

고콜레스테롤 혈증에 대한 LOVASTATIN (MEVACOR®)의 효과

지방공사 강남병원 내과

이수영 · 경춘숙 · 김동찬 · 이계희 · 최상전 · 손 인 · 박성훈

= Abstract =

The Effect of Lovastatin(Mevacor®) in Patients with Hypercholesterolemia

Su Young Lee, M.D., Chun Suk Kyoung, M.D., Dong Chan Kim, M.D.,

Kye Heui Lee, M.D., Sang Jeon Choi, M.D.,

In Son, M.D., Seong Hoon Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Kangnam General Hospital, Public Corporation, Seoul, Korea

Lovastatin is a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, which catalyzes the conversion of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A to mevalonate, an early and rate-limiting step in the synthesis of cholesterol.

We studied the therapeutic effect and safety of lovastatin in 18 patients with nonfamilial primary hypercholesterolemia.

Patients received 20mg/day lovastatin therapy as a single evening dose.

If the total cholesterol level exceeded 200mg/dl after 4weeks of lovastatin therapy, the dosage of lovastatin was doubled.

Mean percent total cholesterol level reductions from baseline were 26.4% and 31.9% after 4, and 8 weeks of lovastatin therapy respectively.

Mean percent HDL-cholesterol level increase from baseline were 12% and 13% after 4, and 8 weeks of lovastatin therapy respectively.

Adverse effects attributable to lovastatin were mild and temporary and no patient was withdrawn from therapy. We concluded that lovastatin was a well tolerated and effective agent for the treatment of nonfamilial primary hypercholesterolemia.

Further studies are needed to establish the long-term safety and effectiveness of this drug.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Lovastatin.

서 론

고콜레스테롤 혈증은 죽상동맥경화증 및 허혈성 심장질환의 주위험 인자로 인정되고 있다^{1,2,3)}.

National Institutes of Health Consensus Development Panel은 최근 30세 이상의 모든 미국인에서 이상적인 혈중 콜레스테롤 치를 200mg/dl이하로 규정하였으며 240mg/dl이상일때는 혈중 콜레스테

를을 낮추어야 한다는 결론을 내렸다⁴⁾.

고콜레스테롤 혈증에 대한 치료는 지질저하식으로 시작해야 하는데 식이요법의 경우 약 10% 이하의 혈중 콜레스테롤 저하를 기대할 수 있다⁵⁾.

식이요법으로 효과가 없는 경우 약물 치료를 하는데 종래 사용하던 여러 지질저하제들은 효과 면에서나 부작용 그리고 안전성의 문제로 인하여 치료 약제로서의 선택에 다소 어려움이 있었다.

콜레스테롤 생합성 과정의 속도 제한단계는 3-hydroxy - 3 - methylglutaryl - coenzyme A(HMG-CoA)가 mevalonate로 전환되는 것인데 이 과정에 HMG-CoA 환원효소가 관여하고⁶⁾, Lovastatin은 이 HMG-CoA 환원효소의 강력한 억제제이다.

저자들은 식이요법으로 효과가 없었던 18명의 고콜레스테롤 혈증 환자에서 Lovastatin을 투여하여 치료효과 및 안전성을 관찰하고자 이연구를 시작하였다.

대상 및 방법

본 연구는 본원 외래에서 이학적 검사 및 혈액 검사상 원발성 고콜레스테롤 혈증을 보인 환자를 대상으로 하였다.

갑상선 기능저하증, 담관 폐쇄, 신증후군, 그리고 당뇨병 환자등은 제외시켰으며 다른 지질저하제를 중단한 상태에서 American Heart Association Recommended Diet를 4주간 실시한 이후에도 혈중 총콜레스테롤이 250mg/dl이상인 환자 18명을 선택하였다.

환자군은 남자 8명, 여자 10명으로 남녀비는 1 : 1.25였으며 남자 평균 연령은 50.3±8.3세(41~62세), 여자 평균 연령은 61.2±9.3세(44~76세)였다 (Table 1).

Table 1. Age and sex distributions of the subjects

Age	Female	Male
40-49	1	5
50-59	4	3
60-69	4	0
70-79	1	0

대상에는 최소 12시간 금식후 아침에 병원 방문하여 혈액 검사를 실시했고 Technicon RA 1000 sysyem을 이용하여 효소법으로 콜레스테롤 및 triglyceride를 측정하였고, HDL 콜레스테롤은 침전법에 의한 kit를 이용하여 LDL 및 VLDL을 침전시킨후 HDL 상청을 효소법으로 측정하였다.

치료기간동안 매일 저녁식사와 함께 Lovastatin 20mg을 투여하였으며, 4주후 총콜레스테롤이 200 mg/dl이상이면 40mg으로 증량하였는데 13명의 환자가 이에 해당되었다.

혈액검사는 Lovastatin 투여후 4주 및 8주에 실시하였다.

통계학적 검증은 Anova test 및 paired t-test로 하였으며, 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였고 $p<0.05$ 면 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

총콜레스테롤은 치료 시작시에 295.5±29.8mg/dl(mean±SD)였으며, 4주후에는 217.5±24.5mg/dl로 유의하게 감소하였으며($p<0.0001$), 8주후에는 201.1±21.2mg/dl로 역시 치료시작시에 비해 유의한 감소를 보였다($p<0.0001$)(Table 2, Fig. 1, Fig. 4).

4주간 치료후 총콜레스테롤은 치료 시작시에 비해 26.4%의 감소를 보였고, 8주간 치료후에는 치료 시작시에 비해 31.9%의 감소를 보였다.

Table 2. Changes in Total cholesterol, Triglyceride, and HDL-cholesterol after Lovastatin therapy for 8 weeks

	baseline value	4주후	8주후
Total cholesterol (mg/dl)	295.5±29.8	217.5±24.5*	201.1±21.2*
Triglyceride (mg/dl)	302.9±224	256±171.9**	248.3±107**
HDL-cholesterol (mg/dl)	48.9±11.4	54.6±12***	55.5±15.4***

* $p<0.0001$, ** $p<0.10$, *** $p<0.01$

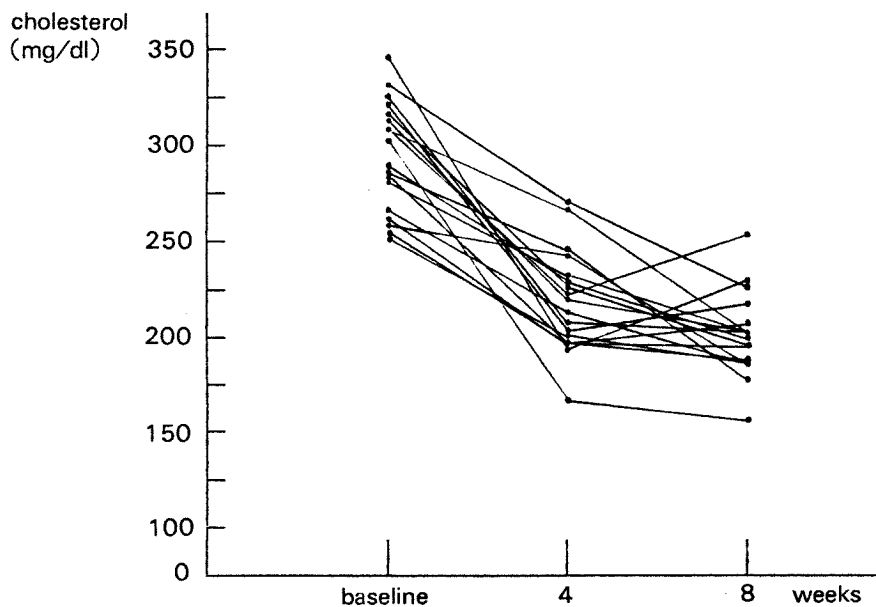


Fig. 1. The effect of lovastatin on plasma cholesterol concentrations.

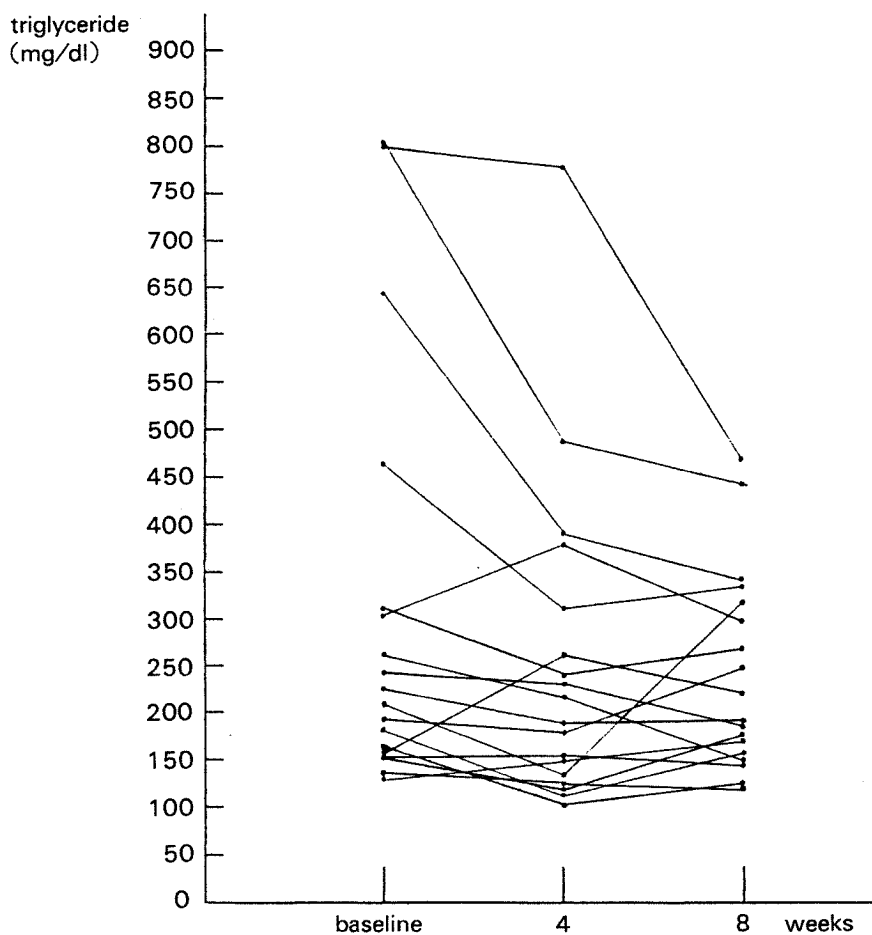


Fig. 2. The effect of lovastatin on plasma triglyceride concentrations.

Triglyceride는 치료 시작시에 $302.9 \pm 224 \text{ mg/dl}$ 였고 4주후에는 $256 \pm 171.9 \text{ mg/dl}$ 로 감소하였으나 통계학적으로 유의하지는 않았으며, 8주후에는 $248.3 \pm 107 \text{ mg/dl}$ 로 역시 치료 시작시에 비해 감소하였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2, Fig. 2, Fig. 4).

혈청 triglyceride는 Lovastatin으로 4주간 치료후 치료 시작시에 비해 15.5%가 감소하였고, 8주후에는 치료 시작시에 비해 18%의 감소를 보였다.

HDL 콜레스테롤은 치료 시작시에 48.9 ± 11.4

mg/dl 였으나 4주후에는 $54.6 \pm 12 \text{ mg/dl}$ 로 유의한 증가를 보였고($p < 0.01$), 8주후에는 $55.5 \pm 15.4 \text{ mg/dl}$ 로 역시 치료 시작시에 비해 유의한 증가를 보였다($p < 0.01$)(Table 2, Fig. 3, Fig. 4). HDL 콜레스테롤은 4주후에 치료 시작시에 비해 12%가 증가하였고, 8주후에는 치료 시작시에 비해 13%의 증가를 보였다.

18명의 환자중 5명에서 부작용을 나타냈는데, creatine kinase 증가없이 근육통 1명, 얼굴 근육이 당기고 어지러운 증상 1명, 성욕감퇴 및 피로감

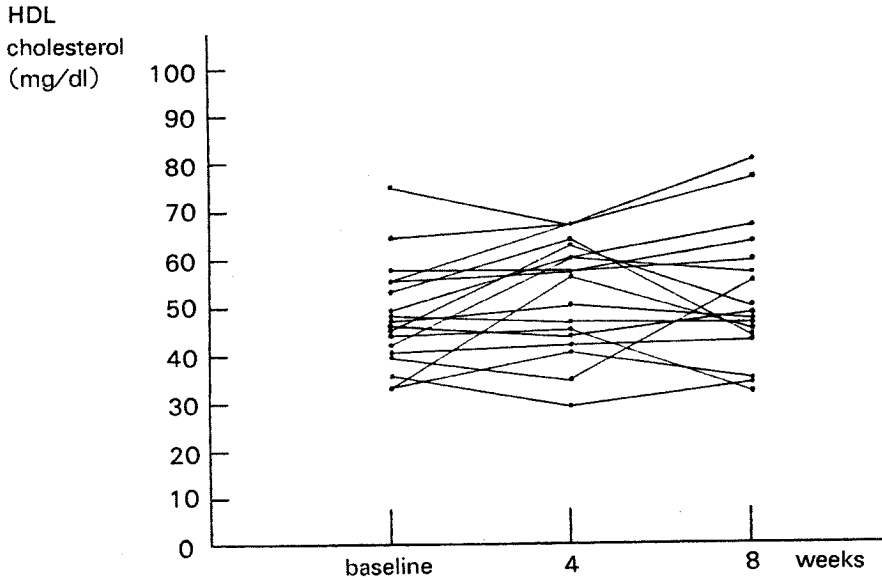


Fig. 3. The effect of lovastatin on plasma HDL-cholesterol concentrations.

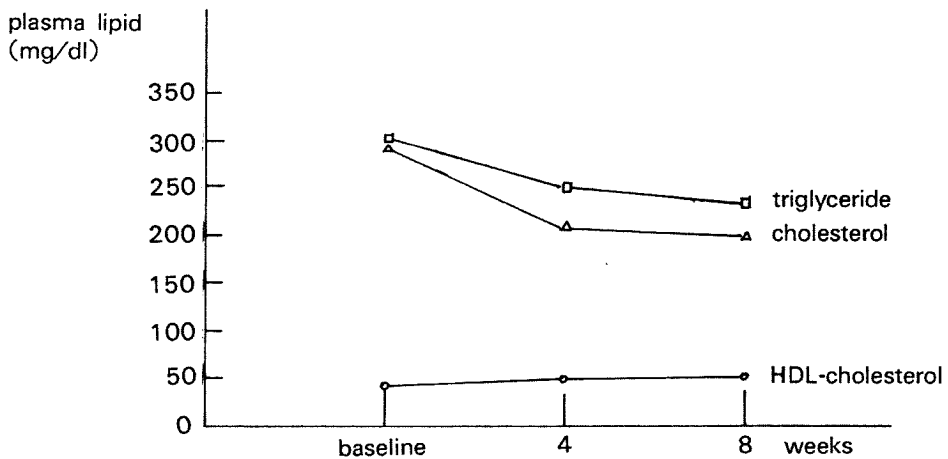


Fig. 4. The effect of lovastatin on plasma lipid concentrations.

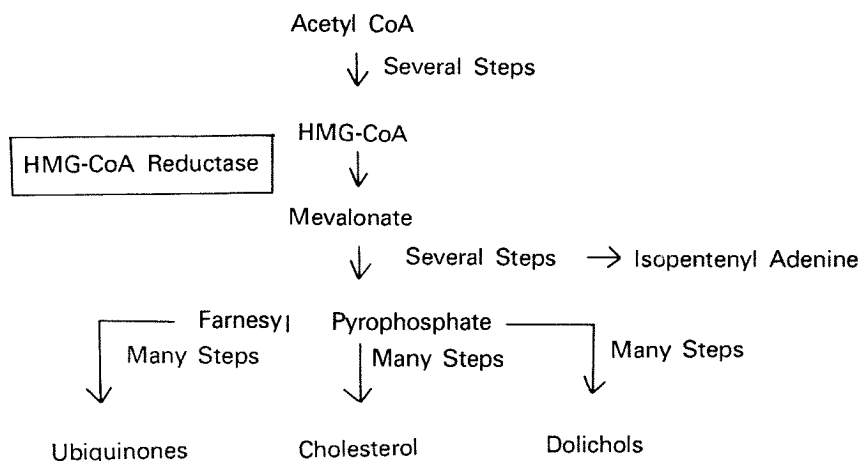


Fig. 5. The Cholesterol Biosynthesis Pathway.

1명, 복부 팽만감 1명, 그리고 이명 1명이었으나 이들 부작용은 일시적이었고 부작용으로 인해 약의 복용을 중단한 경우는 없었다.

고 찰

전형적인 서구식 식사를 하는 사람에 있어서 총콜레스테롤의 약 1/3은 식사에서 유래되고 2/3은 주로 간 및 장에서 합성된다⁵⁾.

콜레스테롤의 생합성과정에는 25종이상의 효소가 필요한데 이것은 그림 5에 요약되어 있다.

중요한 속도 제한단계는 HMG-CoA가 mevalonate로 전환되는 것이고, 이것은 HMG CoA 환원효소에 의해 촉매된다⁶⁾. HMG-CoA 환원효소 억제제는 콜레스테롤 생합성 과정의 초기에 작용하기 때문에 sterol 중간체의 축적을 초래하지않는 장점이 있다⁵⁾.

Mevastatin(compactin), Lovastatin(mevinolin, Mevacor®), Simvastatin(synvinolin), Eptastatin(CS-514, SQ-3100), 그리고 SRI-62320등이 현재 까지 연구된 HMG-CoA 환원효소 억제제이고⁵⁾, 이중 Lovastatin이 가장 광범위하게 연구되었으며 1987년에 FDA승인을 받았다⁷⁾.

HMG-CoA 환원효소 억제제는 콜레스테롤 합성의 속도 제한단계에 작용하여 콜레스테롤의 생합성을 억제하지만 그 억제 정도는 현저하지 않다⁸⁾.

환원효소 억제제를 사용한 사람의 뇨중의 meva-

lonic acid 배출을 연구한 논문에서도 환원효소 억제제가 콜레스테롤 합성에 중등도의 억제를 나타내는것을 알 수 있다^{9,10)}.

HMG-CoA 환원효소 억제제는 또한 LDL 수용체수를 증가시켜 혈중 콜레스테롤 저하에 관여한다. Goldstein과 Brown에 의해 발견된 세포 표면의 LDL 고유 수용체는 혈중의 LDL 제거의 주요 경로이다¹¹⁾. LDL수용체의 합성속도는 세포의 콜레스테롤 농도에 역비례 하는데¹²⁾, HMG-CoA 환원효소 억제제는 콜레스테롤 합성을 감소시키고 세포내의 콜레스테롤 농도를 저하시킴으로서 LDL 수용체의 합성을 자극하게 되는 것이다.

간에서 합성된 VLDL은 lipoprotein lipase에 의해 가수분해되어 VLDL 잔유물이 되고 VLDL 잔유물은 VLDL 잔유물에 남아있는 triglyceride의 가수분해에 의해 LDL로 전환된다.

VLDL, VLDL 잔유물, 그리고 LDL은 간세포의 표면에 있는 LDL 수용체를 통해 제거되는데¹³⁾, 정상적으로 VLDL이나 VLDL 잔유물의 50% 이상이 LDL수용체를 통해 제거됨으로서 이들의 LDL로의 전환이 감소하게 되는것이다⁷⁾.

혈장 LDL의 2/3내지 3/4는 LDL수용체를 통해 제거되고 나머지는 비수용체 통로를 통하여 제거된다¹⁴⁾.

또한 몇몇 연구 결과 HMG-CoA 환원효소 억제제는 HDL 콜레스테롤을 증가시키며^{3,15,16,17,18,19,20)}, 혈장 triglyceride는 감소시킨다는 보고가 있다³⁾.

Lovastatin의 사람에서의 처음 연구는 Tobert등에 의해 제한식이를 하지 않는 정상 혈중콜레스테롤치를 보이는 지원자에서 행해졌는데, 혈중콜레스테롤을 낮추는 효과는 3일후에 명백해졌고 하루에 6.25mg에서 50mg을 2회 투여시 4주후 LDL콜레스테롤의 평균 감소 정도는 35%에서 45%였고 총콜레스테롤의 평균 감소정도는 23%에서 27%였으며 VLDL, HDL 그리고 triglyceride에 대한 영향은 별로 없었다²¹⁾.

HMG-CoA환원효소 억제제는 이형 가족성 고지질혈증에서 총콜레스테롤 및 LDL콜레스테롤을 현저히 감소시킨다^{15,17,22,25,26)}. 예를 들면 Illingworth등에 따르면 반응은 용량 의존성이었는데 1개월간 Lovastatin을 하루에 각각 5mg, 10mg, 20mg 그리고 40mg을 2회 투여시 LDL콜레스테롤의 감소 정도는 19.8%, 28.4%, 35% 그리고 37.7%였고, 총콜레스테롤의 감소 정도는 17.1%, 23.5%, 30.4% 그리고 33.5%였으며, HDL 콜레스테롤에 대한 영향은 없었으나, triglyceride는 20mg 2회 투여시 30.7%, 40mg 2회 투여시 34.3%의 감소를 보였다²²⁾.

동형 가족성 고지질혈증에서는 Uauy등이 연구한바에 따르면 수용체 음성인 경우 HMG-CoA환원효소 억제제를 사용하여도 LDL 콜레스테롤의 감소가 없으나²⁷⁾, 수용체가 감소되어 있는 경우는 Thompson등에 의하면 하루에 Lovastatin 80mg을 2주간 투여시 총콜레스테롤이 11.5% 감소하였고²⁸⁾, Laue등에 따르면 2개월간 하루에 20mg 2회 투여한 경우 LDL 콜레스테롤은 21%, 총콜레스테롤은 14%의 감소를 보였다²⁹⁾.

원발성 고콜레스테롤 혈증시에도 Lovastatin 치료후 탁월한 효과를 보였다^{3,19,20,21)}. Hunnighake등에 따르면 6주간 하루에 각각 5mg, 10mg, 20mg 그리고 40mg을 2회 투여시 LDL 콜레스테롤은 25%, 24%, 34% 그리고 39%의 감소를 보였고, 총콜레스테롤은 21%, 18%, 29% 그리고 32%의 감소를 보였으며, triglyceride는 19%, 15%, 23% 그리고 27%의 감소를 보였고, HDL 콜레스테롤은 각각 6%, 4%, 11% 그리고 13%의 증가를 보였다³⁾.

안등의 연구에 따르면 원발성 고콜레스테롤 혈

증 환자에서 Lovastatin 20mg 1회 투여시 투여후 각각 4주, 8주 그리고 12주에 LDL 콜레스테롤은 29%, 25% 그리고 37%의 감소를 보였으며, 총콜레스테롤은 25%, 19% 그리고 29%의 감소를 보였고 triglyceride는 23%, 5% 그리고 31%의 감소를 보였고, HDL 콜레스테롤은 0%, 2% 그리고 2%의 증가를 보였다²¹⁾.

저자들의 연구 결과에 따르면 Lovastatin 치료 4주 및 8주에 치료 시작시에 비해 총콜레스테롤은 26.4% 및 31.9%의 감소를 보여 다른 연구 결과와 일치된 소견을 보이며^{3,19,20,21)}, HDL 콜레스테롤은 12% 및 13%의 증가소견을 보여 역시 다른 연구 결과와 일치한다^{3,19,20)}.

그러나 triglyceride는 Lovastatin 치료 4주 및 8주에 치료 시작시에 비해 15.5% 및 18%의 감소를 보였으나 통계학적 유의성은 없어서 다른 연구 결과와 차이점을 보이고 있다^{3,19,20,21)}.

HMG-CoA환원효소 억제제는 단기간의 연구 결과로 보면 심각한 부작용은 아주 적은것으로 보인다^{3,15,23)}. 장기 사용하는 동안의 부작용의 빈도는 아직 결정되지 않은 상태이고 약 1000여명의 환자에서만 1년이상 투여되었을 뿐이다.

부작용은 첫째로 mevalonic acid의 주요대사산물의 감소에 의해, 둘째로 약작용의 독성 작용에 의한 것으로 사료된다⁷⁾.

Mevalonic acid의 주요대사산물인 콜레스테롤 합성의 감소가 HMG-CoA환원효소 억제제를 고농도로 사용한 실험개에서 보고되었으나, 사람에서 치료 용량을 사용하는 경우는 콜레스테롤 합성의 감소가 현저하지 않았다⁸⁾. 또한 콜레스테롤의 전환 생성물인 부신 및 생식선스테로이드 호르몬^{3,15,28,30,31)}, 그리고 담즙산⁸⁾의 감소도 현저하지 않았다.

Mevalonic acid의 다른 생성물인 dolichol은 glycoprotein 합성에 필요한데 환원효소 억제제 치료를 받고 있는 환자에서 glycoprotein의 결핍은 관찰되지 않았지만⁷⁾, 아직 완전히 밝혀진것은 아니다.

미토콘드리아의 전자이동에 필요한 ubiquinone도 mevalonic acid에서 생성되는데 mevastatin 치료를 받는 환자에서 감소되지는 않는다²⁵⁾. Isopentyl adenine을 포함한 생성물에 대한 보고는

없고 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다⁷⁾.

환원효소 억제제는 또한 약의 직접적인 독작용을 나타낼 수 있는데 다량의 Lovastatin을 투여한 개에서 백내장발생의 보고가 있으나, Lovastatin을 투여한 임상연구에서는 수정체 혼탁 발생 빈도의 증가 보고는 없었다^{5,32)}. Lovastatin으로 치료받은 환자의 약 2%에서 간의 transaminases의 증가가 보고되었는데⁵⁾, 이들 증가는 약의 중단과 함께 회복되지만 간효소가 증가되어 있는 환자에서 Lovastatin의 지속적 투여가 독성 간염 또는 간경화를 초래하는지의 여부는 알려져 있지않아 환원효소 억제제를 투여받는 모든 환자에서 간기능의 정기적 검사가 필요한 것으로 사료된다⁷⁾.

그리고 몇몇 연구에서 Lovastatin을 투여받은 환자의 4~14%에서 팽만감, 설사, 속쓰림, 구역질 또는 소화불량등의 위장증상이 나타났는데 발생 빈도는 약의 용량과 관련이 없었고, 증상의 정도는 경미하거나 중등도였으며 일시적이었다^{3,21)}.

또한 Lovastatin으로 치료받았던 환자중 일부에서 혈청 creatine kinase의 증가를 동반한 근육통이나 근육력감등의 근질환을 보였는데 cyclosporine 및 면역 억제제와 같이 투여시 발생빈도는 약 30%였고 gemfibrozil과 같이 투여시 약 5%였으며 Lovastatin 단독 투여시는 약 0.2%로 낮았다^{33,34,35)}. 이외에도 두통이나 불면증등이 보고되었다^{21,36)}.

본연구에서 Lovastatin를 투여받았던 18명의 환자중 5명에서 부작용을 관찰할 수 있었는데 creatine kinase 증가없이 근육통 1명, 얼굴근육이 당기고 어지러운 증상 1명, 성욕감퇴 및 피로감 1명, 복부 팽만감 1명 그리고 이명 1명등이었는데, 이들은 일시적이었고 이들 부작용때문에 약을 중단한 경우는 없었다.

Lovastatin의 단기간 사용시 심각한 부작용의 발생없이 총콜레스테롤의 혈중농도를 감소 시켜주고 HDL 콜레스테롤 증가시켜 주며, 통계학적으로 유의성은 없지만 혈중 triglyceride의 농도가 감소되는것을 본연구에서 관찰할 수 있었다.

그러나 Lovastatin의 장기간 사용시 초래될 수 있는 부작용 및 효과에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

고콜레스테롤 혈증을 보이는 환자 18명에서 HMG-CoA환원효소 억제제인 Lovastatin을 8주간 투여하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 총콜레스테롤은 치료 시작시에 비해 치료 4주에 26.4% ($p<0.0001$), 8주에 31.9% ($p<0.0001$)의 감소를 보였다.

2) Triglyceride는 치료 시작시에 비해 치료 4주에 15.5%, 8주에 18%의 감소를 보였으나, 통계학적으로 유의하지는 않았다.

3) HDL 콜레스테롤은 치료 시작시에 비해 치료 4주에 12% ($p<0.01$), 8주에 13% ($p<0.01$)의 증가를 보였다.

4) 18명중 5명에서 부작용이 있었으나 일시적이었고 약을 중단할 정도의 심각한 부작용은 아니었다.

References

- 1) Kannel WB, Castelli WD, Gordon T, et al : Serum cholesterol, lipoprotein, and risk of coronary heart disease : The Framingham study. *Ann Intern Med* 74 : 1, 1971
- 2) Keys A, Aravanis C, Blackburn H, et al : Probability of middle-aged men developing coronary heart disease in five years. *Circulation* 45 : 815, 1972
- 3) Hunninghake DB, et al : Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia : A multicenter study, The lovastatin study group II. *JAMA* 256 : 2829, 1986
- 4) Steinberg D, et al (NIH consensus conference) Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 253 : 2080, 1985
- 5) JA Tobert : New developments in lipid-lowering therapy : the role of inhibitors of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase. *Circulation* 76 No 3 : 534, 1987
- 6) Scott M Grundy : Disorders of lipids and lipoproteins : Jay H. Stein, Internal medicine 3rd Ed. Little, Brown and Company : 2279, 1970
- 7) Scott M Grundy : HMG-CoA reductase inhibitors

- for treatment of hypercholesterolemia : *The New England Journal of Medicine* July 7 : 24, 1988
- 8) Grundy SM, Bilheimer DW : Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by mevinolin in familial hypercholesterolemia heterozygotes : Effects on cholesterol balance. *Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 2538, 1984
 - 9) Parker TS, McNamara DJ, Brown CD, et al : Plasma mevalonate as a measure of cholesterol synthesis in man. *J Clin Invest* 74 : 795, 1984
 - 10) Pappu AS, Bacon SP, Illingworth DR : The influence of lovastatin(mevinolin) on 24hour urinary mevalonate acid in familial hypercholesterolemia. *Clin Res* 35 : 625A, abstract 1987
 - 11) Brown MS, Goldstein JL : A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 232 : 34, 1986
 - 12) Goldstein JL, Brown MS : The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 46 : 897, 1977
 - 13) Brown MS, Goldstein JL : Lipoprotein receptors in the liver : control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 72 : 743, 1983
 - 14) Kesaniemi YA, Witztum JL, Steinbrecher UP : Receptor-mediated catabolism of low density lipoprotein in man : quantitation using glycosylated low density lipoprotein. *J Clin Invest* 71 : 950, 1983
 - 15) Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, et al : Lovastatin(mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia : a multicenter study. *Ann Intern Med* 107 : 609, 1987
 - 16) Olsson AG, Molgaard J, Von Schenk H : Synvinolin in hypercholesterolemia. *Lancet* 2 : 390, 1986
 - 17) Mol MJTM, Erkelens DW, Gevers Leuven JA, Schouten JA, Stalenhoef AFH : Effects of synvinolin(MK-733) on plasma lipids in familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2 : 936, 1986
 - 18) Nagaya N, Homma Y, Tamacs H, Shigematsu H, Hata Y, Goto Y : The effect of CS-514 on serum lipids and apolipoproteins in hypercholesterolemic subjects. *JAMA* 257 : 3088, 1987
 - 19) Hoeg JM, Maher MB, Zech LA, et al : Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 57 : 933, 1986
 - 20) 이향주 · 최강식 · 김삼옥 · 박승호 · 류왕성 · 유언호 : 고지혈증에서 lovastatin(mevacor)의 임상 효과. *대한내과학회잡지 제42차 대한내과학회 추계학술대회 초록집* : 281, 1990
 - 21) 안태훈 · 서홍석 · 노영문 : 고콜레스테롤혈증에 대한 lovastatin의 효과. *대한내과학회잡지 제42차 대한내과학회추계 학술대회 초록집* : 288, 1990
 - 22) Illingworth DR, Sexton GJ : Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Invest* 74 : 1972, 1984
 - 23) Bates MC, Warren SG, Grubb S, Chillag S : Effectiveness of low-dose lovastatin in lowering serum cholesterol. *Arch Intern Med* 150 : 1947, 1990.
 - 24) Tobert JA, Bell GD, Birtwell J, et al : Cholesterol-lowering effect of mevinolin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, in healthy volunteers. *J Clin Invest* 69 : 913, 1982
 - 25) Mabuchi H, Haba T, Tatami R, et al : Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 305 : 478, 1981
 - 26) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL : Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 80 : 4124, 1984
 - 27) Uauy R, Vega GL, Grundy SM, Bilheimer DW : Lovastatin therapy in receptor negative homozygous familial hypercholesterolemia : lack of effect on low density lipoprotein concentrations or turnover. *J Pediatr* 113 : 387, 1988
 - 28) Thompson GR, Ford J, Jenkinson M, Trayner I : Efficacy of mevinolin as adjuvant therapy for refractory familial hypercholesterolemia. *Q J Med* 60 : 803, 1986
 - 29) Laue L, Hoeg JM, Barnes K, Loriaux DL, Chrousos GP : The effect of mevinolin on steroidogenesis in patients with defects in the low density lipoprotein receptor pathway. *J Clin Endocrinol Metab* 64 : 531, 1987
 - 30) Illingworth DR, Corbin D : The influence of mevinolin on the adrenal cortical response to corticotropin in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 6291, 1985

- 31) Farnsworth WH, Hoeg JM, Maher M, Brittain EH, Sherins FJ, Brewer HB Jr : *Testicular function in type II hyperlipoproteinemic patients treated with lovastatin (mevinolin) or neomycin*. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 546, 1987
- 32) Hunninghake DB, Miller VT, Goldberg I, et al. *Lovastatin : follow-up ophthalmologic data*. *JAMA* 259 : 354, 1988
- 33) Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenpud J : *Myolysis and acute renal failure in a heart-transplant recipient receiving lovastatin*. *N Eng J Med* 318 : 46, 1988
- 34) East C, Alivizatos PA, Grundy SM, Jones PH, Farmer JA : *Rhabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation*. *N Engl J Med* 318 : 47, 1988
- 35) Tobert JA : *The two letters above (33 & 34) were referred to Dr. Tobert of Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, who offers the following reply*. *N Eng J Med* 48 : 318, 1988
- 36) Illingworth DR, Bacon S : *Hypolipidemic effects of HMG-Co A reductase inhibitors in patients with hypercholesterolemia*. *Am J Cardiol* 60 : 33 G, 1987