

고콜레스테롤혈증 환자에서 Lovastatin(Mevacor®)의 임상효과

서울대학교 의과대학 내과학교실

김준수 · 채인호 · 박승우 · 홍석근 · 김효수 · 김철호
손대원 · 오병희 · 이명목 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

= Abstract =

Clinical Efficacy of Lovastatin in Patients with Hypercholesterolemia

June Soo Kim, M.D., In-Ho Chai, M.D., Seung Woo Park, M.D.,
Suk Keun Hong, M.D., Hyo Soo Kim, M.D., Cheol Ho Kim, M.D.,
Dae Won Sohn, M.D., Byung Hee Oh, M.D., Myoung Mook Lee, M.D.,
Young Bae Park, M.D., Yun Shik Choi, M.D., Jung Don Seo, M.D., Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background : This study was designed to evaluate the clinical efficacy of lovastatin, HMG-CoA reductase inhibitor, in patients with hypercholesterolemia.

Methods and Results : Lovastatin 20 to 80 mg were administered once daily for 12 weeks in twenty five patients(11 male, 14 female ; nine patients with familial hypercholesterolemia) with hypercholesterolemia($> 240\text{mg/dl}$). Compared with pretreatment levels, lovastatin significantly decreased levels of total cholesterol($309 \pm 46\text{mg/dl}$ versus $201 \pm 37\text{mg/dl}$) by 35%, LDL-cholesterol($230 \pm 48\text{mg/dl}$ versus $125 \pm 40\text{mg/dl}$) by 46% and triglyceride(170 ± 76 versus $142 \pm 66\text{mg/dl}$) by 11% ($p < 0.05$) with significantly decreased levels of total-cholesterol/HDL-cholesterol ratio(7.4 ± 2.1 versus 4.6 ± 1.5) and LDL-cholesterol/HDL-cholesterol ratio(5.6 ± 1.9 versus 2.9 ± 1.4) ($p < 0.005$ except triglyceride, respectively). The level of Apo B($183 \pm 32\text{mg/dl}$ versus $114 \pm 26\text{mg/dl}$) was decreased significantly by 37% ($p < 0.005$) with significantly decreased level of Apo B/Apo A-1 ratio(1.6 ± 0.4 to 1.0 ± 0.3) ($p < 0.005$) while the level of Apo A-1(115 ± 22 to $122 \pm 26\text{mg/dl}$) was increased significantly by 6% ($p < 0.05$). No serious side effects were found.

Conclusions : Results from the present study show that lovastatin is an effective and well-tolerated cholesterol-lowering agent.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Lovastatin.

서론

고콜레스테롤혈증 환자에 cholestyramine, gem-

fibrozil, niacin을 장기간 투여하여 혈청 총콜레스테롤(total cholesterol, 이하 Total-C로 약함) 특히 저밀도지단백 콜레스테롤(low density lipoprotein

cholesterol, 이하 LDL-C로 약함)을 감소시킬 때 심근경색증으로 인한 사망율의 빈도가 감소된다고 보고¹⁻³⁾된 이후 관동맥질환의 위험 요인이 있는 고콜레스테롤혈증 환자에서 이들 약물이 많이 사용되어 왔다. 그러나 이들 약물은 부작용으로 투여를 중단하는 경우도 많아 이들 약물보다 부작용이 적으며 혈청 지질 개선 효과가 큰 약물이 필요로 하게 되었다. Lovastatin은 HMG-CoA還元酵素阻害劑중의 하나로 혈청 Total-C치, LDL-C치 및 중성지방(triglyceride, 이하 TG로 약함)치를 감소시키고, 고밀도지단백 콜레스테롤(high density lipoprotein, 이하 HDL-C로 약함)치를 증가시키는 효과가 있고 비교적 부작용이 적다고 알려져 있다⁴⁻¹⁰⁾. 또한 1990년 12차 유럽 순환기 학회에서 발표된 Familial Atherosclerosis Treatment Study(FATS)의 예비 결과에서 lovastatin과 colestipol 병용요법으로 기존의 관동맥 병변이 호전되는 소견을 관찰하여 고콜레스테롤혈증 환자에서 관동맥질환의 일차 예방 뿐 아니라 이미 존재하는 관동맥 병변을 호전시킬 수 있는 가능성을 제시하였다.

저자들은 고콜레스테롤혈증 치료에 있어 lovastatin의 임상효과를 평가하기 위하여 비가족성 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 및 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에 lovastatin을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

대상 및 방법

1. 대 상

1991년 2월부터 동년 12월까지 서울대학교 병원 내과외래를 방문한 환자들중 혈청 Total-C치가 240mg/dl 이상인 환자 33명을 대상으로 하였다. 대상환자 선정시 1) 70세 이상과 18세 미만인 자 2) 폐경기전의 가임여성 3) 혈청 TG치가 400mg/dl 이상인 환자 4) type I, III, IV, 혹은 V형 고지혈증 환자 5) 심한 간 혹은 신질환 환자 6) 3개월 미만의 급성 심근경색증 환자 7) 2차성 고콜레스테롤혈증 환자들은 제외하였다. 분석 대상은 placebo 투약후 제외된 5명과 lovastatin 투약 기간 중 탈락된 3명을 제외한 25명(가족성 고지혈증 환자 9명 포함, 평

균연령: 53 ± 9 세; 남자 11예, 여자 14예)으로 하였다. 가족성 고콜레스테롤혈증 환자의 진단은 가족력과 Achilles腱 두께로 진단하였다.

2. 방 법

선택기준에 부합되는 환자들은 치료 시작전 병력, 이학적 검사, 안과학적 검사 및 검사실 검사(전혈구계산치, 뇨검사, 간기능검사, 혈청 뇨산, 혈청 BUN, 혈청 크레아티닌, 혈청 CPK, 혈청 LDH, 공복시 혈당)를 시행하였다. 일단 치료가 시작된 후에는식이습관을 바꾸지 않도록 하였다.

약물투여는 우선 4주간 placebo를 투여 후 측정된 혈청 Total-C치가 240mg/dl 이상인 경우 lovastatin 20mg을 1일 1회 저녁식사시 경구로 4주간 투여하였다. 4주말에 측정된 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이하인 경우 lovastatin 투여 용량을 증량하지 않고 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이상인 경우 lovastatin 투여 용량을 40mg으로 증량하여 1일 1회 4주간 투여하였다. 8주말에 측정된 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이하인 경우 lovastatin 투여 용량을 증량하지 않고, 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이상인 경우 lovastatin 투여 용량을 80mg으로 증량하여 1일 1회 4주간 투여하였다. 12주말에 측정된 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이하인 경우 lovastatin 투여를 중단하고, 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이상인 경우 lovastatin 80mg을 본 연구 기간보다 4주간 더 연장하여 투여하였다(Table 1).

혈청 지질 및 아포지단백(apolipoprotein) 검사는 4주간의 placebo 기간, lovastatin 투여 4, 8, 12주 및 치료 종료후 4주간의 washout period 후 방문시 Total-C, LDL-C, HDL-C, TG, Apo A-1, Apo B를 측정하였다. Total-C는 효소법(cholesterol esterase cholesterol oxidase peroxidase)¹¹⁾, LDL-C는 $LDL-C = Total-C - (TG/5 + HDL-C)$ 로¹²⁾, HDL-C는 phosphotungstate로 분리 후 효소법¹³⁾, TG는 효소법¹⁴⁾으로 측정하였으며, Apo-1 및 Apo B는 immunonephelometric assay에 의해 측정하였다.

4주간의 placebo 기간 및 lovastatin 투여 4, 8, 12주 방문시 유해반응에 대한 문진과 대상환자 선정시 시행하였던 검사실검사를 시행하였다. 안과학적·검사는 lovastatin 투여 12주말에 시행하여 투여전과 비교하였다.

Table 1. Schedule and drug dosage

placebo period	drug period	drug period	drug period	washout period
-4 wks	0 wks	4 wks	8 wks	12 wks
lovastatin :	20mg qpm	40mg qpm	80mg qpm	
		T-cho<200mg/dl	T-cho<200mg/dl	

3. 통 계

모든 자료는 평균과 표준편차로 표시하였으며
약제 투여 전후의 혈청지질치의 변화는 paired t-
test를 이용하여 검정하고 p value가 0.05 이하이면
통계학적으로 유의하다고 인정하였다.

결 과

1. 혈청 지질치의 변화(Table 2, Fig. 1)

1) Total-C은 기준치가 평균 309±46mg/dl였으
며, placebo 투여 4주말에는 평균 305±50mg/dl
(mean percent change -1%)로 기준치에 비교하

Table 2. Changes of serum lipid level during lovastatin treatment

	baseline	placebo	4 wks	8 wks	12 wks	washout
Total-C(mg/dl)	309±46	305±50	243±53**	216±40**	201±37**	275±41**
LDL-C(mg/dl)	230±48	229±53	169±57**	144±45**	125±40**	195±48**
HDL-C(mg/dl)	44±15	43±13	43±13	44±11	46±12	42±12
Total-C/HDL-C ratio	7.4±2.1	7.6±2.6	6.0±2.2**	5.2±1.7**	4.6±1.5**	7.0±2.5
LDL-C/HDL-C ratio	5.6±1.9	5.5±1.9	4.2±2.0**	3.5±1.6**	2.9±1.4**	5.0±2.1
TG(mg/dl)	170±76	162±64	149±53	140±45	142±66*	184±91

Values are mean±standard deviation *p<0.05; **p<0.005 vs baseline

C : cholesterol LDL : low-density lipoprotein HDL : high-density lipoprotein

TG : triglyceride LDL-C=Total C-(HDL-C+TG/5)

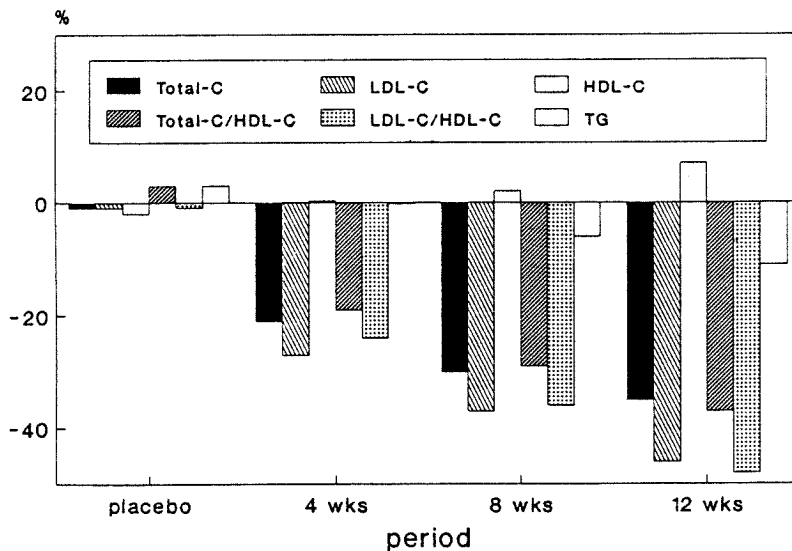


Fig. 1. Mean percent changes of serum lipid during lovastatin treatment
Abbreviations as in Table 2.

여 유의한 변화가 없었으나, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 $243 \pm 53 \text{mg/dl}$ (-21%)로, 8주 말에는 평균 $216 \pm 40 \text{mg/dl}$ (-30%)로, 12주 말에는 평균 $201 \pm 37 \text{mg/dl}$ (-35%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주 말에는 평균 $275 \pm 41 \text{mg/dl}$ 였다.

2) LDL-C는 기준치가 평균 $230 \pm 48 \text{mg/dl}$ 였으며, placebo 투여 4주 말에는 평균 $229 \pm 53 \text{mg/dl}$ (-1%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 $169 \pm 57 \text{mg/dl}$ (-27%)로, 8주 말에는 평균 $144 \pm 45 \text{mg/dl}$ (-37%)로, 12주 말에는 평균 $125 \pm 40 \text{mg/dl}$ (-46%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주 말에는 평균 $195 \pm 48 \text{mg/dl}$ 였다.

3) HDL-C는 기준치가 평균 $44 \pm 15 \text{mg/dl}$ 였으며, placebo 투여 4주 말에는 평균 $43 \pm 13 \text{mg/dl}$ (-2%)로, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 $43 \pm 13 \text{mg/dl}$ (0%)로, 8주 말에는 평균 $44 \pm 11 \text{mg/dl}$ (2%)로, 12주 말에는 평균 $46 \pm 12 \text{mg/dl}$ (7%)로 기준치에 비교하여 각각 유의한 변화가 없었다. washout period 4주 말에는 평균 $42 \pm 12 \text{mg/dl}$ 였다.

4) Total-C/HDL-C ratio는 기준치가 평균 7.4 ± 2.1 였으며, placebo 투여 4주 말에는 평균 7.6 ± 2.6 (3%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 6.0 ± 2.2 (-19%)로, 8주 말에는 평균 5.2 ± 1.7 (-29%)로, 12주 말에는 평균 4.6 ± 1.5 (-37%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주 말에는 평균 7.0 ± 2.5 였다.

5) LDL-C/HDL-C ratio는 기준치가 평균 5.6 ± 1.9 였으며, placebo 투여 4주 말에는 평균 5.5 ± 1.9 (-1%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 없었으나, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 4.2 ± 2.0 (-24%)로, 8주 말에는 평균 3.5 ± 1.6 (-36%)로, 12주 말에는 평균 2.9 ± 1.4 (-48%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주 말에는 평균 5.0 ± 2.1 였다.

6) TG는 기준치가 평균 $170 \pm 76 \text{mg/dl}$ 였으며, placebo 투여 4주 말에는 평균 $162 \pm 64 \text{mg/dl}$ (3%)로, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 $149 \pm 53 \text{mg/dl}$ (0%)로, 8주 말에는 평균 $140 \pm 45 \text{mg/dl}$ (-6%)로

기준치에 비교하여 각각 유의한 변화가 없었으나, 12주 말에는 평균 $142 \pm 66 \text{mg/dl}$ (-11%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 있었다($p < 0.05$). washout period 4주 말에는 평균 $184 \pm 91 \text{mg/dl}$ 였다.

2. 혈청 아포지단백치의 변화(Table 3, Fig. 2)

1) Apo A-1은 기준치가 평균 $115 \pm 22 \text{mg/dl}$ 였으며, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 $114 \pm 29 \text{mg/dl}$ (-1%)로, 8주 말에는 평균 $116 \pm 22 \text{mg/dl}$ (1%)로 기준치에 비교하여 각각 유의한 변화가 없었으나, 12주 말에는 평균 $122 \pm 26 \text{mg/dl}$ (6%)로 기준치에 비교하여 유의한 변화가 있었다($p < 0.05$). washout period 4주 말에는 평균 $115 \pm 23 \text{mg/dl}$ 였다.

2) Apo B는 기준치가 평균 $183 \pm 32 \text{mg/dl}$ 였으며, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 $136 \pm 39 \text{mg/dl}$ (-25%)로, 8주 말에는 평균 $124 \pm 25 \text{mg/dl}$ (-31%)로, 12주 말에는 평균 $114 \pm 26 \text{mg/dl}$ (-37%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주 말에는 평균 $165 \pm 28 \text{mg/dl}$ 였다.

3) Apo B/Apo A-1 ratio는 기준치가 평균 1.6 ± 0.4 였으며, lovastatin 투여 4주 말에는 평균 1.2 ± 0.4 (-24%)로, 8주 말에는 평균 1.1 ± 0.3 (-31%)로, 12주 말에는 평균 1.0 ± 0.3 (-40%)로 기준치에 비교하여 각각 유의하게 감소하였다($p < 0.005$). washout period 4주 말에는 평균 1.5 ± 0.4 였다.

3. 12주간 1일 투여 용량을 80mg까지 증량하여도 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이상인 경우는 7명이었고, 이중 6명이 가족성 고콜레스테롤혈증 환자이었다. 이들에 80mg을 4주간 더 연장하여 투여한 결과 1명에서만 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이하로 감소하였다.

4. 부작용

경미한 소양감을 동반한 피부발진이 lovastatin 투여용량을 80mg으로 증량한 1명에서 발생하였으나 투약을 중지할 정도는 아니었고, 특별한 치료없이 소실되었다.

5. 검사 소견의 변화

혈청 CPK의 경미한 상승($147 \text{ U/L} \rightarrow 416 \text{ U/L}$)이

Table 3. Changes of serum apolipoprotein level during lovastatin treatment

	baseline	4 wks	8 wks	12 wks	washout
Apo A-1(mg/dl)	115± 22	114± 29	116± 22	122± 26*	115± 23
Apo B(mg/dl)	183± 32	136± 39**	124± 25**	114± 26**	165± 28**
Apo B/Apo A-1 ratio	1.6± 0.4	1.2± 0.4**	1.1± 0.3**	1.0± 0.3**	1.5± 0.4*

Values are mean± standard deviation *p<0.05 ; **p<0.005 vs baseline

Apo A-1 : apolipoprotein A-1 Apo B : apolipoprotein B

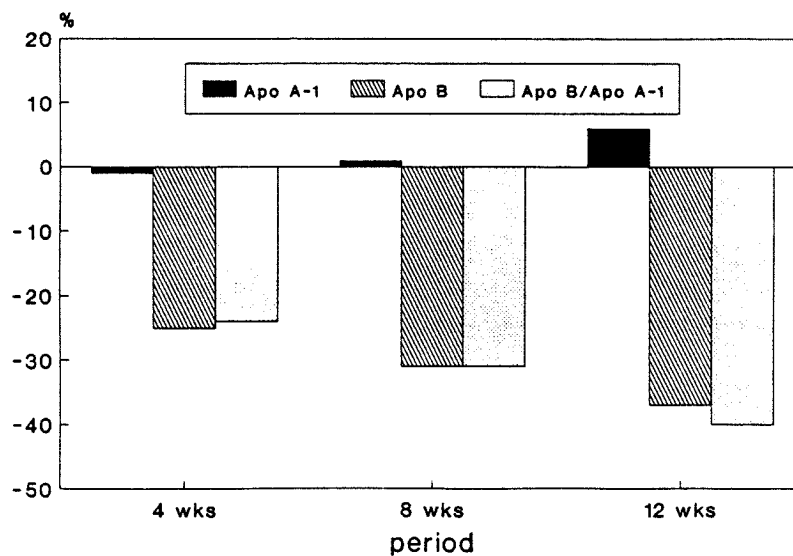


Fig. 2. Mean percent changes of serum apolipoprotein during lovastatin treatment
Abbreviations as in Table 3.

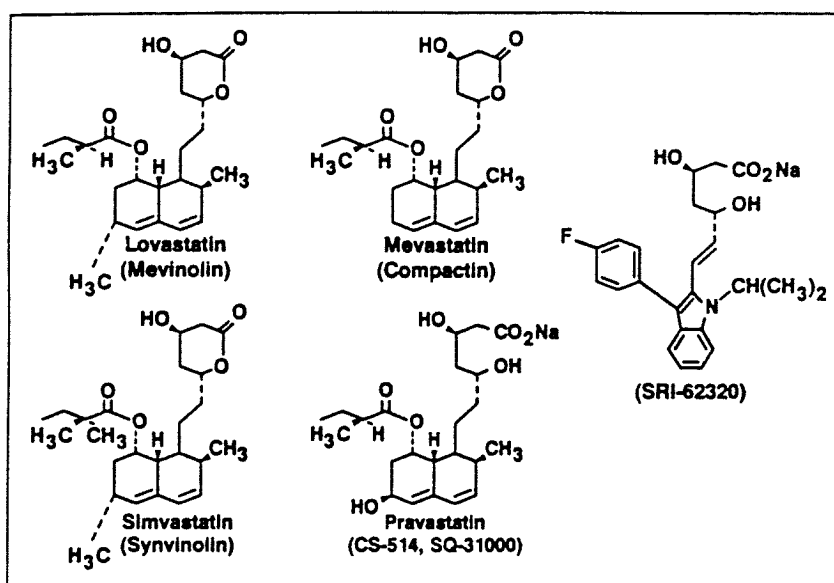


Fig. 3. Structure of various 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor.

lovastatin 투여용량을 80mg으로 증량한 1명에서, 혈청 transaminase의 상승을 동반하지 않은 혈청 빌리루빈의 상승(0.8mg/dl→2.2mg/dl)이 lovastatin 투여용량을 40mg으로 증량한 1명에서 발생하였으나 임상적으로 문제가 되지 않았다. 안과학적 검사는 lovastatin 투여전후로 비교가 가능한 10례에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다.

고 안

고콜레스테롤혈증을 치료하는 데 있어 우선 식이요법을 3 내지 6개월 정도 실시 후 혈청 지질 개선효과가 현저하지 않을 때 약물요법을 고려하여야 한다¹⁵⁾. 그러나 식이요법만으로 혈청 콜레스테롤치가 15% 정도 감소¹⁶⁾되나 중등도 이상의 비가족성 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 및 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서는 식이요법만으로는 지질 개선효과가 미흡함으로 약물요법을 병용하는 경우가 많다.

HMG-CoA 還元酵素阻害劑는 현재까지 여러가지 종류가 개발되어 있는 데(Fig. 3 참조), 초기에 *Penicillium citrinum*에서 개발된 Mevastatin(compactin)은 헤테로형 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서 혈청 콜레스테롤치 및 LDL-C치의 22 내지 29%의 감소효과를 보였으나¹⁷⁾ 초기 동물 실험에서 독성이 알려져 현재는 임상에서 사용되지 않고 있다. Lovastatin(Mevinolin)은 HMG-CoA 還元酵素阻害劑중 최초로 FDA에 공인되어, 임상적으로 광범위하게 연구된 약제로 *Aspergillus terreus*에서 개발되었고, Mevastatin보다 지질 개선효과가 더 우수한 것으로 보고되고 있다¹⁸⁾. 다른 고지혈증 치료제와 비교 연구에서도 cholestyramine¹⁹⁾, gemfibrozil²⁰⁾, probucol²¹⁾보다 혈청 Total-C치 및 LDL-C치의 감소 효과가 더 우수한 것으로 보고되고 있다.

HMG-CoA 還元酵素阻害劑의 작용기전은 간에서 콜레스테롤을 생합성 초기단계인 HMG-CoA에서 mevalonate로 환원되는 과정에 관여하는 HMG-CoA reductase를 경쟁적으로 억제함으로써 LDL 생성을 억제할 뿐 아니라 저밀도 지단백 수용체(LDL receptor)의 수를 증가시켜 혈청내 LDL-C의 제거를 촉진시킨다고 알려져 있다^{4,22)}. 그러나 콜

레스테롤 생합성 초기단계인 HMG-CoA에서 mevalonate로 환원되는 과정에서 세포막 기능이나 스테로이드 생성에 필요한 콜레스테롤 생성은 억제하지 않는 것으로 보고되고 있다²³⁾.

Lovastatin의 혈청 지질 개선효과를 단독 투여와 다른 고지혈증 치료제와 병용시로 구분해서 보면, lovastatin 단독 투여의 경우 헤테로형 가족성 고콜레스테롤혈증 환자에서는 혈청 콜레스테롤치 및 LDL-C치의 23 내지 35%의 감소 및 혈청 HDL-C치의 유의한 증가효과를 보였고^{4,7)}, 비가족성 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서는 혈청 LDL-C치가 31 내지 40% 감소소견을 보였다^{5,6)}. 다른 고지혈증 치료제와 병용한 경우에는 지질 개선효과가 증대될 수 있는 데 colestipol과 함께 투여시에는 혈청 LDL-C치가 50% 이상 감소소견을 보였다^{4,7,8)}. Lovastatin의 혈청 지질 개선효과는 투여용량 및 투여 방법에 따라 달라질 수 있다. Lovastatin Study Group IV²¹⁾에 의하면 lovastatin 1일 용량을 아침에 40mg 투여 群, 저녁에 40mg 투여 群, 저녁에 80mg 투여 群, 아침 및 저녁에 40mg 분할 투여 群으로 구분하여 각각 14주간 투여 후 기저치와 비교한 바, 혈청 Total-C치는 각각 20%, 25%, 30%, 33%의 감소 효과를 보였고, 혈청 LDL-C치는 각각 25%, 32%, 37%, 40%의 감소 효과를 보였고, LDL-C/HDL-C ratio는 각각 32%, 38%, 41%, 45%의 감소 효과를 보였고, 혈청 HDL-C치는 모든 群에서 9~12%의 증가 효과를 보였고, 혈청 TG치는 모든 群에서 17~25%의 감소효과를 보였다. Lovastatin 투여에 있어 1일 1회 투여가 1일 2회의 분할 투여 만큼 지질 개선 효과가 있고, 1일 1회 투여시 아침 보다 저녁에 투여할 때 지질 개선 효과가 더 좋은 것으로 나타났다. 이러한 혈청 지질에 대한 lovastatin의 지질 개선효과는 Kannel등²⁴⁾이 보고한 혈청 LDL-C치의 감소, HDL-C치의 증가, Total-C/HDL-C ratio의 감소효과가 바람직한 지질 개선효과라고 한것에 부합된다. 국내 보고들에서도 lovastatin 투여후, 혈청 Total-C치, LDL-C치, Total-C/HDL-C ratio의 유사한 변화를 관찰하였으나, 혈청 HDL-C치 및 TG치는 큰 변화가 없는 경우도 있었다²⁵⁻²⁷⁾. Lovastatin의 혈청 아포지단백치 개선효과는 보고자와 투여용량에 따라 차이는 있으나 혈청 Apo B치는 28~33%

감소시키고 혈청 Apo A-1치는 6~11% 증가시키는 것으로 보고되고 있다^{5,6,19,22}). 본 연구에서도 유사한 변화를 관찰할 수 있었다. 12주 까지 lovastatin 1일 투여용량을 80mg까지 증량하여 혈청 Total-C치가 200mg/dl 이하로 감소하지 않은 7명 중 6명은 가족성 고콜레스테롤혈증 환자로 이들에게는 colestipol과 같은 다른 지질하강제와 병용투여가 필요로 할 것으로 생각된다.

Lovastatin의 부작용은 대부분 경미한 정도의 증상 및 검사 소견을 보고하고 있다. Hoeg등⁹⁾은 고콜레스테롤혈증 치료제인 neomycin, niacin, cholestyramine resin, lovastatin을 비교하였는데, 이중 lovastatin이 가장 부작용이 적었다. Lovastatin을 면역억제제, gemfibrozil, niacin, erythromycin과 병용 투여할시 myopathy를 초래한 보고들^{10,28)}이 있으나, 이들 약제들을 투여하지 않고 lovastatin만을 투여할 시 그 발생 빈도는 드문 것으로 보고되고 있다²⁹⁾. Tobert등¹⁰⁾은 lovastatin 투여 환자를 3년 이상 추적 관찰하여 무증상 transaminase의 증가(1.3%), 피부 발진(0.4%), 위장관 증세(0.3%), myopathy(0.1%), 불면증(0.1%)의 경미한 부작용을 관찰하였다. 수정체에 대한 lovastatin의 부작용은 임상적으로 없는 것으로 알려져 있다³⁰⁾. 그러나 항응고제인 wafarin과 상호작용하여 이 약제와 병용시 prothrombin time을 증가시킬 수 있으므로 같이 사용시 wafarin 용량을 조절할 필요가 있다³¹⁾. 저자들의 경우에도 투약을 중단해야할 정도의 심한 증상 및 검사소견은 관찰할 수 없었다.

요 약

연구배경 : 본 연구는 원발성 고콜레스테롤혈증 환자에서 혈청 지질 개선 효과가 우수하며, 비교적 부작용이 드문 것으로 알려져 있는 HMG-CoA還元酵素阻害劑인 lovastatin의 임상효과를 평가하려고 하였다.

방법 및 결과 :식이습관을 바꾸지 않는 상태에서 4주간의 placebo 투여 후 혈청 Total-C치가 240 mg/dl 이상인 원발성 고콜레스테롤혈증 환자 25예(남자 11명, 여자 14명)에 대하여 lovastatin 20 mg에서 80mg을 1일 1회 저녁에 12주간 투여하

였다. Lovastatin 12주 투여 후 기저치와 비교한 결과, 혈청 Total-C치는 309±46mg/dl에서 201±37mg/dl로, 혈청 LDL-C치는 230±46mg/dl에서 125±40mg/dl로 각각 35%, 46% 유의하게 감소하였고, 혈청 Total-C/HDL-C ratio는 7.4±2.1에서 4.6±1.5로, 혈청 LDL-C/HDL-C ratio는 5.6±1.9에서 2.9±1.4로 각각 37%, 48% 유의하게 감소하였다($p<0.005$). 혈청 TG치는 170±76mg/dl에서 142±66mg/dl로 11% 유의하게 감소하였다($p<0.05$). 혈청 Apo B치는 183±32mg/dl에서 114±26mg/dl로, 혈청 Apo B/Apo A-1 ratio는 1.6±0.4에서 1.0±0.3으로 각각 37%, 40% 유의하게 감소하였다($p<0.005$). 반면에 혈청 Apo A-1치는 115±22mg/dl에서 122±26mg/dl로 6% 유의하게 증가하였다($p<0.05$). Lovastatin 투여 후 임상적으로 의미있는 증상이나 검사상 이상소견은 관찰되지 않았다.

결론 : 이상의 결과로 lovastatin은 고콜레스테롤혈증 치료제로써 그 효과가 현저하며 안전한 것으로 사료된다.

References

- 1) Lipid Research Clinics Program : *The Lipid Research Clinic Coronary Primary Prevention Trial Results ; I. Reduction in incidence of coronary heart disease and II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering.* JAMA 251 : 351-374, 1984
- 2) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V : *Helsinki Study : Primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors and incidence of coronary heart disease.* N Engl J Med 317 : 1237-1245, 1987
- 3) Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W : *Fifteen year mortality in Coronary Drug Project Patients : Long term benefit with niacin.* J Am Coll Cardiol 8 : 1245-1255, 1986
- 4) Grundy SM, Bilheimer DW : *Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase by mevinolin in familial hypercholesterolemia heterozygotes : Effe-*

- cts on cholesterol balance. *Proc Natl Acad Sci USA* 81 : 2538-2542, 1984
- 5) Hoeg JM, Maher Mb, Zech LA : effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentration in type II hyperlipoproteinemia. *Am J Cardiol* 57 : 933-939, 1986
- 6) Grundy SM, Vega GI : Influence of Mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 26 : 1464-1475, 1985
- 7) Illingworth DR : Mevinolin plus colestipol in the therapy for severe heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 101 : 598-604, 1984
- 8) Grundy SM, Vega GL, Bilheimer DW : Influence of combined therapy with mevinolin and interruption of bile-acid reabsorption on low density lipoproteins in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Ann Intern Med* 103 : 339-343, 1985
- 9) Hoeg JM, Maher MB, Bialek KR : Comparison of six pharmacological regimens for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 59 : 812-815, 1987
- 10) Tobert JA : Efficacy and long-term adverse effect patterns of lovastatin. *Am J Cardiol* 62 : 28J-34J, 1988
- 11) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Paul CFU : Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 20 : 470-475, 1974
- 12) Friedwald WT, Levy RI, Fredrickson DS : Estimation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentration without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 18 : 499-504, 1972
- 13) Draeger B, Ziegenhord J, Wahlefeld AW : Improved method for the precipitation of serum high density lipoprotein cholesterol. *Clin Chem* 28 : 1574-1578, 1982
- 14) Nagele U, Hagele EO, Sauer G, Weidemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW, Gruber W : Reagent for the enzymatic determination of serum total TG with improved lipolytic efficiency. *J Clin Chem Clin Biochem* 22 : 165-174, 1984
- 15) The Expert Panel : Report of the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adult. *Arch Intern Med* 148 : 36-69, 1988
- 16) Connor WE, Connor SL : The dietary treatment of hyperlipidemia : rationale, technique and efficacy. *Med Clin North Am* 66 : 485-518, 1982
- 17) Mabuchi H, Haba T, Tatami R : Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 305 : 478-482, 1982
- 18) Alberts AW, Chen J, Kuron G : Mevinolin : A highly potent competitive inhibitor of hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 : 3957-3961, 1980
- 19) The lovastatin Study Group III : A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. *JAMA* 260 : 359-366, 1988
- 20) Tikkanen MJ, Helve E, Jaattela A, Kaarslo E, Lehtonen A, Malbecq W, Okasa H, Paakkonen P, Salmi J, Veharanta T : Lovastatin and gemfibrozil in the treatment of primary hypercholesterolemia. The Finnish Multicenter Study. *Am J Cardiol* 62 : 35J-43J, 1988
- 21) Lovastatin Study Group IV : A multicenter comparison of lovastatin and probucol for treatment of severe primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 66 22B-30B, 1990
- 22) 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 : 4124-4128, 1983
- 23) Illingworth DR, McCorbin D : The influence of mevinolin on the adrenal cortical response to corticotropin in heterozygous familial hypercholesterolemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 82 : 6291-6294, 1985
- 24) Kannel WB, Castelli WP, Gordon T : Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 90 : 85-91, 1979
- 25) 유원상 · 이성봉 · 안정효 · 김 건 · 이동철 · 이 건 주 · 최석구 : 고지혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 임상효과. *순환기* 19(3) : 489-496
- 26) 배종화 · 조정휘 · 김권삼 · 김명식 · 송정상 : 고지혈증 환자에 있어서 Lovastatin의 효과와 안정성에 대한 임상적 연구. *순환기* 21(1) : 129-136, 1991
- 27) 이용구 · 윤정환 · 장양수 · 조승연 · 심원흠 · 김

- 성순 · 정남식 : 고지혈증에 대한 *Lovastatin*(*Mevacor*®)의 임상효과. 순환기 21(3) : 567-572, 1991
- 28) Ayanian JZ, Fuchs CS, Stone RM : *Lovastatin and rhabdomyolysis. Ann Intern Med* 109 : 682-683, 1988
- 29) Data on file, Merck Sharp & Dohme Research Laboratories, 1989
- 30) Hunninghake DB, Miller Vt, Goldbert I : *Lovastatin : Follow-up ophthalmologic data. JAMA* 259 : 354-355, 1988
- 31) *Lovastatin*(*Mevacor*) package insert, Merck Sharp & Dohme, West Point, Pa.