21 (47.7%)
None (n, %)	6 (20.7%)	9 (20.5%)
OHA ^c		
Metformin (n, %)	16 (80%)	23 (69.7%)
Sulfonylureas (n, %)	19 (95%)	31 (93.9%)
α-glucosidase inhibitors (n, %)	3 (15%)	3 (9.1%)
AST (mean±SD, IU/L)	35.90±18.39	26.12±9.04
ALT (mean±SD, IU/L)	37.81±28.49	27.32±15.47
Total cholesterol (mean±SD, mg/dL)	224.59±34.10	233.79±53.92
HDL-C (mean±SD, mg/dL)	41.46±8.87	41.03±9.41
Triglyceride (mean±SD, mg/dL)	495.73±251.72	405.50±225.14
LDL-C (mean±SD, mg/dL)	125.79±25.60	127.84±29.86
TC/HDL-C ratio	5.61±1.24	5.86±1.35
FBS (mean±SD, mg/dL)	182.08±49.39	164.39±44.73
Pp2hr (mean±SD, mg/dL)	289.00±85.56	266.57±78.13
HbA1c (%)	8.84±2.01	9.02±1.86

BMI : body mass index, DM : diabetes mellitus, OHA : oral hypoglycemic agents, FBS : fasting blood glucose, Pp2hr: 2hr postprandial blood glucose

1. 혈중 콜레스테롤과 중성지방의 농도변화

Acipimox군의 TC농도가 약물투약 전 224.59±34.10 mg/dL에서 투약 후 3개월째 202.59±31.73 mg/dL(p<0.001)로 9.8% 감소하였고, 6개월째 205.22±30.29 mg/dL(p<0.05)로 8.6% 감소하였으며, 9개월째는 200.71±35.28 mg/dL(p<0.05)로 10.6% 감소하였다. Fenofibrate군에서는 약물투약 전의 TC의 농도가 233.79±53.92 mg/dL에서 투약

후 3개월째 209.29±37.11 mg/dL(p<0.001)로 10.5% 감소하였고, 6개월째 204.84±38.71 mg/dL(p<0.001)로 12.4% 감소하였으며, 9개월째는 207.87±42.42 mg/dL(p<0.001)로 11.1% 감소한 것으로 나타났다(Table 2, Fig. 1). Acipimox와 fenofibrate 두 약물 모두 투약 후 3, 6, 9개월의 총 콜레스테롤 농도는 치료전으로부터 유의성 있는 감소를 보였으며 acipimox와 fenofibrate 간에는 유의성 있는 차이를 보이지는 않았다(p>0.05).

Table 2. Mean changes in total cholesterol level after treatments

		Acipimox (n=41)	Fenofibrate (n=62)	p-value*
Baseline	Total cholesterol (mean±SD, mg/dL)	224.59±34.10	233.79±53.92	0.334
Month 3	Total cholesterol (mean±SD, mg/dL)	202.59±31.73	209.29±37.11	0.345
	Mean change from baseline	-22.00	-24.5	
	% Change from baseline	9.8%	10.5%	
	p-value**	<0.001	<0.001	
Month 6	Total cholesterol (mean±SD, mg/dL)	205.22±30.29	204.84±38.71	0.956
	Mean change from baseline	-19.37	-28.95	
	% Change from baseline	8.6%	12.4%	
	p-value**	0.004	<0.001	
Month 9	Total cholesterol (mean±SD, mg/dL)	200.71±35.28	207.87±42.42	0.408
	Mean change from baseline	-23.88	-25.92	
	% Change from baseline	10.6%	11.1%	
	p-value**	0.007	<0.001	

*between groups **from baseline

Fig. 1. Mean percent changes of various lipid levels after 9 month of treatments with acipimox or fenofibrate.

Table 3. Mean changes in HDL-C levels after treatments

		Acipimox (n=41)	Fenofibrate (n=62)	P-value*
Baseline	HDL-C (mean±SD, mg/dL)	41.46±8.87	41.03±9.41	0.816
Month 3	HDL-C (mean±SD, mg/dL)	45.24±11.58	45.74±9.57	0.813
	Mean change from baseline	3.78	4.71	
	% Change from baseline	9.1%	11.5%	
	p-value**	0.004	<0.001	
Month 6	HDL-C (mean±SD, mg/dL)	46.29±13.27	44.24±9.53	0.363
	Mean change from baseline	4.83	3.21	
	% Change from baseline	11.6%	7.8%	
	p-value**	0.003	0.008	
Month 9	HDL-C (mean±SD, mg/dL)	43.37±11.70	44.53±9.87	0.616
	Mean change from baseline	1.91	3.50	
	% Change from baseline	4.6%	8.5%	
	p-value**	0.153	0.002	

*between groups

**from baseline

Acipimox군의 HDL-C 농도는 약물 투약 전 41.46 ± 8.87 mg/dL에서 투약 후 3개월째 45.24 ± 11.58 mg/dL($p < 0.05$)로 9.1% 증가하였고, 6개월째 46.29 ± 13.27 mg/dL($p < 0.05$)로 11.6% 증가하였으며, 9개월째는 43.37 ± 11.70 mg/dL($p > 0.05$)로 4.6% 증가한 것으로 나타났다. Fenofibrate군의 HDL-C 농도는 약물투약 전 41.03 ± 9.41 mg/dL에서 투약 후 3개월째 45.74 ± 9.57 mg/dL($p < 0.001$)로 11.5% 증가하였고, 6개월째 44.24 ± 9.53 mg/dL($p < 0.05$)로 7.8% 증가하였으며, 9개월째는 44.53 ± 9.87 mg/dL($p < 0.05$)로 8.5% 증가한 것으로 나타났다(Table 3, Fig. 1). Acipimox군의 3, 6개월째의 HDL-C 농도와 fenofibrate 군의 3, 6, 9개월째의 HDL-C 농도가 약물 투약 전에 비해 유의성 있는 증가를 보였으며, acipimox와 fenofibrate 간에는 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$).

Acipimox 군의 중성지방 농도는 약물 투약 전 495.73 ± 251.72 mg/dL에서 약물 투약 후 3개월째 240.54 ± 114.66 mg/dL($p < 0.001$)로 51.6% 감소하였고, 6개월째 224.27 ± 94.51 mg/dL($p < 0.001$)로 54.8% 감소하였으며, 9개월째에는 240.59 ± 127.05 mg/dL($p < 0.001$)로 51.5% 감소하였다. Fenofibrate

군의 중성지방의 혈중농도는 약물 투약 전 405.50 ± 225.14 mg/dL에서, 약물 투약 후 3개월째 186.78 ± 105.52 mg/dL($p < 0.001$)로 53.9% 감소하였고, 6개월째 176.81 ± 94.75 mg/dL($p < 0.001$)로 56.4% 감소하였으며, 9개월째에는 192.34 ± 135.59 mg/dL($p < 0.001$)로 52.6% 감소한 것으로 나타났다(Table 4, Fig. 1). Acipimox 군과 fenofibrate 군, 두 군 모두에서 중성지방의 혈중농도가 치료전과 비교해 유의하게 감소하였고($p < 0.05$), 두 약물 그룹간의 중성지방의 비교에서는 3, 6개월의 혈중농도가 fenofibrate 군이 acipimox 군과 비교해 더 효과적으로 감소시켰으나, 9개월의 혈중농도 분석 결과에서는 acipimox와 fenofibrate 두 군간 유의한 차이를 나타내지는 않았다($p > 0.05$)(Fig. 1).

Acipimox군의 LDL-C 농도는 약물 투약 전 125.79 ± 25.6 mg/dL에서, 약물 투약 후 3개월째 120.93 ± 29.01 mg/dL($p > 0.05$)로 3.9% 감소하였고, 6개월째 116.39 ± 20.15 mg/dL($p > 0.05$)로 7.5% 감소하였으며, 9개월째에는 123.50 ± 32.68 mg/dL($p > 0.05$)로 1.8% 감소한 것으로 나타났다. Fenofibrate군의 LDL-C 농도는 약물투약 전 127.84 ± 29.86 mg/dL에서 약물 투약 후 3개월째 $126.45 \pm$

Table 4. Mean changes in triglyceride levels after treatments

		Acipimox (n=41)	Fenofibrate (n=62)	P-value*
Baseline	Triglyceride (mean±SD, mg/dL)	495.73±251.72	405.50±225.14	0.077
Month 3	Triglyceride (mean±SD, mg/dL)	240.54±114.66	186.78±105.52	0.024
	Mean change from baseline	-255.19	-218.72	
	% Change from baseline	51.6%	53.9%	
	p-value**	<0.001	<0.001	
Month 6	Triglyceride (mean±SD, mg/dL)	224.27±94.51	176.81±94.75	0.021
	Mean change from baseline	-271.46	-228.69	
	% Change from baseline	54.8%	56.4%	
	p-value**	<0.001	<0.001	
Month 9	Triglyceride (mean±SD, mg/dL)	240.59±127.05	192.34±135.59	0.115
	Mean change from baseline	-255.14	-213.16	
	% Change from baseline	51.5%	52.6%	
	p-value**	<0.001	<0.001	

*between groups **from baseline

Table 5. LDL-C Levels at baseline and after treatments

		Acipimox (n=41)	Fenofibrate (n=62)	P-value*
Baseline	LDL-C (mean±SD, mg/dL)	125.79±25.60	127.84±29.86	0.814
Month 3	LDL-C (mean±SD, mg/dL)	120.93±29.01	126.45±22.74	0.477
	Mean change from baseline	-4.86	-1.39	
	% Change from baseline	3.9%	1.1%	
	p-value**	0.526	0.788	
Month 6	LDL-C (mean±SD, mg/dL)	116.39±20.15	124.51±31.64	0.294
	Mean change from baseline	-9.4	-3.33	
	% Change from baseline	7.5%	2.6%	
	p-value**	0.187	0.605	
Month 9	LDL-C (mean±SD, mg/dL)	123.50±32.68	124.99±29.67	0.883
	Mean change from baseline	-2.29	-2.85	
	% Change from baseline	1.8%	2.2%	
	p-value**	0.708	0.737	

*between groups **from baseline

22.74 mg/dL($p>0.05$)로 1.1% 감소하였고, 6개월째 124.51±31.64 mg/dL($p>0.05$)로 2.6% 감소하였으며, 9개월째에는 124.99±29.67 mg/dL($p>0.05$)로 2.2% 감소한 것으로 나타났다. Acipimox군과 fenofibrate군 모두에서 치료전 수치에 비해

LDL-C의 농도가 감소되었으나 그 감소 정도가 유의성을 보이지는 않았다($p>0.05$). 또한 acipimox와 fenofibrate 그룹간의 LDL-C 농도를 비교 시 유의한 차이를 보이지는 않았다($p>0.05$)(Table 5).

Acipimox군의 TC/HDL-C의 비율은 약물 투약

Table 6. Mean changes in TC/HDL-C ratio after treatments

		Acipimox (n=41)	Fenofibrate (n=62)	p-value*
Baseline	TC/HDL-C ratio (mean±SD)	5.61±1.24	5.86±1.35	0.337
Month 3	TC/HDL-C ratio (mean±SD)	4.68±1.15	4.75±1.22	0.787
	Mean change from baseline	-0.93	-1.11	
	% Change from baseline	16.6%	18.9%	
	p-value**	<0.001	<0.001	
Month 6	TC/HDL-C ratio (mean±SD)	4.74±1.40	4.84±1.33	0.721
	Mean change from baseline	-0.87	-1.02	
	% Change from baseline	15.5%	17.4%	
	p-value**	<0.001	<0.001	
Month 9	TC/HDL-C ratio (mean±SD)	4.86±1.33	4.83±1.21	0.918
	Mean change from baseline	-0.75	-1.03	
	% Change from baseline	13.4%	17.6%	
	p-value**	0.002	<0.001	

*between groups

**from baseline

전 5.61 ± 1.24 mg/dL에서, 투약 후 3개월째 4.68 ± 1.15 mg/dL($p < 0.001$)로 16.6% 감소하였고, 6개월째 4.74 ± 1.40 mg/dL($p < 0.001$)로 15.5% 감소하였으며, 9개월째는 4.86 ± 1.33 mg/dL($p < 0.05$)로 13.4% 감소한 것으로 나타났다. Fenofibrate군의 TC/HDL-C의 비율은 약물 투약 전 5.86 ± 1.35 mg/dL에서, 투약 후 3개월째 4.75 ± 1.22 mg/dL($p < 0.001$)로 18.9% 감소하였고, 6개월째 4.84 ± 1.33 mg/dL($p < 0.001$)로 17.4% 감소하였으며, 9개월째에는 4.83 ± 1.21 mg/dL($p < 0.001$)로 17.6% 감소한 것으로 나타났다(Table 6). Acipimox와 fenofibrate 두 약물군 모두에서 치료전에 비해 TC/HDL-C 비율이 모두 유의성 있게 감소하였으며($p < 0.001$), acipimox와 fenofibrate 치료군간의 TC/HDL-C 비율에서는 유의한 차이를 보이지는 않았다($p > 0.05$) (Table 6).

2. 혈당의 변화

혈당의 변화는 대상환자 중 3, 6, 9개월째 FBS,

Pp2hr, HbA1c가 규칙적으로 조사되어진 acipimox 군 환자 24명과 fenofibrate군 환자 23명을 대상으로 분석하였다. Acipimox군의 FBS은 치료 전 182.08 ± 49.39 mg/dL에서 약물 투약 후 3개월째 173.00 ± 49.24 mg/dL($p > 0.05$)로 5.0% 감소하였고, 6개월째 172.17 ± 46.94 mg/dL($p > 0.05$)로 5.4% 감소하였으며, 9개월째에는 172.63 ± 51.56 mg/dL($p > 0.05$)로 5.2% 감소하였다. Fenofibrate군의 FBS은 약물 투약 전 164.39 ± 44.73 mg/dL에서, 약물 투약 후 3개월째 142.70 ± 34.68 mg/dL($p < 0.05$)로 13.2% 감소하였고, 6개월째 146.65 ± 49.52 mg/dL($p > 0.05$)로 10.8% 감소하였으며, 9개월째에는 144.87 ± 44.94 mg/dL($p > 0.05$)로 11.9% 감소하였다 (Table 7). 약물 투약 후 FBS은 fenofibrate군의 3개월째 농도를 제외하고($p = 0.019$)는 두 약물 모두 투약 전 수치와 비교해 유의성 있는 변화를 관찰할 수 없었다. 두 약물간의 FBS 비교에서는 치료 3개월째의 FBS가 fenofibrate 치료군에서 유의하게 낮았으나($p < 0.05$), 약물 투약 후 6, 9개월째의 공복 시 혈당농도는 두 약물 acipimox와 feno-

Table 7. Mean changes in blood glucose after treatments

			Acipimox (n=41)	Fenofibrate (n=62)	p-value*
FBS (mean±SD, mg/dL)	Baseline		182.08±49.39	164.39±44.73	0.205
		Month 3	173.00±49.24	142.70±34.68	0.019
		p-value**	0.479	0.020	
	After Treatment	Month 6	172.17±46.94	146.65±49.52	0.076
		p-value**	0.452	0.117	
		Month 9	172.63±51.56	144.87±44.94	0.056
		p-value**	0.538	0.153	
Pp2hr (mean±SD, mg/dL)	Baseline		289.00±85.56	266.57±78.13	0.354
		Month 3	285.46±74.91	243.39±53.15	0.032
		p-value**	0.856	0.112	
	After Treatment	Month 6	283.96±82.08	262.43±69.45	0.338
		p-value**	0.793	0.832	
		Month 9	297.4167±82.36	266.83±61.21	0.157
		p-value**	0.682	0.990	
HbA1c (mean±SD, %)	Baseline		8.84±2.01	9.02±1.86	0.535
		Month 3	8.25±1.45	8.53±1.76	0.653
		p-value**	0.174	0.087	
	After Treatment	Month 6	7.95±1.23	8.31±1.48	0.568
		p-value**	0.221	0.083	
		Month 9	7.81±1.13	8.10±1.27	0.561
		p-value**	0.190	0.012	

*between groups

**from baseline

fibrate 간에 유의성 있는 차이를 보이지 않았다 ($p>0.05$).

Acipimox군의 Pp2hr는 약물 투약 전 289.00 ± 85.56 mg/dL에서, 약물 투약 후 3개월째 285.46 ± 74.91 mg/dL($p>0.05$)로 1.2% 감소하였고, 6개월째 283.96 ± 82.08 mg/dL($p>0.05$)로 1.7% 감소하였으며, 9개월째는 297.42 ± 82.36 mg/dL($p>0.05$)로 2.9% 증가하였다. Fenofibrate군의 Pp2hr는 약물투약 전 266.57 ± 78.13 mg/dL에서, 약물 투약 후 3개월째 243.39 ± 53.05 mg/dL($p>0.05$)로 8.7% 감소하였고, 6개월째 262.43 ± 69.45 mg/dL($p>0.05$)로

1.6% 감소하였으며, 9개월째에는 266.83 ± 61.21 mg/dL($p>0.05$)로 0.1% 증가되었다(Table 8). 약물 투약 후 두 약물 모두 투약전과 비교해 Pp2hr의 농도에는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 두 그룹 간 비교에서는 fenofibrate의 3개월째의 Pp2hr 농도가 유의하게 낮게 나타났으나($p<0.05$), 약물 투약 후 6개월, 9개월째의 Pp2hr의 농도는 acipimox와 fenofibrate 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p>0.05$).

Acipimox 군의 HbA1c는 약물 투약 전 $8.84 \pm 2.01\%$ 에서 약물 투약 후 3개월째 $8.25 \pm 1.45\%$ 로

6.7% 감소하였고($p=0.174$), 6개월째 $7.95 \pm 1.23\%$ 로 10.1% 감소하였으며($p=0.221$), 9개월째($n=18$)에는 $7.81 \pm 1.13\%$ 로 11.7% 감소하였다($p=0.190$). Fenofibrate 군의 HbA1c는 약물 투약 전 $9.02 \pm 1.86\%$ 에서 약물 투약 후 3개월째 $8.53 \pm 1.76\%$ 로 5.4% 감소하였고($p=0.087$), 6개월째 $8.31 \pm 1.48\%$ 로 7.9% 감소하였으며($p=0.083$), 9개월째에는 $8.10 \pm 1.27\%$ 로 10.2%의 감소를 보였다($p=0.012$). 약물 투약 후 fenofibrate 군의 9개월째 HbA1c의 농도를 제외하고는 두 약물 모두 투약전과 비교해 HbA1c에는 유의한 차이를 보이지 않았으며, 두 약물군간에도 유의한 차이가 없었다($p>0.05$)(Table 7).

3. 안전성

평가 가능한 대상 환자 중 AST나 ALT가 하나라도 40 IU/L를 초과한 경우는 acipimox 군에서 10명(AST; 55.00 ± 15.51 IU/L, ALT; 55.62 ± 20.03 IU/L)이 있었고, fenofibrate 군에서는 15명(AST; 69.20 ± 23.75 IU/L, ALT; 57.93 ± 23.10 IU/L)이 있었다. AST나 ALT가 모두 상승한 경우는 acipimox군에서 6명(AST; 56.57 ± 16.05 IU/L, ALT; 61.43 ± 25.79 IU/L)이 있었고, fenofibrate군에서는 5명(AST; 77.83 ± 24.56 IU/L, ALT)이 있었다. 대상환자 중 CK-MB 수치가 검사된 환자는 극히 일부분으로 acipimox군은 2명, fenofibrate군은 7명이 있었다. 이 중 acipimox군의 CK-MB 수치가 1명에서 26 IU/L로 정상범위 이하였고, 다른 1명에서는 80 IU/L로 정상범위(50-250 IU/L)에 속했으며, fenofibrate군은 7명의 검사된 환자 중 6명은 정상범위 내에 속했으나, 1명은 정상범위 이상이었으나 복용을 계속하였을 때 다시 수치가 정상화 되었다. 그 외 의무기록지상 기록된 부작용으로는 acipimox군에서 위장관 장애증상, fenofibrate군에서 메스꺼운 증상 발현이 있었지만 그 외 다른 증상은 보고되지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 Acipimox 250 mg 1일 3회 복용군과 fenofibrate 200 mg 1일 1회 복용군 모두에서 혈중지질 농도변화에 효과적인 결과를 얻을 수 있었으며, 두 약물간 약효 차이에 대한 유의성은 관찰할 수 없었다. 총 콜레스테롤은 acipimox 투여 3개월째 9.8%, 6개월째 8.6%, 9개월째 10.6%의 감소율을 보였으며, fenofibrate 투여 3개월째 10.5%, 6개월째 12.4%, 9개월째 11.1%로 평균 11.3% 감소하여 두 약물 모두 총 콜레스테롤을 감소시키는데 효과적이었으며, 두 약물간의 콜레스테롤 감소효과는 유사한 것으로 분석되었다. HDL-C의 농도는 Acipimox 투여 3개월째 9.1%, 6개월째 11.6%, 9개월째 4.6%의 증가율을 보였으며, fenofibrate 투여 3개월째 11.5%, 6개월째 7.8%, 9개월째 8.5%로 평균 9.3% 유의성 있는 증가를 나타내었으며 두 약물간의 HDL-C 증가효과는 유사한 것으로 분석되었다. LDL-C의 농도는 acipimox 투여 3개월째 3.9%, 6개월째 7.5%, 9개월째 1.8%로 평균 4.4%의 감소율을 보이기는 하였으나 유의성 있는 감소는 아니었으며 fenofibrate군에서도 치료전과 비교하여 평균 2.0%의 감소율을 보이기는 하였으나 유의성은 없었다. Acipimox의 LDL-C에 미치는 영향에 대한 연구결과는 아직 그 효과여부가 확실하지 않은 상태로, Sirtori 등의 연구²⁴⁾에서는 LDL-C의 혈중농도가 11% 정도 감소된다고 보고하였으나, Erricsson 등¹⁹⁾과 Otto 등²⁰⁾의 연구에서는 acipimox 치료기간 동안 LDL-C 혈중농도변화는 거의 관찰할 수 없었다고 보고하였다. 단지 이 경우 LDL 분자의 크기와 밀도의 변화라는 긍정적인 면을 관찰할 수 있었다고 분석하였다. Fenofibrate를 대상으로 한 연구결과에서도 LDL-C의 농도는 감소 혹은 증가하는 것으로 발표되어^{32, 36)} acipimox와 fenofibrate의 LDL-C 혈중농도 감소효과는 그리 높지 못한 것으로 평가된다.

중성지방의 혈중농도는 acipimox 투여 3개월째 51.6%, 6개월째 54.8%, 9개월째 51.5%의 감소율을 나타내었으며 Fenofibrate 투여 3개월째 53.9%, 6개월째 56.4%, 9개월째는 52.6%로 나타나 평균 54.3%가 감소되어 acipimox와 fenofibrate는 중성지방을 감소시키는데 매우 효과적인 약물로 분석되었다. 기존에 발표된 여러 연구논문에서도 acipimox가 다른 고지혈증 치료약물에 비해 혈중 지단백과 콜레스테롤의 농도변화에 미치는 영향이 더 적긴 하지만 중성지방 농도를 감소시키는 효과는 매우 우수한 약물이라고 발표되었다²¹⁻²⁴⁾. 당뇨병 환자에서는 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 복합성고지혈증 및 저 HDL-콜레스테롤증 등 다양한 이상지혈증이 발생될 수 있지만 가장 흔히 관찰되는 형태는 고중성지방혈증이다. 이는 중성지방을 다량 함유한 지단백의 생성과 분해에 인슐린이 주요 역할을 하기 때문인 것으로 보고 있다³⁸⁻⁴⁰⁾. 또한 제 2형 당뇨병 환자의 경우 혈중 콜레스테롤의 상승보다는 높은 중성지방 수치가 향후의 관상동맥 질환, 뇌졸중 및 심혈관계 질환 발생의 중요한 위험인자로 알려져 있다⁴¹⁾. 제 2형 당뇨병 환자에 있어서 acipimox의 사용으로 효과적으로 혈중 지방산과 콜레스테롤이 감소되고 그리고 HDL-C가 증가되며, 또한 인슐린 민감도도 향상되어진다는 보고도 있다⁸⁻¹⁰⁾. 기존의 니코틴산은 인슐린 작용을 저하시켜 인슐린 저항성을 악화시킬 수 있다는 보고가 있어 당뇨병환자에게는 사용할 수 없었으나 acipimox의 경우엔 이러한 부작용 없이 효과적으로 지질저하 작용을 나타낼 뿐 아니라 당내성을 향상시키는 효과도 가짐으로써 당뇨병환자에게 사용될 수 있다¹⁰⁻¹⁴⁾. Fenofibrate도 이상지혈증이 동반된 제 2형 당뇨병 환자에게 투여한 결과, 중성지방을 낮추고 LDL-C를 개선시키며, HDL-C를 증가시키는 효과가 관찰되었으며 또한 유리지방산 감소와 이로 인한 인슐린 저항성의 개선효과를 볼 수 있었다³⁷⁻³⁹⁾. 본 연구에서 총 대상환자 중 aci-

pimox군에서는 71.8%, fenofibrate군에서는 71.2%가 당뇨병을 동시에 가지고 있는 환자로 조사되었다. 고중성지방혈증을 포함한 이상지혈증이 당뇨병 환자의 심혈관질환의 이환율 및 합병증 발현율에 중요한 인자이므로 이상지혈증을 적절히 치료하고 관리하는 것은 환자의 생존율을 증가시키는데 매우 중요하다.

TC/HDL-C 비율은 두 약물군 모두 약물 투약 전에 비해 유의성 있게 감소하였으며, 두 군간에는 차이가 없었다($p>0.05$). 본 연구 결과를 통해 두 약물 모두 투약 전과 비교해 낮은 TC/HDL-C 비율을 나타냄으로써 총 콜레스테롤 농도는 감소한 반면 HDL-C 농도는 증가되는 긍정적인 효과를 가지고 있음을 알 수 있었다.

Acipimox 복용 후 피부부작열감, 소양감, 가벼운 두통과 소화장애 등의 부작용의 보고가 있으나 기존의 니코틴산 투여로 나타날 수 있는 피부부작열감, 소양감, 소화기능장애, 간독성, 고혈당증 등의 부작용 정도가 개선되어진 약물이라 할 수 있다¹⁸⁾. 본 연구에서 관찰된 심각한 부작용은 없었으며 AST, ALT의 수치가 증가 후 다시 정상화 되어지는 것을 볼 수 있었다. Fenofibrate의 약물 복용 후 심한 부작용이나 합병증은 없었으며, AST, ALT가 모두 증가한 환자의 경우는 27.8%로 조사되었다. 그 외 메스꺼운 증상에 관한 환자보고가 있었으나 합병증이나 부작용에 관한 체계적인 기록이 의무기록상 미비하여 분석하고자 하였던 부작용에 관한 정확한 결과는 얻을 수 없었다. 또한 질환의 특성상 약물에 의한 것인지 질병 진행 자체의 합병증인지 판단하기란 어려운 일이었다.

본 연구에서는 환자의 자료를 근거로 후향적인 방법으로 acipimox와 fenofibrate 두 약물 모두 혈장지질에 긍정적인 개선효과를 가지고 있음을 관찰할 수 있었으나 혈중지질이 심혈관계 질환의 유병률과 사망률에 미치는 영향에 관한 연구는 시행하지 못하였다. 따라서 앞으로 장기간에 걸친 전향

적인 연구가 시행되어야 할 것이다.

결 론

본 연구에서는 acipimox과 fenofibrate가 혈중 총 콜레스테롤, 중성지방, HDL-C 농도 개선에 긍정적인 효과를 나타내는 것으로 평가되었으며 특히 중성지방을 감소시키는데 매우 효과적인 것으로 평가되었다. 단, LDL-C농도 개선효과에 있어서는 두 약물 모두 그다지 효과적이지 못한 것으로 평가되었으며 이런 지질의 변화는 두 약물간 유사하게 나타났다.

참 고 문 헌

1. Expert panel 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 (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-2497.
2. Mckenney JM. *New guidelines for managing hypercholesterolemia. J Am Pharm Assoc* 2001;41(4):596-607.
3. Lauer MS, Fontanarosa PB. *Updated guidelines for cholesterol management. JAMA* 2001;285(19):2508-9.
4. Farmer JA, Gotto AM Jr. *Choosing the right lipid-regulating agent: a guide to selection. Drugs* 1996;52(5):649-61.
5. Gyls KH. *Pharmacology department: pharmacologic approaches to abnormal blood lipids. J Cardiovasc Nurs* 2000;14(2):9-15.
6. Sirtori CR, Manzoni C, Lovati MR. *Mechanisms of lipid-lowering agents. Cardiology* 1991;78(3):226-35.
7. Lintott CJ, Scott RS, Bremer JM. *Treatment of hyperlipidaemia with acipimox. Curr Med Res Opin* 1989;11(6):374-9.
8. Shin KC, Kwok CF, Hwu CM, Hsiao LC, Li SH, Liu YF, Ho LT. *Acipimox attenuates hypertriglyceridemia in dyslipidemic noninsulin dependent diabetes mellitus patients without perturbation of insulin sensitivity and glycemic control. Diabetes Res Clin Pract* 1997;36(2):113-9.
9. Kanter SD, Algra A, de Bruin TW, Erkelens DW, Banga JD. *Intensive lipid-lowering strategy in patients with diabetes mellitus. Diabet Med* 1999;16(6):500-8.
10. Worm D, Vinten J, Vaag A, Henriksen JE, Beck-Nielsen H. *The nicotinic acid analogue acipimox increases plasma leptin and decreases free fatty acids in type 2 diabetic patients. Eur J Endocrinol* 2000;143(3):389-95.
11. Fulcher GR, Catalano C, Walker M, Farrer M, Thow J, Whately-Smith CR, Alberti KG. *A double blind study of the effect of acipimox on serum lipids, blood glucose control and insulin action in non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabet Med* 1992;9(10):908-14.
12. Dean JD, McCarthy S, Betteridge DJ, Ahately-Smith C, Powell J, Owens DR. *The effect of acipimox in patients with type 2 diabetes and persistent hyperlipidaemia. Diabet Med* 1992;9(7):611-5.
13. Saloranta C, Groop L, Ekstrand A, Franssila-Kallunki A, Eriksson J, Taskinen MR. *Different acute and chronic effects of acipimox treatment on glucose and lipid metabolism*

- in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 1993;10(10):950-7.
14. Vaag AA, Beck-Nielsen H. Effects of prolonged acipimox treatment on glucose and lipid metabolism and on in vivo insulin sensitivity in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1992;127(4):344-50.
 15. Musatti L, Maggi E, Moro E, Valzelli G, Tamassia V. Bioavailability and pharmacokinetics in man of acipimox, a new antilipolytic and hypolipemic agent. *J Int Med Res* 1981;9(5):381-6.
 16. Pazzucconi F, Franceschini G, Gianfranceschi G, Brambilla E, Sirtori CR. Lipoprotein structure in male subjects during in vivo lipolysis: effect of an anti-lipolytic treatment with acipimox. *J Lipid Res* 1993;34(9):1465-72.
 17. Lovisolo PP, Briatico-Vangosa G, Orsini G, Ronchi R, Angelucci R, Valzelli G. Pharmacological profile of a new anti-lipolytic agent: 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid 4-oxide(Acipimox)(1)I-Mechanism of action. *Pharmacol Res Commun* 1981;13(2):151-61.
 18. Lovisolo PP, Briatico-Vangosa G, Orsini G, Ronchi R, Angelucci R. Pharmacological profile of a new anti-lipolytic agent: 5-methyl-pyrazine-2-carboxylic acid 4-oxide(Acipimox)(1)II-Antilipolytic and blood lipid lowering activity. *Pharmacol Res Commun* 1981;13(2):163-74.
 19. Ericsson S, Eriksson M, Berglund L, Angelin B. Metabolism of plasma low density lipoproteins in familial combined hyperlipidaemia: effect of acipimox therapy. *J Intern Med* 1992;232(4):313-20.
 20. Otto C, Parhofer KG, Ritter MM, Richter WO, Schwandt P. Effects of acipimox on haemorheology and plasma lipoproteins in patients with mixed hyperlipoproteinaemia. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46(5):473-8.
 21. Seed M, O'Connor B, Perombelon N, O'Donnell M, Reaveley D, Knight BL. The effect of nicotinic acid and acipimox on lipoprotein(a) concentration and turnover. *Atherosclerosis* 1993;101(1):61-8.
 22. Ball MJ, Vella M, Rechlass Jp, Jones DB, Stirling C, Mann JI, Galton D. Acipimox in the treatment of patients with hyperlipidaemia: a double blind trial. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31(2):201-4.
 23. Taskinen MR, Nikkila EA. Effects of acipimox on serum lipids, lipoproteins and lipolytic enzymes in hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 1988;69(2-3):249-55.
 24. Sirtori CR, Gianfranceschi G, Sirtori M, Bernini F, Descovich G, Montaguti U, Fucella Lm, Musatti L. Reduced triglyceridemia and increased high density lipoprotein cholesterol levels after treatment with acipimox, a new inhibitor of lipolysis. *Atherosclerosis* 1981;38(3-4):267-71.
 25. Guay DR. Micronized fenofibrate: a new fibric acid hypolipidemic agent. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1083-103.
 26. Munoz A, Guichard JP, Reginault P. Micronized fenofibrate. *Atherosclerosis* 1994;110 Suppl:S45-8.
 27. Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin* 2000;16(2):

- 134-8.
28. Brown WV. *Fenofibrate, a third-generation fibric acid derivative*. *Am J Med* 1987;83(5B):1-2.
29. Shepherd J. *Mechanism of action of fibrates*. *Postgrad Med J* 1993;69 Suppl1:S34-41.
30. Miller DB, spence JD. *Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives(fibrates)*. *Clin Pharmacokinet* 1998;34(2):155-62.
31. Kloer HU. *Structure and biochemical effects of fenofibrate*. *Am J Med* 1987;83(5B):3-8.
32. Adkins JC, Faulds D. *Micronized fenofibrate: a review of its pharmacodynamic properties and clinical efficacy in the management of dyslipidaemia*. *Drugs* 1997;54(4):615-33.
33. Packard CJ. *Overview of fenofibrate*. *Eur Heart J* 1998;19 Suppl A:A62-5.
34. Brown WV. *Treatment of hypercholesterolaemia with fenofibrate: a review*. *Curr Med Res Opin* 1989;11(5):321-30.
35. Balfour JA, McTavish D, Heel RC. *Fenofibrate: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia*. *Drugs* 1990;40(2):260-90.
36. Shepherd J. *The fibrates in clinical practice: focus on micronized fenofibrate*. *Atherosclerosis* 1994;110 Suppl:S55-63.
37. Park MK, Kim DK. *The effect of micronized fenofibrate on the plasma levels of glycoated LDL-C, Lp(a) and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus*. *J Korean Diabet Assoc* 2000;24(6):678-688.
38. Berridge DJ, Colhoun H, Armitage J. *Status report of lipid-lowering trials in diabetes*. *Curr Opin Lipidol* 2000;11(6):621-6.
39. Haffner SM. *Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease*. *Am J Cardiol* 1999;83(9B):17F-21F.
40. Best JD, O'Neal DN. *Diabetic dyslipidaemia: current treatment recommendations*. *Drugs* 2000;59(5):1101-11.
41. Taskinen MR. *Triglyceride is the major atherogenic lipid in NIDDM*. *Diabetes Metab* 1997;13:93-8.