



Effect of Fenofibrate Therapy on Blood Creatinine Levels in Patients with Hypertension and Hypertriglyceridemia

Jun Hwan Cho, Young Hwan Choi, Cheol Won Hyeon, Kyung Joon Kim, Seonghyup Hyun, Jee Eun Kwon, Eun Young Kim, Wang-Soo Lee, Kwang Je Lee, Sang-Wook Kim, Tae Ho Kim, Chee Jeong Kim

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

고혈압과 고중성지방혈증을 가진 환자에서 혈중 Fenofibrate의 Creatinine 농도에 대한 효과

조주환, 최영환, 현철원, 김경준, 현성업, 권지은, 김은영, 이왕수, 이광제, 김상욱, 김태호, 김치정

중앙대학교 의과대학 내과학교실

Objective: Previous studies have reported that fenofibrate therapy increased blood creatinine levels. We investigated the effect of fenofibrate therapy on creatinine levels in patients with hypertension and hypertriglyceridemia.

Methods: This retrospective study included 36 hypertensive patients with hypertriglyceridemia taking fenofibrate for 1-3 years (Fenofibrate group) and 36 control patients with similar age, sex, follow-up duration, creatinine levels, and lipid levels to those of fenofibrate therapy (Control group).

Results: Baseline parameters except lipid profiles were similar between the fenofibrate and control groups. Creatinine levels increased in the fenofibrate group (from 0.90 ± 0.18 mg/dL to 1.05 ± 0.22 mg/dL, $p < 0.001$) and did not change in the control group (from 0.91 ± 0.12 mg/dL to 0.92 ± 0.14 mg/dL, $p = 0.39$). The elevation was more pronounced in the fenofibrate group than in the control group (0.15 ± 0.12 vs. 0.02 ± 0.11 mg/dL, $p < 0.001$). Changes in creatinine levels were only associated with fenofibrate therapy ($r = 0.52$, $p < 0.001$) in the stepwise linear regression analysis.

Conclusion: Fenofibrate therapy for 1-3 years significantly increased creatinine levels in hypertensive patients with hypertriglyceridemia. This finding suggests that follow-up measurement of creatinine level is necessary with fenofibrate therapy.

Key Words: Fenofibrate, Creatinine, Hypertension, Hypertriglyceridemia

서론

고지혈증의 치료에 있어 HMG-CoA 환원효소 억제제(스타틴)는 심혈관계질환의 발생을 감소시키고, 고위험군에서 생명을 연장

시킨다.^{1,2} 이는 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤 농도를 감소시키는 지질 효과뿐만 아니라, 염증반응, 산화, 응고과정 등을 조절하는 다면효과(pleiotropic effect)를 통해 나타나는 것으로 보고되었다.^{3,4} 하지만 스타틴을 사용함에도 불구하고 심혈관계질환의 발생

Received: April 25, 2013
Revised: May 6, 2013
Accepted: May 8, 2013

Corresponding Author: Chee Jeong Kim, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, 224-1 Heukseok-dong, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: +82-2-6299-1398, Fax: +82-2-822-2769, E-mail: cjkim@cau.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

위험도는 잔존하며 이를 낮추기 위한 방편으로 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤이나 중성지방에 대한 연구가 계속되고 있다.

피브린산은 peroxisome proliferator-activated receptor α agonist로서 HDL 콜레스테롤을 증가시키고 중성지방을 낮추는 효과가 뛰어나다.^{5,6} 피브린산은 비교적 부작용이 적은 편이나 간독성, 근병증, 담석, 그리고 정맥혈전의 빈도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁷ 이외에도 비록 신부전의 위험도를 높이지는 않지만 혈중 creatinine의 농도를 증가시키는 것으로 알려져 있다.⁸⁻¹³

최근 당뇨병 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 fenofibrate는 다양한 지질대사이상을 가진 환자에서 심혈관계질환을 예방하지 못하는 것으로 보고되었다.¹¹⁻¹³ 하지만 하위군 분석에서 중성지방이 높거나 중성지방이 높으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서는 심장병 예방효과가 있었다.

고혈압은 심혈관계질환의 주요한 위험인자의 하나이며, 고혈압 환자는 비만, 당뇨 및 지질대사이상과 같은 다른 위험인자들을 잘 동반한다. 따라서 이런 환자에서 피브린산은 유용하게 사용될 수 있다.^{14,15}

이에 본 연구에서는 피브린산이 유용할 수 있는 고혈압과 고중성지방혈증을 가진 환자 중에 비교적 장기간인 1-3년간 fenofibrate를 사용한 환자에서 혈중 creatinine 농도의 변화를 후향적으로 관찰해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본 연구는 반복적으로 혈압이 140/90 mmHg 이상이거나 항고혈압제를 복용중인 고혈압 환자로서 혈중 중성지방 농도가 200 mg/dL 이상으로 fenofibrate (fenofibrate 200 mg 혹은 micronized fenofibrate 160 mg)를 1-3년간 복용 중인 환자를 대상으로 한 후향적 연구이다. 이들 중에 치료 전후의 creatinine 농도를 확인할 수 있었던 36명을 선택하였다(Fenofibrate군). 치료 전 혈중 creatinine 농도는 fenofibrate 투여전 6개월 이내에 측정된 값을 사용하였다. 혈중 creatinine 농도가 1.3 mg/dL을 넘는 신기능의 장애가 있는 환자는 제외하였다.

대조군으로는 성별, 나이, 추적기간, 투여 약제, creatinine 농도, 그리고 Fenofibrate군에서 2개월 간 투약한 후의 지질 농도와 비슷한 고혈압 환자 36명을 선택하였다(대조군). 추적

중에 피브린산을 제외한 다른 지질저하제를 사용한 경우는 제외시키지 않았다.

2. 방법

혈액은 12시간 이상 금식 후에 채취하였다. 콜레스테롤(Olympus Diagnostica, Hamburg, Germany)과 중성지방(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan)의 농도는 자동분석기(AU5400, Olympus Corporation, Tokyo, Japan)로 효소법을 이용하였다. LDL 콜레스테롤은 Friedewald 공식을 이용하여 계산하였다. 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤은 면역억제 방법을 사용한 직접법을 이용하여 측정하였다(Wako Pure Chemical Industries, Ltd, Osaka, Japan). Creatinine 농도는 Jaffe 반응을 이용하여(Olympus Life and Material Science, Hamburg, Germany) 측정하였다.

3. 통계

모든 수치는 평균과 표준편차로 표시하였다. 통계 분석은 Social Package for Social Science (SPSS V9.0K, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 방법을 이용하였다. 치료 전후의 중성지방 변화를 비교하기 위해서는 Wilcoxon signed-rank test를 이용하였고, 두 군 간의 차이를 비교하기 위해서는 Mann-Whitney U test를 이용하였다. 치료 전후의 다른 변수의 변화를 비교하기 위해서는 paired t -test를 사용하였고, 군간 차이를 비교하기 위해서는 the Student t -test를 이용하였다. 이산 변수의 비교는 χ^2 test를 이용하였다. 인자들 사이의 연관성은 Pearson 상관관계 분석을 이용하였고, 독립인자를 찾기 위해서는 단계적 선행회귀 분석을 사용하였다. p 값이 0.05 미만일 때 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

치료 전 인구의학적 및 임상적 지표는 대조군과 Fenofibrate군 사이에 차이가 없었다(Table 1). 평균 추적기간도 각각 1.97 \pm 0.61년과 1.96 \pm 0.52년으로 차이가 없었으며($p=0.98$), 투여 약물과 동반질환도 두 군 간에 비슷하였다.

Fenofibrate군에서 치료 전 총콜레스테롤($p=0.004$)과 중성지방($p=0.000$)의 농도는 대조군 보다 높았으며, HDL 콜레스테롤($p=0.002$)은 낮았고, LDL 콜레스테롤은 낮은 경향을 보였다

Table 1. Comparisons of baseline demographic and clinical characteristics between control and fenofibrate groups

	Control (n=36)	Fenofibrate (n=36)	<i>p</i>
Men/women	19/17	23/13	0.47
Age (years)	58.8±10.9	56.9±10.1	0.78
Body mass index (kg/m ²)	26.4±3.06	25.5±2.64	0.20
Hypertension	100%	100%	1.00
Ischemic heart disease	14%	14%	1.00
Diabetes mellitus	19%	11%	0.51
Alcohol	33%	44%	0.47
Smoking	19%	25%	0.78
Medications			
Aspirin	36%	28%	0.61
Ca ⁺⁺ blocker	56%	67%	0.47
Diuretics	47%	58%	0.48
Beta blocker	33%	56%	0.10
ACEI or ARB	58%	67%	0.63
Statin	22%	14%	0.54
Metformin	13%	8%	0.71
Sulfonylurea	11%	8%	1.00
Nitrate	11%	11%	1.00
Follow-up duration (years)	1.97±0.61	1.96±0.52	0.98

ACEI: angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB: angiotensin receptor blocker

Table 2. Comparisons of baseline laboratory findings between control and fenofibrate groups

	Control(n=36)	Fenofibrate (n=36)		<i>p</i>	
		Pre-Tx	After 2M	vs Pre-Tx	vs After 2M
Creatinine (mg/dL)	0.91±0.12	0.90±0.18		0.76	
BUN (mg/dL)	15.9±3.95	15.6±5.48		0.80	
Cholesterol (mg/dL)	187±32.1	209±29.6	201±28.1	0.004	0.062
HDL-C (mg/dL)	46.7±9.81	40.1±7.14	48.2±9.76*	0.002	0.52
LDL-C** (mg/dL)	113±32.0	98.0±24.9	117±27.6*	0.051	0.61
Triglyceride (mg/dL)	150±110	380±185	196±105*	<0.001	0.078
AST (IU/L)	24.8±9.95	27.1±8.45	29.9±13.5	0.28	0.075
ALT (IU/L)	26.0±13.3	31.9±14.0	31.6±15.7	0.071	0.11
Creatine kinase (IU/L)	112±58.7	100±45.2	97.5±57.5	0.35	0.30

BUN: blood urea nitrogen, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, AST: aspartate aminotransferase, ALT: alanine aminotransferase, *: $p < 0.05$ vs Pre-Tx, **: patients with TG < 400 mg/dL

($p=0.051$, Table 2). 하지만 fenofibrate를 2개월 간 투여한 후의 수치와 대조군의 수치를 비교해 보면 일부 농도가 경계역의 차이를 보이고 있으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Creatinine 농도는 Fenofibrate군에서 치료 전에 0.90±0.18 mg/dL에서 1-3년간 치료 후에 1.05±0.22 mg/dL로 17.8±14.0% 증가한 반면에($p < 0.001$), 대조군은 추적 전에 0.91±0.12 mg/dL에서 추적 후에 0.92±0.14 mg/dL로 변화가 없었다

($p=0.79$, Fig. 1). Creatinine 농도의 변화는 Fenofibrate군에서 0.15±0.12 mg/dL 증가하여 대조군의 0.02±0.11 mg/dL 증가보다 유의하게 더 많이 증가하였다($p < 0.001$).

혈중 요소 질소(blood urea nitrogen, BUN)는 Fenofibrate군에서 치료 전에 15.6±5.48 mg/dL에서 치료 후에 17.0±4.29 mg/dL로 16.5±34.1% 증가하였으나 경계역의 차이를 보였고($p=0.062$), 대조군은 추적 전 15.9±3.95 mg/dL에서 추적 후에

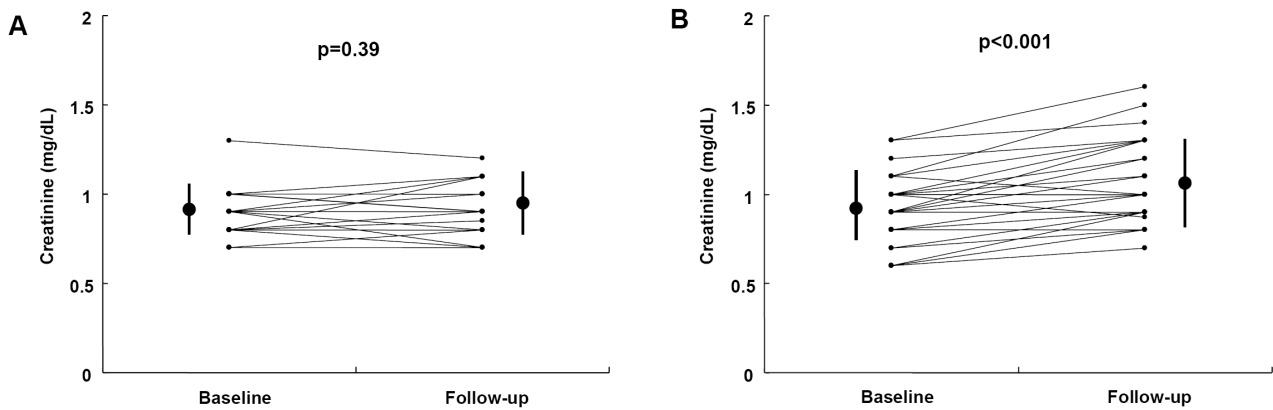


Fig. 1. Changes of creatinine levels in control (A) and fenofibrate groups (B)

Table 3. Comparisons of percent changes in renal functions and lipid profiles between control and fenofibrate groups

	Control (n=36)		Fenofibrate (n=36)		<i>p</i> *
	Percent change	<i>p</i> **	Percent change	<i>p</i> **	
Creatinine	2.13±12.0	0.39	17.8±14.0	<0.001	<0.001
BUN	2.20±27.3	0.79	16.5±34.1	0.15	0.062
Cholesterol	1.17±14.4	0.95	-4.44±17.7	0.057	0.092
HDL-C	2.26±18.4	0.88	18.4±19.2	<0.001	0.003
LDL-C***	7.67±32.9	0.59	36.4±48.3	0.001	0.012
Triglyceride	-3.28±50.9	0.080	-54.1±23.0	<0.001	<0.001

BUN: blood urea nitrogen, HDL-C: high density lipoprotein cholesterol, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, *: control versus fenofibrate groups, **: baseline versus follow-up, ***: in patients with TG <400 mg/dL

15.7±3.64 mg/dL로 변화가 없었다($p=0.39$). BUN 농도의 변화는 Fenofibrate군에서 대조군과 비교하여 더 증가하는 추세를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.050$).

전체 환자에서 creatinine 농도의 증가는 낮은 HDL 콜레스테롤 농도($r=-0.26$, $P=0.031$), 낮은 LDL 콜레스테롤 농도($r=-0.36$, $p=0.005$), 높은 중성지방 농도($r=0.36$, $p=0.002$), 그리고 fenofibrate의 투여($r=0.52$, $p<0.001$)와 상관성이 있었다. 다변수 단계적 선행회귀 분석에서 이들 중에 오직 fenofibrate의 투여만이 독립인자였다.

Fenofibrate를 1-3년간 투여하였을 때에 예상되는 바와 같이 HDL 콜레스테롤 농도가 18.4±19.2% 증가하였으며($p<0.001$), 중성지방 농도가 54.1±23.0% 감소하였다($p<0.001$, Table 3). 이러한 변화는 모든 지질 농도가 변화하지 않은 대조군과 비교하여 통계적으로 유의하였다. LDL 콜레스테롤 농도는 36.4±48.3% 증가하였다($p=0.001$).

고찰

본 후향적 연구에서는 고혈압과 고중성지방혈증을 가진 환자에서 비교적 장기간인 1-3년간 fenofibrate를 투여하였을 때에 혈중 creatinine 농도를 유의하게 증가시킴을 관찰하였다.

이 연구에서 치료 전 지질 농도가 대조군과 Fenofibrate군 사이에 유의한 차이가 있었다. 이는 고혈압과 고중성지방혈증을 가진 비교적 고위험군 환자에서 고중성지방혈증을 장기간 치료하지 않는 것은 의료 윤리적 측면에서 불가능하여 Fenofibrate군과 비슷한 지질 농도를 가진 적당한 대조군을 설정할 수가 없었기 때문이다. 지질 농도 차이의 영향을 최소화하기 위해 Fenofibrate군에서 2개월 간 투약한 후의 지질 농도가 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이가 없도록 설정하였으나, 두 군 사이에 대상 환자의 불균형의 가능성을 배제할 수는 없으며, 이러한 차이가 creatinine 농도의 변화에 영향을 미쳤을 가능성을 완전히

배제하기는 어려울 것으로 생각된다.

투약 후 creatinine의 증가는 bezafibrate, ciprofibrate, fenofibrate 등 모든 피브린산에서 보고되었으며, gemfibrozil에서 덜 증가한다는 보고도 있었다.^{8-10,16} 최근 fenofibrate를 이용한 대단위 장기 추적 연구인 Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) 연구와 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 연구에서 이러한 효과는 확실히 되었다.^{12,13} 본 연구에서도 이전의 연구와 같은 결과를 재확인 할 수 있었다.

이전의 연구들은 주로 고지혈증, 신기능 장애 혹은 당뇨병을 가진 환자를 대상으로 연구되었다.^{12,13,17-19} 고혈압은 심혈관계질환의 발생에 가장 중요한 위험인자의 하나이며 흔히 낮은 HDL 콜레스테롤이나 고중성지방혈증을 잘 동반하며 따라서 피브린산이 자주 처방되게 된다.^{14,15} 또한 이전의 대단위 연구에서 fenofibrate는 당뇨병 환자에서 심혈관계질환의 발생을 예방하지 못하였으나, 하위군 분석에서 중성지방이 높거나 중성지방이 높으면서 HDL 콜레스테롤이 낮은 환자에서는 심혈관계질환의 발생을 예방함이 보고되었다.^{12,13} 따라서 본 연구에서는 심혈관계질환의 위험도가 높고, 피브린산이 흔히 처방되면서, 예방효과가 높을 가능성이 있는 고혈압과 고중성지방혈증을 가진 환자를 대상으로 하였다.

초기에 발표된 소규모의 단기 추적연구에서는 fenofibrate는 신기능장애가 있는 환자에서 creatinine 농도를 14-27% 증가시켰으며,¹⁷⁻¹⁹ 정상 신장기능을 가진 환자에서는 13% 증가시켰다.²⁰ 본 연구에서는 대조군에서 2.13±12.0%, Fenofibrate군에서 17.8±14.0% 증가하여 결과적으로 15.7% 상승하였는데, 본 연구가 신기능이 정상인 환자를 대상으로 한 반면에 이전 연구에 비해 추적기간이 길므로 이는 이전의 연구 결과와 일치하는 것으로 생각된다.

반면에 최근의 대단위 연구인 FIELD 연구에서는 fenofibrate를 투여하였을 때에 creatinine 농도가 대조군에 비해 지속적으로 0.11-0.13 mg/dL (10-12 μmol/L, 12.5%) 높아 이전의 보고에 비해 증가 정도가 적었다.¹² 또한 ACCORD 연구에서는 두 군 사이의 차이가 단지 0.06 mg/dL (5 μmol/L, 6%)에 불과하였다.¹³

이러한 차이는 연구 계획안의 차이에 의해 설명될 수 있다. FIELD 연구에서는 fenofibrate를 투여한 환자의 20%가 여러 가지 이유로 투약을 중단하였는데, 이들도 사망하거나 연구가

종료될 때까지 추적하였다.¹² 이는 두군 사이에 creatinine 농도 차이를 줄였을 것으로 생각된다. 또한 creatinine 농도가 1.8 mg/dL을 넘으면 투약을 중단하였는데 논문에 그 숫자가 명확히 기술되어 있지는 않다. 하지만 creatinine 농도가 2.3 mg/dL 이상인 환자가 대조군에서 48명(1%), fenofibrate군에서 73명(2%) 임을 감안할 때에 creatinine 농도가 높은 상당한 수의 환자에서 fenofibrate의 투약이 중단되었고, 이는 역시 대조군과의 creatinine 농도 차이를 줄이는 데 기여 하였을 것으로 생각된다.

ACCORD 연구에서도 eGFR이 50 mL/min/1.73 m² 미만인 경우에는 fenofibrate의 양을 줄여 투여하였고, 결과적으로 마지막 방문에서는 대조군의 194명(7.0%), fenofibrate군의 440명(15.9%)이 줄여진 양의 약을 복용하고 있었다¹³. 또한 eGFR이 30 mL/min/1.73 m² 미만이 되면 약을 중단하였는데, 대조군에서 30명(1.1%), fenofibrate군에서 66명(2.4%)이 투약을 중단하였다. 이와 같이 fenofibrate의 용량이 감소되거나 중단된 환자의 영향을 감안할 때에 대규모 연구에서는 fenofibrate의 신기능에 대한 효과가 과소평가되었을 가능성이 높으며, 따라서 본 연구나 이전 연구에 비해 creatinine 농도의 증가가 적게 나타났을 것으로 생각된다.

대조군에서 creatinine 농도가 FIELD 연구에서는 1년에 0.019 mg/dL,²³ ACCORD 연구에서는 1년에 0.023 mg/dL 증가한다고 하여,¹³ 본 연구의 1년에 0.008 mg/dL 증가에 비해 높았다. 이는 대상군의 차이에 의해 나타났을 것으로 생각된다. 신기능은 당뇨병 환자에서 일반인에 비해 나이가 들면서 좀 더 급속히 악화된다.^{21,22} 이전의 대단위 연구에서는 당뇨병 환자를 대상으로 하였다.¹¹⁻¹³ 본 연구에서는 Fenofibrate군의 11% 만이 당뇨병을 가지고 있었다. 비록 본 연구에서는 당뇨병이 creatinine 농도의 상승과 연관이 없었으나 이는 추적기간이 비교적 짧고, 대상 수가 적어 의의성을 나타냈을 것이다.

Fenofibrate 투여 후에 creatinine 농도의 상승은 주로 투약 초기에 나타나는 것으로 알려져 있다. 소규모의 단기 추적 연구에서도 fenofibrate의 투여는 의미 있는 creatinine 농도의 상승을 관찰할 수 있었다.¹⁷⁻²⁰ 대규모의 장기 연구 중에 FIELD 연구에서는 creatinine 농도의 상승이 대부분 초기 6주 동안에 나타났으며, 이후 4개월까지 약간 더 증가하였고 이후에는 대조군에서의 creatinine 농도의 상승 정도에 상당하는 추가 증가만이 관찰되었다.²³ ACCORD 연구에서도 creatinine 농도의 상승은 1년 이내에

나타났고 이후에는 큰 변화가 관찰되지 않았다.¹³ 따라서 본 연구에서 1-3년 추적한 결과는 고혈압과 고중성지방혈증을 가진 한국인 환자에서 fenofibrate의 투여로 발생하는 creatinine 농도의 상승을 충분히 반영하였을 것으로 생각된다.

다변수 단계적 선행회귀 분석에서 creatinine 농도의 상승은 오직 fenofibrate의 투여와 독립적인 연관이 있었다($r=0.52$, $p<0.001$). 단변수 분석에서는 낮은 HDL 콜레스테롤 농도($r=-0.26$, $p=0.031$), 낮은 LDL 콜레스테롤 농도($r=-0.36$, $p=0.005$), 그리고 높은 중성지방 농도($r=0.36$, $p=0.002$)도 연관이 있었으나, 이들은 다변수분석에서 의미를 상실하였다. 이는 Fenofibrate군에서 치료 전 이들 농도가 대조군과 차이가 있었기 때문에 나타난 현상으로 이들 인자들은 임상적 의미가 없을 것으로 생각된다.

이전의 연구에서 fenofibrate의 투여를 중단하면 creatinine 농도가 다시 감소함이 관찰되었다.^{23,24} 하지만 이러한 감소가 치료 이전의 농도로 다시 환원되는 완전히 가역적인지 아니면 감소하더라도 치료 이전의 농도보다는 높은 부분 가역적인지에 대해서는 논란이 있다. 신기능 장애를 가진 환자를 대상으로 한 소규모 연구에서는 투약 중단 후에 creatinine 농도가 감소하기는 하나 치료 전 농도로는 돌아가지 않는다고 보고하였다.²⁴ 반면에 대단위 연구에서는 투약을 8주간 중단하였을 때에 creatinine 농도가 감소하여 대조군보다 더 낮아진다고 보고하였다. 이를 기반으로 fenofibrate의 투여가 단기적으로 creatinine의 농도를 증가시키지만 이는 가역적인 것이며 장기적으로 단백뇨의 감소 등과 함께 신기능의 악화를 오히려 예방할 수 있다고 주장하였다.²³ Creatinine의 농도의 증가가 완전히 가역적인가의 여부는 향후 피브린산계열의 약제를 투여하는 데에 있어 중요한 문제로 향후 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

피브린산의 투여가 creatinine 농도를 증가시키는 기전에 대해서도 논란이 있다. 소규모 연구에서 fenofibrate가 creatinine 농도를 증가시키지만 여러 물질을 사용하여 측정된 사구체 여과율은 감소하지 않거나 감소하더라도 통계적으로 유의하지 않아 실제 신기능의 장애를 반영하는 것이 아니라는 주장이 있다.¹⁷⁻¹⁹ 이와 관련하여 creatinine 농도의 증가는 단지 creatinine의 생산에 기인한다는 가설도 제시되었다.²⁵ 하지만 이 연구들은 대상이 아주 작아 의음성의 가능성도 완전히 배제하기 어렵다. 반면에 다른 연구에서는 사구체 여과율이 감소한다는 보고도 있으며,²⁰ 신이식 환자에서 피브린산 투여가 병리학적으로 신손상을 나타내는 신장

근위소관의 변화와 기질염증을 유발한다는 보고도 있었다.²⁶ 또한 BUN, cystatin C, 그리고 homocysteine 농도의 동반 상승이 관찰되므로 이는 사구체 여과율이 감소하기 때문이라는 주장도 있다.²⁷ 본 연구에서도 비록 대상수가 적어 통계적으로는 경계역이었으나 creatinine 농도와 함께 BUN 농도도 증가하는 추세를 보였다.

본 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 연구 구조가 후향적이며 이에 의한 한계가 있으며, 전술한 바와 같이 두군 사이에 치료 전 지질 농도가 차이가 있어 대상 환자의 두군 사이에 원천적 차이가 존재할 수 있다. 대상수가 적어 일부 결과가 의음성의 가능성이 있으며, 중요한 문제인 가역성 여부에 대한 내용을 포함하지 못하였다.

이상의 내용을 정리하면 고혈압과 고중성지방혈증을 가진 환자에서 fenofibrate의 투여는 creatinine 농도를 의미 있게 증가시키며, 이는 이전의 대규모 연구의 결과와 비교하여 훨씬 더 많이 증가시킨다. 따라서 fenofibrate를 투여할 때에는 신기능의 추적 관찰이 특히 투약 초기에 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
- Kim CJ, Lee KJ. Hypercholesterolemia; management of Korean patients in new millennium. *Korean J Med* 2007; 72:580-592.
- Forrester JS, Libby P. The inflammation hypothesis and its potential relevance to statin therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:732-738.
- Cho JH, Kim KJ, Lee WS, Lee KJ, Kim SW, Kim TH, Kim CJ. Effect of statins on C-reactive protein, lipoprotein(a) and fibrinogen in hypercholesterolemic patients. *J Lipid Atheroscler* 2012;1:21-28.
- Shah A, Rader DJ, Millar JS. The effect of PPAR-alpha agonism on apolipoprotein metabolism in humans. *Atherosclerosis* 2010;210:35-40.

6. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, Pilote L, Genest J, Eisenberg MJ. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009;122:962.e1-962.e8.
7. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
8. Lageder H. Comparative double-blind investigation of bezafibrate and clofibrate in patients with primary hyperlipoproteinaemia. *Wien Klin Wochenschr* 1980;92:95-101.
9. Dick TB, Marples J, Ledermann HM, Whittington J. Comparative study of once and 3-times daily regimens of bezafibrate in patients with primary hyperlipoproteinaemia. *Curr Med Res Opin* 1981;7:489-502.
10. Rössner S, Orö L. Fenofibrate therapy of hyperlipoproteinaemia. A dose-response study and a comparison with clofibrate. *Atherosclerosis* 1981;38:273-282.
11. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001;357:905-910.
12. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849-1861.
13. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
14. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet* 2007;370:591-603.
15. Hopkins PN, Hunt SC, Wu LL, Williams GH, Williams RR. Hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance: links in a chain or spokes on a wheel? *Curr Opin Lipidol* 1996;7:241-253.
16. Broeders N, Knoop C, Antoine M, Tielemans C, Abramowicz D. Fibrate-induced increase in blood urea and creatinine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1993-1999.
17. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536-541.
18. Ritter JL, Nabulsi S. Fenofibrate-induced elevation in serum creatinine. *Pharmacotherapy* 2001;21:1145-1149.
19. Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Comparative effects of cerivastatin and fenofibrate on the atherogenic lipoprotein phenotype in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:341-348.
20. Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E, Crimet D, Le Malicot K, Foucher C. Effect of fenofibrate on kidney function: a 6-week randomized crossover trial in healthy people. *Am J Kidney Dis* 2008;51:904-913.
21. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1997;278:2069-2074.
22. Ritz E, Orth SR. Nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:1127-1133.
23. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP, Simes RJ, Kesäniemi YA, GebSKI VJ, Scott RS, Keech AC; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Study investigators. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280-290.
24. Williams AJ, Baker F, Walls J. The short term effects of bezafibrate on the hypertriglyceridaemia of moderate to severe uraemia. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:361-367.
25. Hottelart C, El Esper N, Rose F, Achard JM, Fournier A. Fenofibrate increases creatininemia by increasing metabolic production of creatinine. *Nephron* 2002;92:536-541.
26. Angeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-

associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: biopsy evidence of tubular toxicity. *Am J Kidney Dis* 2004;44:543-550.

27. Dierkes J, Westphal S, Luley C. Serum homocysteine increases after therapy with fenofibrate or bezafibrate. *Lancet* 1999;354:219-220.