

## 고지혈증에서의 Lovastatin(Mevacor®)의 임상효과

중앙대학교 의과대학 내과학교실

이향주 · 민철홍 · 최강식 · 유왕성 · 유언호

= Abstract =

### Effects of Lovastatin(Mevacor®) on Lowering Plasma Lipids in Patients with Hyperlipidemia

Hyang Joo Lee, M.D., Chul Hong Min, M.D., Kang Sik Choi, M.D.,  
Wang Seong Ryu, M.D., Un Ho Ryoo, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung Ang University*

Lovastatin, a competitive inhibitor of the rate limiting enzyme in cholesterol biosynthesis was administered to 34 patients with primary hyperlipidemia, 20 mg once daily with the evening meal. Patients experienced mean total and LDL cholesterol reductions of 30.9% and 34.0% respectively. HDL cholesterol level was significantly increased by 15.4% and plasma triglyceride level was decreased by 11.2%. Maximal hypocholesterolemic effects were evident at 8 weeks, after which the effects were stable. Adverse effects were noted in 2 patients who had mild gastrointestinal symptoms, that subsided after discontinuing the drug.

We concluded that lovastatin is a well tolerated and effective agent for the treatment of primary hyperlipidemia.

**KEY WORDS :** Hyperlipidemia · Lovastatin.

## 서 론

혈장 콜레스테롤의 증가, 특히 LDL 콜레스테롤의 증가는 동맥경화증 및 관상동맥질환의 주요한 위험인자이며 HDL 콜레스테롤의 증가는 동맥경화증을 감소시킨다는 것이 역학적, 유전학적 측면 및 동물실험에서 입증되었다<sup>1)</sup>. 그 결과 식사요법과 지질저하제를 써서 LDL 콜레스테롤을 떨어뜨리고 HDL 콜레스테롤을 증가시키려는 임상시도가 이루어졌고 관상동맥질환의 발생율이 저하되었다<sup>2)</sup>.

대개 고지혈증 환자에서, 지질저하제는 6개월

이상의 엄격한 식사요법에도 만족할만한 혈장 LDL 콜레스테롤 수치에 도달하지 못한 경우 사용한다<sup>5)</sup>. Bile acid sequestrant인 cholestyramine, colestipol 등은 LDL 콜레스테롤을 낮추고 HDL 콜레스테롤을 저하시키나 중성지방을 증가시키는 경향이 있고 probucol은 LDL 콜레스테롤을 저하시키거나 동시에 HDL 콜레스테롤을 저하시키며 nicotinic acid, gemfibrozil 등은 LDL 콜레스테롤과 중성지방을 떨어뜨리고 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 반면 부작용이 많은 단점이 있었다<sup>6)</sup>. 최근 개발된 lovastatin은 콜레스테롤 합성의 초기 단계에서 HMG-coA reductase를 억제하여 총콜레스테

콜과 LDL 콜레스테롤을 떨어뜨리며 중성지방을 저하시키고 HDL 콜레스테롤을 상승시키는 약제이다. 저자들은 이를 비가죽성 고지혈증 환자들에서 12주간 투여하여 주기적으로 혈청지질을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

## 대상 및 방법

1989년 7월부터 동년 12월까지 중앙대학교 의과대학부속 성심병원 내과외래를 방문한 환자들 중 총콜레스테롤치가 240mg/dl 이상이며 washout baseline period 중에 계속 240mg/dl 이상이었던 34명을 대상으로 하였다. 남자 9명, 여자 25명이었으며 이들의 평균연령은 56.8세였다. 대상환자들 중 1) 70세 이상과 18세 미만인 자 2) 폐경기 전의 여자 3) 간 및 신기능검사 이상자 4) 당뇨병 혹은 공복시 혈당이 140mg/dl 이상인 자 5) 협심증 및 3개월 미만의 급성심근경색환자 6) 갑상선 기능 저하증, 신증후군 및 다른 원인에 의한 2차성 고콜레스테롤혈증 환자 7) 혈청 중성지방 치수가 400mg/dl 이상인 환자들은 제외하였다. 예비검색기간 및 washout baseline period 중 다른 지질저하제의 투여를 중지하였으며 통상 식사를 하되 과다한 지방식 및 음주를 삼가도록 하였다. 투약전 및 8주 투약후 이학적 검사, 심전도, 안저검사 등을 시행하였으며 4주마다 12시간 이상 공복한 후 방문하여 부작용의 유무, 투약 준수 여부를 점검하였으며 맥박, 혈압을 기록하고 요산, BUN, creatinine, CPK, SGOT, SGPT 등을 측정하였다.

투약은 저녁식사 직후 lovastatin 20mg 1정을 복용토록 하였다. 혈청지질의 측정은 총콜레스테롤과 중성지방은 효소법, HDL 콜레스테롤은 침강법, LDL 콜레스테롤은 total cholesterol-(TG/5+HDL cholesterol)로 구하였다.

## 결 과

Lovastatin 투여에 따른 혈청 지질의 변화는 총콜레스테롤은 투여전  $311 \pm 41$ mg/dl에서  $215 \pm 75$ mg/dl로( $p < 0.0001$ ) 중성지방은  $181 \pm 63$ mg/dl에서  $161 \pm 59$ mg/dl로( $p < 0.05$ ) LDL 콜레스테롤은  $232 \pm 38$ mg/dl에서  $153 \pm 31$ mg/dl로( $p < 0.01$ ) 통계적으로 유의하게 감소하였으며 HDL 콜레스테롤은  $45 \pm 13$ mg/dl에서  $52 \pm 12$ mg/dl로( $p < 0.0001$ ) 유의하게 증가하였고 LDL/HDL ratio는  $5.7 \pm 3.0$ 에서  $2.8 \pm 1.5$ 로( $p < 0.001$ ) 유의하게 감소하였다. 그외 약제투여 후 4주, 8주에 측정된 혈청 지질의 변화는 Table 1. 및 Fig. 1, 2와 같다. 약제 투여에 따른 부작용으로는 1예에서 오심, 구토, 변비 등의 위장관 증상을, 1예에서 두통, 소화불량 등을 호소하여 투약을 중단하였으며 1예에서는 수면장애가 나타났으나 12주까지 투약을 완료할 수 있었다.

## 고 안

고지혈증 환자의 치료는 저포화지방식의 엄격한

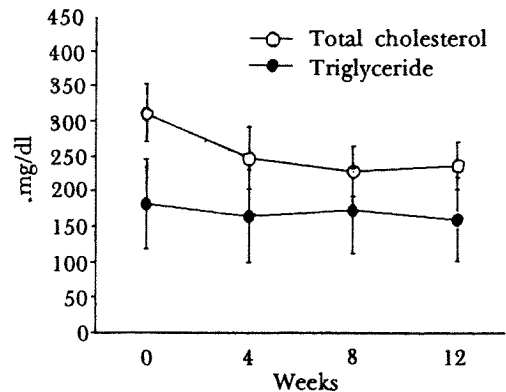


Fig. 1. Changes of total cholesterol and triglyceride.

Table 1. Changes in serum lipid profiles with lovastatin

|                   | 0 wk      | 4 wks     | 8 wks     | 12 wks    | % change |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Total cholesterol | 311 ± 41  | 247 ± 45  | 228 ± 37  | 236 ± 34  | -30.9    |
| Triglyceride      | 181 ± 63  | 165 ± 65  | 172 ± 61  | 161 ± 59  | -11.2    |
| LDL cholesterol   | 232 ± 38  | 168 ± 48  | 142 ± 39  | 153 ± 31  | -34.0    |
| HDL cholesterol   | 45 ± 13   | 47 ± 13   | 52 ± 11   | 51 ± 12   | +15.4    |
| LDL/HDL ratio     | 5.7 ± 3.0 | 3.9 ± 1.9 | 2.9 ± 1.0 | 3.2 ± 1.2 | -50.5    |

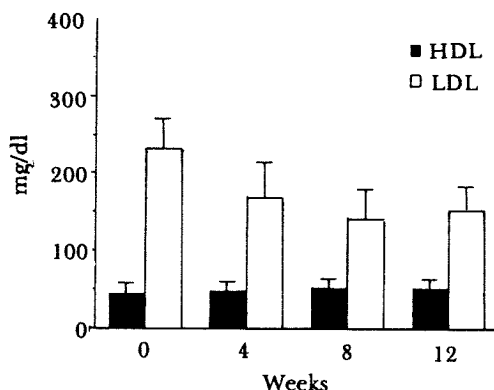


Fig. 2. Changes of HDL cholesterol and LDL cholesterol.

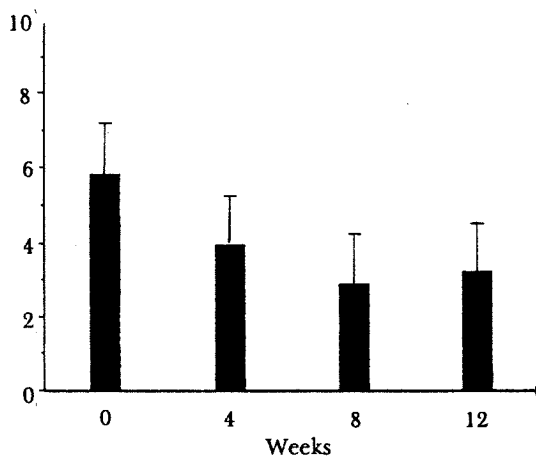


Fig. 3. Ratio of LDL cholesterol to HDL cholesterol.

식사요법부터 시작한다. 그러나, 대부분 혈장 콜레스테롤을 10% 이내로 낮추는데 그치므로 기대하는 만큼의 지질저하 효과를 얻을 수 없다<sup>7)</sup>. 또한 체내 총콜레스테롤의 2/3는 간과 장에서 합성되므로 간에서의 콜레스테롤 합성을 억제하여 혈장 총콜레스테롤을 저하시키는 것이 보다 효과적인 방법으로 간주되고 있다<sup>8)</sup>. 최근 개발된 lovastatin은 *monascus ruber*와 *aspergillus terreus*에서 분리된 HMG coA reductase의 경쟁억제로<sup>9)</sup> 다른 HMG coA reductase 저해제인 compactin, simvastatin, pravastatin, SRI 62320 등보다 광범위하게 연구되고 임상적으로 투여되어온 약제이다<sup>10)</sup>. 주요 작용기전은 간에서 콜레스테롤 생합성 초기의 속도제한 효소인 HMG coA reductase를 억제함으로써 HMG coA의 mevalonic acid로의 전환을

막아 콜레스테롤 합성을 감소시키는 것으로<sup>11)</sup>, 필요한 콜레스테롤을 혈장 LDL pool로부터 얻기 위해 세포막에 high affinity의 LDL 수용체가 대량으로 증가되어 LDL catabolism이 증가된다<sup>12)</sup>. Kovanen 등은 동물실험을 통하여 lovastatin의 LDL 저하효과는 이러한 두 가지 방식, 즉 LDL 합성의 억제와 간의 수용체를 통한 LDL catabolism의 증가로 일어남을 입증하였다<sup>13)</sup>. 혈장 LDL 콜레스테롤을 저하시키는 기전들 중 어느것이 더 중요한가는 가족성 혹은 비가족성 고지혈증에 따른 개인별 차이가 있다. Bilheimer등이 가족성 고콜레스테롤혈증 환자들에서 lovastatin의 지질저하효과는 LDL 수용체의 증가로 인한 LDL catabolism의 증가 때문이라고 한 반면<sup>14)</sup> Grundy와 Vega등은 비가족성 고콜레스테롤혈증 환자들에서 LDL 합성의 감소는 발견할 수 있었으나 LDL catabolism의 증가는 확인되지 않았다고 하였다. 그러나, 이는 유도된 LDL 수용체가 LDL catabolism 보다는 주로 VLDL remnant catabolism에 관여하기 때문이라고 한다. LDL은 VLDL remnant로부터 형성되므로 VLDL remnant catabolism의 증가는 곧 LDL 생성의 감소를 가져온다<sup>15)</sup>. 혈장 콜레스테롤 및 lipoprotein에 대한 lovastatin의 효과는 용량의존적이다. 보고자들에 따라 약간의 차이는 있으나 대개 총콜레스테롤은 1일 10~20mg 투여시 15~20%, 80mg 투여시에는 30% 이상 감소하며 LDL 콜레스테롤은 10mg 투여시 20%, 40mg 투여시 34%, 80mg 투여시에는 40% 정도 감소하고 HDL 콜레스테롤은 약 5~13% 증가하여 atherogenic index (LDL/HDL ratio)가 저해된다<sup>16-20)</sup>. Apoprotein B는 1일 40mg 투여로 25%까지 감소된다. 각각의 LDL 입자는 1개의 apoprotein B를 함유하며<sup>21)</sup>, 다른 lipoprotein에는 apoprotein B가 거의 없으므로<sup>22)</sup> 혈장 apoprotein B의 감소는 곧 혈장 내 LDL 입자의 감소를 의미한다. Apoprotein A1과 A2는 HDL 콜레스테롤에 대한 효과와 일치하여 증가하나 용량에 따라 차이가 크다. Garg<sup>23)</sup> 등은 경도 또는 중등도로 혈장 콜레스테롤이 상승된 인슐린 비의존성 당뇨병 환자들에게 lovastatin 20mg을 4주간 투여한 결과 HDL 콜레스테롤의 변화는 없었으나 총콜레스테롤 26%, LDL 콜레스테롤 20%, 중성지방은 11.2%, LDL 콜레스테롤은

34.0% 저하되었으며 HDL 콜레스테롤은 15.4% 상승하였다.

치료효과는 투약후 2주부터 현저해져 4~6주에 최고효과가 나타나고 이후 안정된다<sup>7)</sup>. 투여방법은 1일 1회, 혹은 2회 분할로 식사와 함께 투여하며 분할투여가 보다 효과적이나 간편한 1회 투여를 일반적으로 사용하고 있다. 콜레스테롤의 생합성은 주기적 변화가 있어 자정에서 새벽 5시까지의 밤사이에 가장 많이 합성되므로 1일 1회 투약시에는 저녁에 투여하는 것이 동량을 아침에 투여하는 것보다 효과적이다<sup>24)</sup>. 본 연구에서도 1일 1회 저녁식사와 함께 투여하였으며 투여한지 8주째에 LDL 콜레스테롤의 가장 현저한 저하가 관찰되었다.

부작용은 위장관 증세인 오심, 소화불량, 변비 등이 흔하며<sup>25)</sup> 그외 두통, 피로, 수면장애, 피부 발진, 근육통 등이 때로 나타난다. 이중 근육통은 가장 심각한 부작용으로 cycloserine, gemfibrozil, nicotinic acid와의 병행요법시 발생하기 쉬우며 심한 경우 급성신부전을 유발한다<sup>26,27)</sup>. Transaminase가 투약후 6주경부터 증가할 수 있으나 일시적인 현상으로 투약을 중단하면 정상화 된다<sup>28)</sup>. 동물실험시 발생했던 백내장을 조기에 발견하기 위하여 slit lamp 검사를 주기적으로 시행하여 수정체 혼탁 여부를 검사해야 한다<sup>7, 10)</sup>. 본 예에서는 1명이 투약 4주째에 오심, 구토, 변비등의 위장관 증세를, 1명이 두통, 소화불량 등의 증세를 호소하여 투약을 중지하였다. 그외 1명에서 수면장애가 나타났으나 12주까지 투약을 완료할 수 있었다.

## 결 론

총 34명의 고지혈증 환자에게 1일 lovastatin 20 mg 1정을 12주간 투여하여 혈청 지질의 변화를 관찰한 결과 다음의 성적을 얻었다.

1) 혈청 총콜레스테롤은  $311 \pm 41 \text{ mg/dl}$ 에서  $236 \pm 34 \text{ mg/dl}$ 로, LDL 콜레스테롤은  $232 \pm 38 \text{ mg/dl}$ 에서  $153 \pm 31 \text{ mg/dl}$ 로, 중성지방은  $181 \pm 63 \text{ mg/dl}$ 에서  $161 \pm 59 \text{ mg/dl}$ 로 감소하였으며 HDL 콜레스테롤은  $45 \pm 13 \text{ mg/dl}$ 에서  $51 \pm 12 \text{ mg/dl}$ 로 증가하였다.

2) 2예에서 위장관 증상으로 투약을 중단했으나 그외 심각한 부작용은 나타나지 않았다.

## References

- 1) Cholesterol consensus conference : Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 253 : 2080, 1985
- 2) Peto R, Yusuf S, Collins R : Cholesterol-lowering trial results in their epidemiologic context. *Circulation* 72 : III-451, 1985
- 3) Pamela A, Sytkowski, Kannel WB : Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The framingham heart study. *N Engl J Med* 322 : 1635, 1990
- 4) Lipid research clinics program : The lipid research clinics coronary primary prevention trial results 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251 : 351, 1984
- 5) Cholesterol adult treatment panel report : Report of the national cholesterol education program. expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Arch Intern Med* 148 : 36, 1985
- 6) Margolis S : Clinical review. Diagnosis and management of abnormal plasma lipids. *J Clin Endocrinol Metab* 70 : 821, 1990
- 7) The lovastatin study group II : Therapeutic response to lovastatin (Mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia. *JAMA* 256 : 2829, 1986
- 8) Salter EE, Macdonald JS : Mechanism of action and biological profile of HMG coA reductase inhibitors. a new therapeutic alternative. *Drug* 36 : 72, 1988
- 9) Alberts AW, Chen J, Kuron G, Hunt V, Huff J, Hoffman C, Rothrock J, Lopez M, Joshua H, Harris E, Patchett A, Monaghan R, currie S, Stapley E, Albers-Schonberg G, Hensens O, Hirshfeld J, Hoogsteen K, Liesch J, Springer J : mevinolin : a highly potent competitive inhibitor of 3-hydroxy 3-methylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 3957, 1980
- 10) Tobert JA : New developments in lipid-lowering therapy : the role of inhibitors of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase. *Circulation* 76 : 534, 1987
- 11) Rodwell VW, Nordstrom JL, Mitschell JJ : Regulation of HMG coA reductase. *Adv Lipid Res* 14 : 1, 1976
- 12) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein

- JL : *Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Proc Natl Acad Sci USA 80 : 4124, 1983*
- 13) Kovanen PT, Bilheimer DW, Goldstein JL, Jaramillo JJ, Brown MS : *Regulatory role for hepatic low density lipoprotein receptors in vivo in the dog. Proc Natl Acad Sci USA 78 : 1194, 1981*
  - 14) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, Goldstein JL : *Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low-density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Proc Natl Acad Sci USA 80 : 4124, 1983*
  - 15) Grundy SM, Vega GL : *Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. J Lipid Res 26 : 1464, 1985*
  - 16) Illingworth DR, Sexton GJ : *Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Invest 74 : 1972, 1984*
  - 17) Walker JF, Tobert JA : *The clinical efficacy and safety of lovastatin and MK-733-an overview. Eur Heart J 8 : 93, 1987*
  - 18) Hoeg JM, Maher MB, Zech LA, Bailey KR, Gregg RE, Lackner KJ, Fojo SS, Anchors MA, Bojanovski M, Srpecher DL, Brewer HB Jr : *Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol 57 : 933, 1986*
  - 19) The lovastatin study group III : *A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. JAMA 260 : 359, 1988*
  - 20) Havel RJ, Hunnigake DB, Illingworth DR, Lees RS, Stein EA, Tobert JA, Bacon SR, Bolognese JA, Frost PH, Lamkin GE, Lees AM, Leon AS, Gardner K, Johnson G, Mellies MJ, Rhymer PA, Tun P : *A multicenter study of lovastatin (mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. Ann Intern Med (in Press)*
  - 21) Elovson J, Jacobs JC, Schumaker VN, Puppione DL : *Molecular weights of apoprotein B obtained from low-density lipoprotein (apoprotein B-P I) and from rat very low-density lipoprotein (apoprotein B-P III). Biochemistry 24 : 1569, 1985*
  - 22) Durrington P, Bolton C, Hartog M : *Serum and lipoprotein apolipoprotein B levels in normal subjects and patients with hyperlipoproteinemia. Clin Chem Acta 82 : 151, 1978*
  - 23) Garg A, Grundy SM : *Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 318 : 81, 1988*
  - 24) Parker TS, McNamara DJ, Brown CD, Kolb R, Ahren EH Jr, Alberts AW, Tobert JA, Chen J, DeSchepper PI : *Plasma mevalonate as a measure of cholesterol synthesis in man. J Clin Invest 74 : 795, 1984*
  - 25) 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*
  - 26) Norman DJ, Illingworth DR, Munson J, Hosenslad J : *Moylisis and acute renal failure in a heart transplant recipient receiving lovastatin. N Engl J Med 318 : 46, 1988*
  - 27) Marais GE, Larson KK : *Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by combination lovastatin and gemfibrozil therapy. Ann Intern Med 112 : 228, 1990*
  - 28) Grundy SM : *HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med 319 : 24, 1988*