

고지혈증에 대한 Lovastatin(Mevacor®)의 임상효과

연세대학교 의과대학 내과학교실

이웅구 · 윤정환 · 장양수 · 조승연 · 심원흠 · 김성순 · 정남식

= Abstract =

The Effect of Lovastatin(Mevacor®) on Serum Lipids of Patients with Hypercholesterolemia.

Woong-Ku Lee, M.D., Junghan Yoon, M.D., Yang Soo Jang, M.D.,
Seung Yun Cho, M.D., Won Heun Shim, M.D.,
Sung Soon Kim, M.D., Namsik Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine

We evaluated the hypolipidemic effect and adverse reaction of Lovastatin, HMG-CoA reductase inhibitor 20 to 40mg once-daily in the evening, in 20 patients with primary hypercholesterolemia for 12 weeks and the following results were obtained.

1) Lovastatin significantly reduced the total cholesterol(from 264.8 ± 12.9 mg/dl to 195.3 ± 31.3 mg/dl) by 26.3%, TG(from 191.1 ± 41.5 mg/dl to 156.2 ± 52.9 mg/dl) by 18.3%, LDL-C(from 177.0 ± 12.4 mg/dl to 121.3 ± 19.6 mg/dl) by 31.5% and increased the HDL-C(from 39.8 ± 4.2 mg/dl to 41.6 ± 5.0 mg/dl) by 4.5% at the end of 12th week.

2) The adverse reaction during the period of study were limited to diarrhea and nausea in one patient, dryness of skin and itching in one patient, and no patient was withdrawn from therapy.

In this study, Lovastatin was well tolerated and effective agent for the treatment of hypercholesterolemia without serious side effects.

KEY WORDS : Lovastatin · Hypercholesterolemia.

서 론

관상동맥질환(CHD, Coronary heart disease)은 서구 선진국의 주요 사망원인으로 잘 알려져 있으며¹⁾, 콜레스테롤의 상승은 흡연, 고혈압, 당뇨병 및 비만증과 더불어 죽상경화증과 CHD의 중요한 위험인자로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. 최근들어 우리나라도 생활수준의 향상과 식생활 방식 등의 변화로

CHD가 증가 하는 추세이다⁵⁾. 혈청 콜레스테롤을 감소시킴으로서 CHD를 감소시킬 수 있다는 보고가 있어⁶⁾ 혈청 콜레스테롤중 LDL-콜레스테롤(LDL-C)에 대한 관심이 고조되고 있으며, CHD의 예방효과가 있다고 알려진 HDL-콜레스테롤(HDL-C)⁷⁾을 올릴 수 있는 방법이 연구되고 있다. 일차적으로 식이요법이 혈청 지질치를 개선시키는데 부분적으로 효과가 있으나, 많은 환자에 있

어서 적정수준의 혈청 지질치를 유지하기 위하여 약물요법이 요구된다.

지금까지 다수의 지질저하제가 임상에 이용되어 오고 있고⁸⁾, 국내에서도 수종의 약제에 대한 임상연구가 보고된 바 있다⁹⁻¹⁴⁾. 최근 콜레스테롤 생합성의 율속 단계(rate-limiting step)효소를 경쟁적으로 억제하는 HMG-CoA reductase 저해제의 발견¹⁵⁾은 콜레스테롤 저하효과가 우수함과 동시에 HDL-C를 증가시키며 비교적 부작용이 적어¹⁶⁻¹⁹⁾ 고 콜레스테롤혈증의 치료에 새로운 전기를 마련하였다.

이에 저자들은 이 계열 약물중 가장 광범위하게 연구된 바 있는 Lovastatin의 지질저하작용 및 부작용등을 평가하고자, 원발성 고 콜레스테롤혈증 환자에게 투여하여 혈청 지질치 변화에 대한 유의한 효과를 관찰하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1989년 6월부터 1990년 3월까지 당 병원 내과에 내원한 외래환자중 총콜레스테롤치가 240mg/dl 이상인 환자 25명중 4주에서 8주 사이에 탈락된 5명을 제외하고 12주말까지 투약이 완료된 20명을 대상으로 하였으며, 간질환이나 신장질환을 가진 환자는 제외하였다. 대상환자의 성별 및 연령분포는 표 1과 같으며, 평균연령은 53.8세 였다. 심혈관계 질환을 가진 환자들의 경우 이노제나 베타차단제등의 약제는 특별한 용량 변경의 필요가 없었던 투여를 계속하였다.

본 연구에서는 최초로 실용화된 HMG-CoA reductase 저해제로서 *Aspergillus terreus*에서 유래된 Lovastatin제제를 사용하였다(그림 1 참조). 환자는 식이요법과 병행하여 Lovastatin 20mg 정제 1정을 저녁식사 직후에 투여하고, 필요시 4주 간격으로 용량을 조절하되 1일 40mg 이상의 투여는 하지 않았다. 전체 12주간 투약을 기준으로 매 4주마다 최소 12시간 공복후 내원하여 혈청 지질치, 혈액학 및 혈청화학 검사를 실시하였다.

Total-C치는 oxidase 법²⁰⁾을 이용하였으며, Triglyceride(TG) 및 HDL-C는 각각 효소법²¹⁾과 dextran sulfate-MgCl₂법²²⁾을 이용하여 구하였고,

Table 1. Age and sex distribution

| | Male | Female | Total | % |
|-------|------|--------|-------|-----|
| <39 | 1 | 1 | 2 | 10 |
| 40-49 | 4 | 3 | 7 | 35 |
| 50-59 | 2 | 4 | 6 | 30 |
| 60-69 | 2 | 3 | 5 | 25 |
| Total | 9 | 11 | 20 | 100 |

Generic name : Lovastatin (MK-803)

Chemical name : [1S-<math>\alpha(R^*)

Empirical formula : C₂₄H₃₆O₅

Molecular weight : 404.55

Chemical structure:

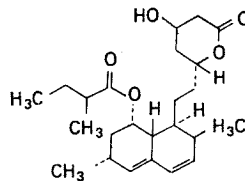


Fig. 1. The physiochemical profiles of lovastatin.

LDL-C치는 Total-C-(TG/5+HDL-C)의 공식을 이용하여 산출하였다²³⁾.

연구전후에 안과학적 검사와 심전도를 측정했고, 매 방문시 약물 부작용을 평가하였다.

결 과

Lovastatin투여 전후의 혈청 지질치의 변화는 표 2에서 보는 바와 같이 Lovastatin투여전에 평균 264.8±12.9 mg/dl 이었던 Total-C치는 투여 4주 후에 209.3±37.8mg/dl로 떨어져 21.0%의 감소율을 보였으며, 9주후에 202.3±37.1mg/dl로 23.6%의 감소율, 그리고 12주후에는 195.3±31.3mg/dl로 평균 26.3%의 감소율을 나타냈다.

TG치는 투여전의 191.1±41.5mg/dl에서 4주후에는 156.6±24.7mg/dl로 18.1%의 감소를, 8주후에는 134.6±23.6mg/dl로 29.6%의 비교적 큰감소를 보였으며, 12주후에는 156.2±52.9mg/dl로 투여

Table 2. Serum lipid levels before & after treatment with Lovastatin

| | Baseline | 4weeks | 8weeks | 13weeks | |
|---------|-------------|------------|------------|------------|------------|
| Total-C | mean(mg/dl) | 264.8±12.9 | 209.3±37.8 | 202.3±37.1 | 195.3±31.3 |
| | mean change | | -55.5 | -62.5 | -69.5 |
| | % change | | -21.0 | -23.6 | -26.3 |
| TG | mean(mg/dl) | 191.1±41.5 | 156.6±24.7 | 134.6±23.6 | 156.2±52.9 |
| | mean change | | -34.5 | -56.5 | -34.9 |
| | % change | | -18.1 | -29.6 | -18.3 |
| HDL-C | mean(mg/dl) | 39.8±4.2 | 39.6±4.0 | 45.7±3.5 | 41.6±5.0 |
| | mean change | | -0.2 | 5.9 | -1.8 |
| | % change | | -0.5 | 14.8 | -4.5 |
| LDL-C | mean(mg/dl) | 177.0±12.4 | 130.9±17.2 | 129.1±17.2 | 121.3±19.6 |
| | mean change | | -46.1 | -47.9 | -55.7 |
| | % change | | -26.1 | -27.1 | -31.5 |

Total-C : Total cholesterol TG : Triglyceride

HDL-C : High density lipoprotein cholesterol

LDL-C : Low density lipoprotein cholesterol

(mean±SD)

4주후와 비슷한 18.3%의 감소를 보였다.

한편 HDL-C치는 투여전의 39.8±4.2mg/dl에서 4주후에는 39.6±4.0mg/dl로 0.5%의 감소를 보인 것으로 나타났으나 8주 및 12주후의 각각 45.7±3.5mg/dl, 41.6±5.0mg/dl로 14.8% 및 4.5%가 증가된 것으로 나타났다.

LDL-C치는 Lovastatin 투여전의 177.0±12.4mg/dl에서 투여 4주후에는 130.9±17.2mg/dl, 8주후에는 129.1±17.1mg/dl, 12주후에는 121.3±19.6mg/dl로 각각 26.1%, 27.1% 및 31.5%가 감소된 것으로 나타났다.

투약중 경미한 설사 및 오심이 1명(5%)에서, 또한 1명(5%)에서 피부건조, 가려움을 호소했으나 투약을 중지할 정도는 아니었다. GOT 및 GPT가 다소 상승한 것으로 나타났으나 임상적으로 심각한 정도는 아니었으며, 체중변화도 큰 의미가 없었다. 안구검사 및 심전도상 유의한 변화는 관찰되지 않았다.

고 안

고 콜레스테롤 혈증 환자에서 혈청 콜레스테롤치를 감소 시킴으로서 허혈성 심질환(IHD)의 위험성을 감소시킬수 있으며, 또한 HDL-C치의 증가가 허혈성 심장질환의 일차적 예방에 유효하다는 것이 알려져⁷⁾, 혈청 지질대사 이상의 조절을 통해 심혈관계 질환의 이환율과 사망율을 감소시

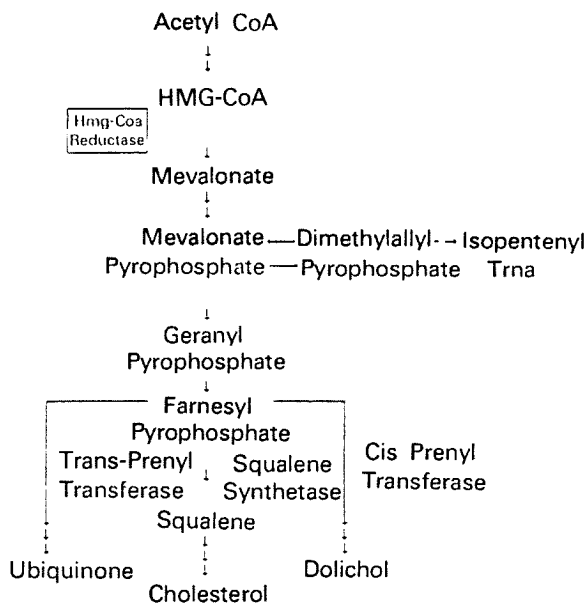


Fig. 2. Cholesterol biosynthetic pathway.

킬 수 있다는 다수의 연구가 진행된 바 있다¹⁻⁴⁾.

이런 관점에서 적절한 식이요법이나 운동 또는 체중감량 등의 비약물학적 요법에 병행하여 유효하고도 안전한 지질저하제의 투여가 필요하지만, 현재 이용되고 있는 약제는 극히 일부를 제외하고는 작용기전이 불명확한 것이 대부분이며, 충분한 치료효과를 기대하기 어렵고 기타 부작용이나 환자의 순응성등의 이유로 사용이 제한되어 왔다.

새로운 시도로 주목되고 있는 HMG-CoA reductase 저해제는 독특하고 명확한 작용기전을 통하여 유효성이 매우 높으며, 내성 또한 양호한 것으로 알려졌다¹⁶⁻¹⁸⁾.

체내에서 세포막의 구성성분으로 또는 각종 Steroid 호르몬이나 담즙산의 전구체로 필수적인 콜레스테롤은 그 70~80%가 간에서 합성된다(그림 2). Lovastatin은 올숙단계인 HMG-CoA로부터 mevalonate로 전환되는 과정에 촉매작용을 하는 효소인 HMG-CoA reductase의 작용을 선택적으로 억제함으로써 콜레스테롤의 합성을 저하시키고, LDL 수용체의 생성을 촉진시켜 효과적으로 혈청 콜레스테롤치를 저하시킨다^{24,26)}. 현재 lovastatin을 비롯하여 simvastatin(미 MSD사 개발), pravastatin(일본 Sankyo사 개발) 등이 시판되고 있으며, 앞으로도 이 분야의 연구가 활발히 진행될 것으로 예측하고 있다.

통상 용량은 1일 20mg 내지 80mg을 투여하나 용량이 많을수록 지질저하 효과가 크며^{17,19)}, 약물의 투여는 식후에 분할복용이 좀더 효과적이다^{27,28)}. 1일1회 복용은 효과면에서 분할복용과 유사하고, 아침보다 저녁에 투여하는 것이 더욱 효과적이며, 이는 환자에서 편리하며, 강한 고콜레스테롤혈증 환자에 적절하다²⁸⁾. Total-C가 140 mg/dl이하 또는 LDI-C가 75mg/dl이하로 저하되면 투여 중지 또는 감량을 권고하고 있다.

Lovastatin의 콜레스테롤 저하효과는 정상인에서도 나타나며²⁹⁾, heterozygous familial hypercholesterolemia^{16,19,26,27,30)} 및 nonfamilial primary hypercholesterolemia 환자에서^{16,31)}, 20mg bid 용량으로 34%에서 40% 정도의 LDL-C 저하효과가 있었고, TG도 대부분의 결과를 보면 25% 정도 감소한다. Lovastatin은 LDL-C 저하효과뿐만 아니라 HDL-C에 대한 LDL-C의 비율²⁶⁾이 Lovastatin 투여에 의해 거의 절반으로 줄어^{27,31)}, 종합적인 지질대사 개선효과를 나타낸다. 투여 2주 이내에 현저한 효과가 나타나며, 최대효과는 4~6주 이내에 나타난다²⁷⁾. 유등¹⁴⁾ 및 본 연구에서도 유사한 결과를 얻었다.

Tobert^{32,33)}는 Lovastatin 투여로 인한 부작용으로 약물투여를 중단한 경우는 1% 미만이라고 한다. 부작용은 복통 및 설사와 같은 위장장애가 가장

흔하며, 두통, 불면증, 피곤함 및 발진 등이 일반적으로 드물게 보고되며, 2%의 환자에서 transaminase치가 일시적으로 상승하였고^{6,16,19)}, CPK 효소치 상승을 동반한 근질환이 보고된바 있으며³⁴⁾, 고용량에서 실험적으로 lens opacity의 가능성이 있으나³²⁾ 임상연구에서는 보고된 바 없다.

향후 좀더 장기간에 걸친 유효성과 안전성이 입증되고, 현재 대규모로 진행되고 있는 심질환 예방과의 상관관계에 대한 연구가 마무리 되어 진다면 이 분야에서 가장 강력한 치료법의 하나가 될 것으로 전망된다.

본 연구에서는 이와 유사한 효과가 입증되었으며, 극소수의 환자를 제외한다면 대부분 1일 1회 1정도로 바람직한 결과를 나타내었고, 부작용 역시 거의 문제가 되지 않았다.

Reference

- 1) Castelli WP : *Epidemiology of coronary heart disease. The Framingham study.* Am J Med 76 : 4, 1984
- 2) Consensus Conference : *Lowering blood cholesterol to prevent heart disease.* JAMA 253 : 2080, 1985
- 3) Study Group of the European Atherosclerosis Society. *Strategies for the prevention of coronary heart disease, a policy statement of the European Atherosclerosis Society.* Eur Heart J 8 : 77, 1987
- 4) 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(3) : 351-374, 1984
- 5) 이웅구 : 허혈성 심장병, 과연 증가하고 있는가? 대한의학협회지 30(12) : 1289, 1989
- 6) Lovastatin Study Group II : *Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in nonfamilial hypercholesterolemia : A multicenter study.* JAMA 256 : 2829, 1986
- 7) Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, and Dawber TR : *High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease : The Framingham Study.* Am J Med 62 : 707, 1977

- 8) Havel RJ and Kane JP : *Therapy of hyperlipidemic states. Annu Rev Med. 33 : 417, 1982*
- 9) 이응구 · 김현숙 · 최일생 · 허갑범 : 췌성 Mucopolysaccharide복합체가 고지혈증에 미치는 영향. 대한의학협회지 24 : 705, 1981
- 10) 최윤식 · 박정식 · 서정돈 · 이영우 : Procetofene의 고지혈증 치료효과에 관한 임상적 고찰. 순환기 11 : 113, 1981
- 11) 이영구 · 남송현 · 김태영 · 유원상 : 고지혈증에 대한 Pantethine의 임상효과. 순환기 11 : 123, 1981
- 12) 송중호 · 조정관 · 권 현 · 정진원 · 이창수 · 강정채 · 박옥규 : 고지혈증에 대한 Bezafibrate의 치료효과. 순환기 12 : 217, 1982
- 13) 김치정 · 김영대 · 오동진 · 오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 고지혈증에서의 Bezafibrate(Bezalip)의 임상 효과. 순환기 19(3) : 479, 1989
- 14) 유원상 · 이성봉 · 안정효 · 김건 · 이동철 · 이건주 · 최석구 : 고지혈증에 대한 Loastatin(Mevacor)의 임상효과. 순환기 19(3) : 489, 1989
- 15) Endo A, Kuroda M, and Tsujita Y : *ML-236A, ML-236B and ML-236C, New inhibitors of cholesterologenesis produced by Penicillium citrinum. J Antibiot 29 : 1346, 1976*
- 16) Hoeg JM, Maher MB, Zech LA, Bailey KR, Gregg RE, Lackner KJ, Fojo SS, Anchors MA, Bojanovski M, Sprecher DL, and Brower HB : *Effectiveness of mevinolin on plasma lipoprotein concentrations in type II hyperlipoproteinemia. Am J Cardiol 57 : 933, 1986*
- 17) The Lovastatin Study Group III : *A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia. JAMA 260 : 359, 1988*
- 18) Grundy SM : *HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. N Engl J Med 319 : 24, 1988*
- 19) Illingworth DR and Sexton CJ : *Hypocholesterolemic effects of mevinolin in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. J Clin Invest 74 : 1972, 1984*
- 20) Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W and Paul CFU : *Enzymatic determination of total serum cholesterol. Cli Chemi 20 : 470, 1974*
- 21) Naele U, Hagele EO, Sauer G, Weidemann E, Lehmann P, Wahlefeld AW and Gruber W : *Reagent for the enzymatic determination of serum total TG with improved lipolytic efficiency. J Cli Chem Cli Biochem 22 : 165, 1984*
- 22) Draeger B, Ziegenhorn J and Wahlefeld AW : *Improved method for the precipitation of serum high density lipoprotein cholesterol. Cli Chem 28 : 1574, 1982*
- 23) Fredrickson DS : *A Physician's guide to hyperlipidemia. Mod Concepts Cardiovasc Dis 41 : 31, 1972*
- 24) Vega GL and Crundy SM : *Treatment of primary moderate hypercholesterolemia with lovastatin (mevinolin) and colestipol. JAMA 257 : 33, 1987*
- 25) Brown MS and Goldstein JL : *How LDL receptors influence cholesterol and atherosclerosis. Sci Am 251 : 58, 1984*
- 26) Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS and Goldstein JL : *Mevinolin stimulates receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. Proc Natl Acad Sci USA 80 : 4124, 1983*
- 27) Havel RJ, Hunninghake DB, Illingworth DR, Lee RS, Stein EA, Tobert JA, Bacon SR, Borognese JA, Frost PH, Lamkin GE, Lee AM, Leon AS, Johnson KG, Mellies KJ, Rhymer PA and Tun P : *Lovastatin (Mevinolin) in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. Ann Intern Med 107 : 609, 1987*
- 28) Illingworth DR : *Comparative efficacy of once versus twice daily mevinolin in the therapy of familial hypercholesterolemia. Clin Pharmacol Ther 40 : 338, 1986*
- 29) Tobert JA, Bell GD, Birtwell J, James I, Kukovetz WR, Pryor JS, Buntinx A, Holmes IB, Chao YS and Bolognese JA : *Cholesterol-lowering effect of mevinolin, and inhibitor of 2-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in healthy volunteers. J Clin Invest 69 : 913, 1982*
- 30) Thompson GR, Ford J, Jenkinson M, and Trayner I : *Efficacy of mevinolin as adjuvant therapy for refractory familial hypercholesterolemia. Am J Med 60 : 803, 1982*
- 31) Hunninghake DB, Miller VT, Palmer RH, Schonfeld G, Stein EA, Tobert JA, Bolognese JA, Goldberg AC, Lamkin GE, LaRosa JC, Leon AS, Adams M, Anderson C, Swenson M, Goldberg IJ, Mellies MJ, Rhymer PA, and Stoy DB : *Therapeutic response to lovastatin (mevinolin) in non-familial hypercholesterolemia. JAMA 256 : 2829, 1986*
- 32) Tobert JA : *New developments in lipid-lowering*

- therapy : the role of inhibitors of hydroxymethyl-glutaryl-coenzyme A reductase. Circulation 76 : 534, 1987*
- 33) Tobert JA, Shear CL, Chremos AN and Mantell GE : *Clinical experience with lovastatin. Am J Cardiol 65 : 23F, 1990*
- 34) East C, Alvizatos PA, Grundy SM, Jones PH, and Farmer JA : *Rabdomyolysis in patients receiving lovastatin after cardiac transplantation. N Engl J Med 318 : 47, 1988*