

고콜레스테롤혈증 환자에서 Pravastatin(Mevalotin) 단독 요법에 관한 연구

울산의대 서울중앙병원 내과

김재중 · 송재관 · 박성욱 · 박수길 · 박승정 · 이종구

= Abstract =

Efficacy of Pravastatin Monotherapy in Patients with Hypercholesterolemia

Jae-Joong Kim, M.D., Jae-Kwan Song, M.D., Seong-Wook Park, M.D.

Su-Kil Park, M.D., Seung-Jung Park, M.D., Simon Jong-Koo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan

Background : The HMG Co A reductase inhibitor is the most powerful cholesterol lowering drug and lovastatin, simvastatin and pravastatin are used clinically. We studied the efficacy and side effects of pravastatin monotherapy in patients with hypercholesterolemia (type IIa or IIb).

Method : Patients who showed 12-hours fasting serum total cholesterol level more than 240mg% were enrolled to diet therapy. After 4weeks of diet therapy, serum lipid profiles were checked and the drug therapy was considered according to NCEP guidelines. The pravastatin 5mg po bid was administered and the patients had regular follow-up every 2weeks for 8week.

Results : The total study population was 20 patients and the mean age of them was 55 years old (55 ± 18 , M : F = 6 : 14). There were a few side effects in 5% of study patients and no patient discontinued pravastatin due to side effects. The side effect was G-I trouble and there were not other side effects. Serum CK was elevated in only one patient but the elevation was mild (less than 3 times) and transient. The LFT, serum uric acid, BUN and creatinine level did not show any significant changes during therapy. Among lipid profiles, total cholesterol, LDL-cholesterol and apolipoprotein B level showed significant reduction after therapy and the maximum reduction was achieved after 2week of therapy. The mean reduction was 20%, 33% and 23% respectively. HDL-cholesterol and apolipoprotein A₁ level showed significant increase after 8 week of therapy and the mean increment was 11% and 17% respectively. The triglyceride level did not show any changes during therapy but in one type IIb patient, the triglyceride level decreased significantly.

Conclusion : The pravastatin is effective and safe in patients with hypercholesterolemia.

KEY WORDS : Hypercholesterolemia · Pravastatin.

서 론

고콜레스테롤혈증(hypercholesterolemia)은 동맥경화의 주요 위험인자로 혈중 콜레스테롤치 1% 감소시에 관상동맥질환의 빈도가 2% 정도 감소하는 것으로 알려져있다¹⁻³⁾. 또한 최근의 연구에 의하여 지질저하제를 사용하여 동맥경화 병변이 진행되는 것을 억제하였거나 병변이 퇴행성 변화를 보이는 것이 증명되었다⁴⁾.

1985년 발표된 NIH consensus에 따르면 30세 이상의 성인에서 이상적인 혈중 콜레스테롤치는 200mg% 이하이며, 만약 75th percentile 이상이거나 240mg% 이상이면 치료를 해야한다고 하였다⁵⁾. 이후 1988년 NCEP(National Cholesterol Education Program) 보고에선 치료의 지침으로 혈중 총콜레스테롤치보다는 LDL-cholesterol을 정하였다. 즉 관상동맥 질환이 있거나 위험인자가

2개이상 있는 경우에는 160mg% 이상인 경우에 약물치료를 시작하는 것을 권장하였다⁶⁾. 또한 식이 요법만으로 콜레스테롤치의 감소는 15% 미만인 것으로 보고하였다. 결국 고콜레스테롤혈증에서 식이 요법만으로는 충분치 않은 경우가 많으며 이때에는 약물요법에 의존해야 한다.

혈중 콜레스테롤을 감소시키는 약제는 많은 종류가 개발되어 쓰이고 있다. 가장 일찍 개발되었고 아직도 쓰이고 있는 약제로 cholestyramine이 있다. Bile acid sequestrant인 cholestyramine은 1차 선택약으로 권장되는 지질저하제로 약효 및 안정성이 입증되어있다. 그러나 최근에 개발되어 각광을 받고 있는 약제가 콜레스테롤의 합성에 필수적인 효소인 hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMG CoA Reductase)의 강력한 차단제들이다. 이들은 cholestyramine과 비교연구시 cholestyramine보다 더 안전하고 효과적인 약제로 증명되었다^{7,8)}. HMG Co A reductase inhibitor들 중

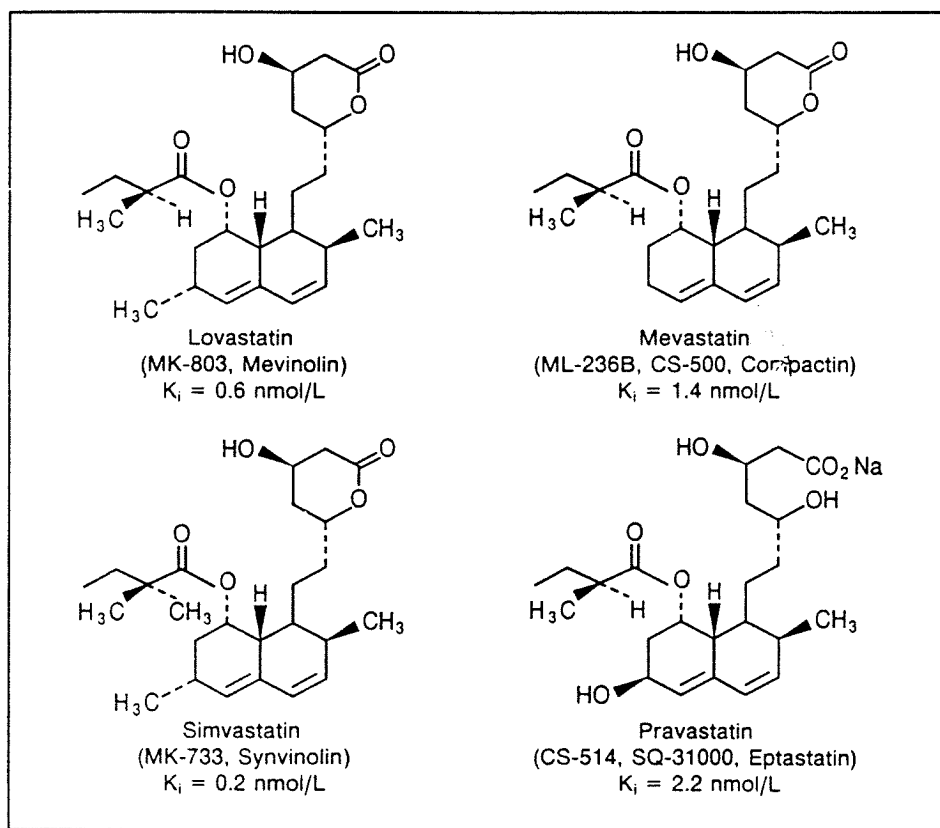


Fig. 1. Structures and inhibitory constants(K_i) of 4 HMG CoA reductase inhibitors.

현재 lovastatin, simvastatin 및 pravastatin이 사용되고 있으며(Fig. 1), 저자들은 고콜레스테롤혈증을 보이는 환자들을 대상으로 pravastatin 단독 요법의 효과 및 부작용에 대하여 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

12시간 이상 공복후 시행한 검사에서 혈중 총콜레스테롤치가 240mg% 이상인 경우를 대상으로 하여 우선 식이요법을 4주간 시행하였다. 식이요법은 AHA(American Heart Association)에서 권장한 phase 1 diet를 기준으로 영양사와 환자가 접촉하게 하여 환자로 하여금 식이요법을 익하게 하였다. 4주이상 식이요법을 실시한 후에 다시 12시간이상 공복후 혈중 총콜레스테롤, 중성지방, HDL-cholesterol 및 apolipoprotein A1과 B를 측정하였다. 중성지방치가 500mg%를 넘어가는 고중성지방혈증을 보이는 경우에는 대상에서 제외하였으며, LDL-cholesterol을 다음의 공식으로 구하여 이 수치를 기준으로 대상을 결정하였다.

$LDL\text{-cholesterol} = \text{total cholesterol} - (\text{HDL-cholesterol} + \text{TG}/5)$ 즉 LDL-cholesterol이 190mg% 이상인 경우나 관상동맥 질환이 있거나 2개이상의 위험인자(Table 1)가 있으면 160mg% 이상인 경우에 치료 대상으로 하였다. 만성간질환, 폐쇄성 담도질환, 갑상선질환 및 조절되지 않은 당뇨병이 있는 경우는 연구대상에서 제외하였다.

2. 방 법

12시간 공복후 혈중 총콜레스테롤이 240mg%인 경우 위의 식이요법으로 4주간 치료한다. 4주뒤 방문시 Lab test I과 II를 (Table 2) 실시한 후에 치료대상을 정하여 pravastatin을 5mg po bid로

Table 1. The List of Risk Factors.

- Hypertension
- Current smoking (>10 cigarettes / day)
- HDL-cholesterol level below 35mg%
- Male sex
- Obesity (>30% overweight)
- History of definitive CVA or occlusive peripheral vascular disease
- Family history of myocardial infarction or sudden death under 55years of age

Table 2. The List of Laboratory Test

- Test I : Total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol, apolipoprotein A₁, apolipoprotein B
- Test II : SGOT, SGPT, serum alkaline phosphatase, gamma GOT, BUN, Creatinine, Serum CK, LDH, Uric acid, Fasting blood sugar

시작하였다. 치료 시작 전에 부작용에 관한 설문지를 미리 답하게 한 후 이 설문지는 매달 답하게 하였다. Lab test I 과 II는 아래의 도표대로 8주 동안 실시하여 모든 연구는 치료 시작후 8주에 종료하였다.

투약은 아침식사와 저녁식사시 식사와 함께 (혹은 식사직후에) 복용하도록 주지시켰다. 치료 중에 부작용으로 치료를 중단하게 되는 경우에는 결과 분석에서 제외하였다. 결과 분석후 통계처리는 치료후 경과에 따른 변화를 각 parameter에서 paired 't test를 이용하여 처리하였다.

결 과

1. 임상 데이터

대상환자는 모두 20명으로 여자 14명 남자 6명

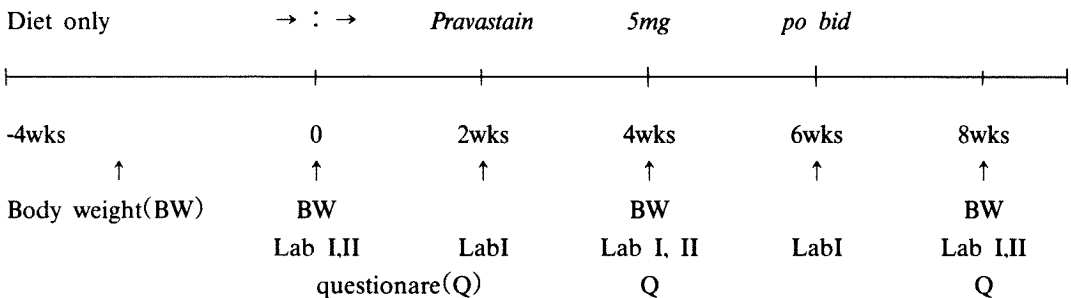


Table 3. The Changes of Lipid Profiles during Treatment

(Mean±SD) (mg%)

	Baseline	2wks	4wks	6wks	8wks
Total cholesterol	277±25	216±27	209±24	223±33	221±30
Triglyceride	173±94	184±130	178±74	165±69	175±71
HDL-cholesterol	48±10	49±11	48±12	51±8	58±8
LDL-cholesterol	195±34	132±30	130±26	139±30	132±26
Apolipoprotein A1	141±20	148±27	151±23	160±23	165±26
Apolipoprotein B	141±23	104±19	103±19	112±19	109±21

이고 평균연령은 55세(55±18)였다. 이들중 1명에서 관상동맥 질환이 있어 경피적 관동맥 풍선확장술을 시행받았고, 2명에선 당뇨병(NIDDM)이 있었으나 모두 조절이된 상태였다. 10명에서 고혈압이 있어 항고혈압제를 같이 사용하였는데 이들 중 3명에선 베타 차단제를 사용하고 있었다. 이들 항고혈압제는 pravastatin을 투여하는 동안 다른 약으로 교환하지 않고 계속 사용하였다. 고지혈증의 WHO분류에 따라 분류하면 19명이 IIa이고 1명이 IIb에 속하였다.

설문지를 이용한 약물 투여후 부작용에 대한 조사시 약물에 대한 순응도는 매우 좋은 편으로 1명에서 소화기 장애를 호소할 뿐이었다. 간기능 검사상 serum GOT, GPT와 serum alkaline phosphatase, gamma GOT가 투여전에 비하여 2배이상 증가했던 경우는 없었고, serum CK나 LDH가 3배이상 증가한 경우도 없었다. 단지 1명에서 serum CK가 투여후 1달뒤 2배이상 증가하였으나(58→

144 IU/L) 2달 뒤에는 투여전 수치로 돌아왔다. 혈중 요산치, BUN과 creatinine치 및 공복시 혈당치도 투약후 유의한 변동이 없었고, 체중도 투여전후로 유의한 변화는 없었다.

2. 혈중 지질치의 변화(Table 3)

총콜레스테롤과 LDL-cholesterol은 투여후 2주만에 유의한 감소를 나타내었고($P<0.00001$), 이후 8주까지 유의한 변화없이 유지되었다(Fig. 2, 3). HDL-cholesterol은 투약후 지속적인 증가추세를 보였는데 투여전과 투약후 8주뒤의 수치를 비교하면 유의한 증가를 보였다($P<0.05$, Fig. 4). 그러나 중성지방치는 투약후 유의한 변화를 보이지 않았지만, TypeIIb 환자에선 유의한 감소를 보였다(Fig. 5). 매번 검사시마다 apolipoprotein A₁과 B를 같이 검사하였다. Apolipoprotein A₁은 투약후 지속적인 증가를 나타내어 투약전과 투약후 8주뒤를 비교시 유의한 증가를 보였고($P<0.002$, Fig. 6), apolipoprotein B는 투약후 2주만에

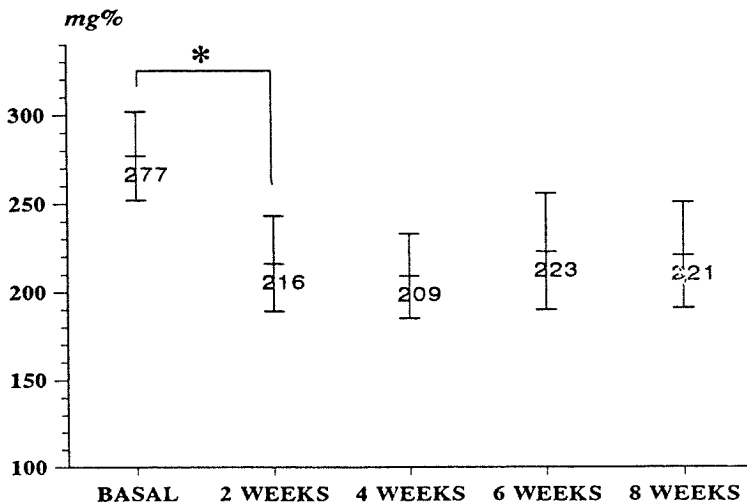


Fig. 2. The changes of serum total cholesterol level.

* $P<0.00001$

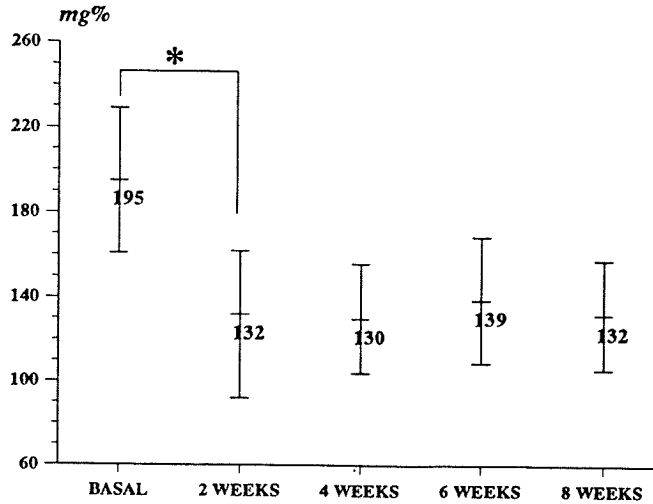


Fig. 3. The changes of serum LDL-cholesterol level.

* $P < 0.00001$

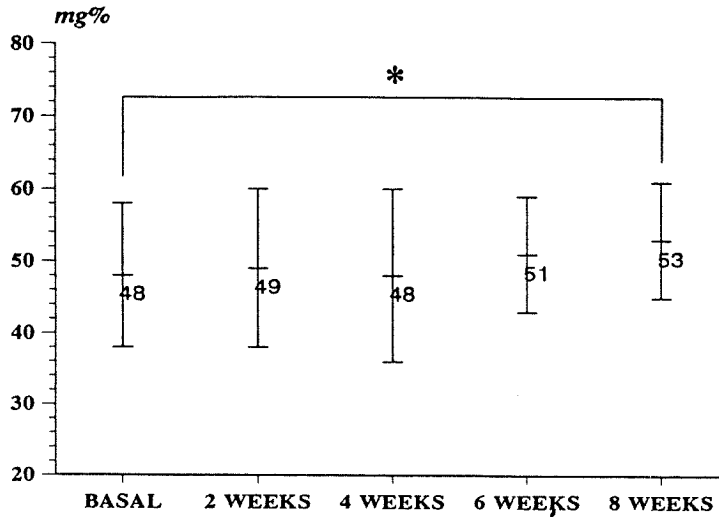


Fig. 4. The changes of serum HDL-cholesterol level.

* $P < 0.05$

유의한 감소를 나타내었고 이후 8주까지 유의한 변화없이 지속되었다(Fig. 7). 20명중 19명에서 투약 후 유의한 효과를 나타내어 95%의 치료효과를 얻을 수 있었다. 1명에선 총콜레스테롤치가 투약 전 264mg%에서 투약후 284mg%로 오히려 증가된 수치를 나타내었는데, 이는 환자가 투약을 하면서 자가요법으로 어류지방으로된 식품을 계속 복용한 것과 연관이 있다고 생각된다.

투약전 수치를 기준으로 8주뒤 변화를 percentage로 나타내면 다음과 같다(Fig. 8). 즉 총콜레

스테롤은 20%의 감소를, LDL-cholesterol은 33%의 감소를, apolipoprotein B는 23%의 감소를 보였고, HDL-cholesterol은 11%의 증가를, apolipoprotein A₁은 17%의 증가를 보였으며, 중성지방은 변화가 없었다.

고 안

현재 널리 쓰이는 지질 저하제는 크게 3가지로 대별할 수 있다. 비교적 널리쓰였고 아직도 고콜

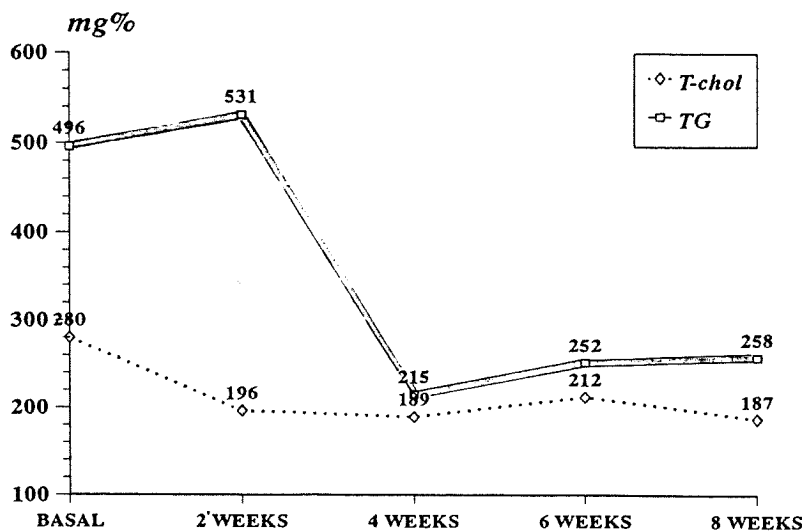


Fig. 5. The changes of serum lipid profiles in type IIb patient.

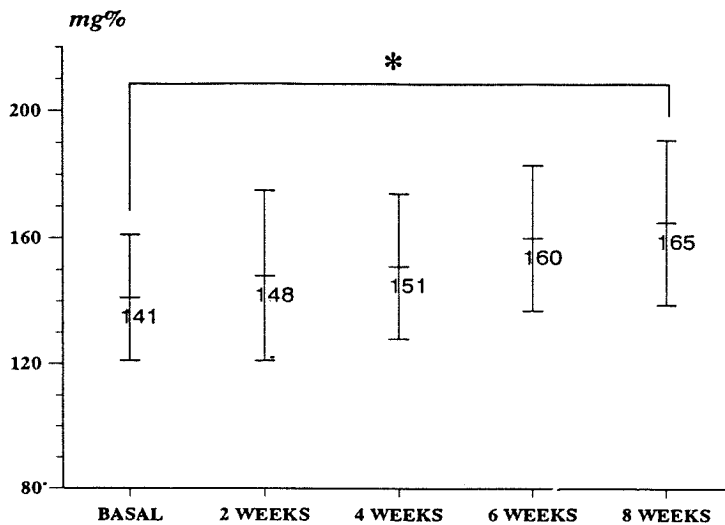


Fig. 6. The changes of serum apolipoprotein level.

* $P < 0.002$

레스테롤혈증의 치료에서 1차 선택약으로 지정되어 있으며 새로운 약제의 개발시에 효과 및 안정성에 있어 비교연구하는 기준 약제가 cholestyramine이다. 그러나 bile acid sequestrant인 cholestyramine은 복용이 간편하지 않으며 소화기 장애가 많은것이 큰 단점으로 지적되고 있다. 다음으로 쓰이는 것이 fibrate 제제이다. Helsinki Heart Study 결과에 따르면⁹⁾ fibrate는 아마도 LDL-cholesterol이 많이 높지 않으며 중성지방이 많이 증가되어 있는 경우에 효과가 특히 큰 것으로 생각되고 있다.

가장 최근에 개발되기 시작하여 각광을 받기 시작한 약제가 HMG Co A reductase inhibitor이다. HMG CoA reductase란 세포내에서 콜레스테롤의 합성시 초기단계에 작용하는 가장 중요한 효소로 이를 차단시에 세포내 콜레스테롤의 함유량이 감소하면서 세포막의 LDL-receptor의 수가 증가되어 혈중 콜레스테롤의 저하를 가져오게 된다. 이들 약제로 현재 실제 사용되는 것은 lovastatin, simvastatin 및 pravastatin으로 LDL-cholesterol및 총콜레스테롤의 감소 효과가 커서 30~40%이상의 감

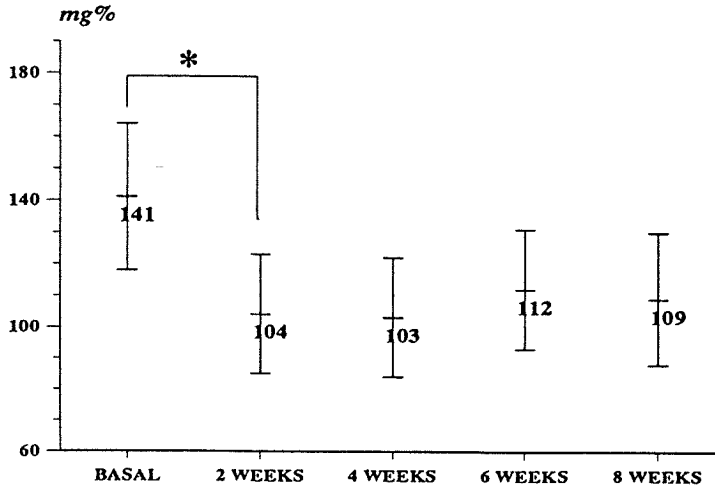


Fig. 7. The changes of serum apolipoprotein B level.
* $P < 0.00001$

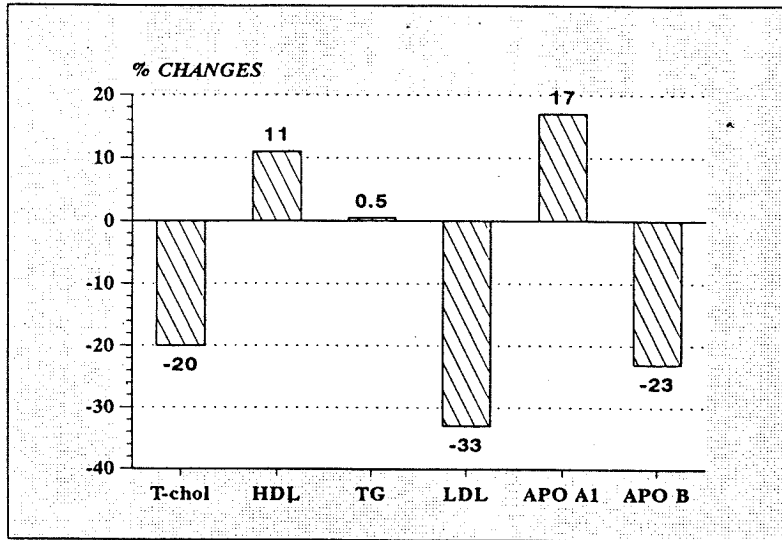


Fig. 8. The mean percent changes after pravastatin treatment.

소를 가져온다¹⁰⁾. 그러나 이들 HMG CoA reductase inhibitor들은 간세포내에만 선택적으로 작용하는 것이 아니므로 콜레스테롤의 합성이 필수적인 세포에는 부작용을 나타내게 된다. Pravastatin은 Sankyo/Squibb에 의하여 개발된 HMG CoA reductase inhibitor로 다른 약제와는 달리 prodrug가 아닌 active drug로 투여한다는 특징을 갖고 있으며¹¹⁾, Tsujita등은¹²⁾ lovastatin이나 simvastatin에 비하여 pravastatin은 간세포에 매우 친화력이 있어 콜레스테롤을 합성하는 다른 세포에 대한 영향이

적다고 보고하였다. 이 세포 친화력에 대하여서는 아직 논란이 있어 Germershausen등은 상반되는 연구결과를 발표하였다¹³⁾. Watanabe등은¹⁴⁾ WHHL(Watanabe heritable hyperlipidemic) rabbit에서 pravastatin투여로 관동맥 죽상경화 및 황색종(xanthoma)이 현저히 줄었음을 보고하였다. Pravastatin의 통상 투여 용량은 5~10mg po bid로 본 연구에서는 5mg po bid로 투여하였다. 고콜레스테롤혈증이 죽상동맥경화증의 위험인자로 관상동맥질환의 위험도를 증가시킨다는 것은 잘알

려진 사실로 혈중 콜레스테롤치를 1% 감소시 관상동맥 질환의 위험도가 2% 정도 감소하는 것으로 보고되어 있다. 그럼에도 불구하고 고콜레스테롤 혈증에서 치료 기준을 정하는 것은 논란이 많이 있어왔다. 1985년 NIH Consensus Development Panel에서 처음으로 그 기준을 설정하였다. 당시는 30세 이상의 건강한 미국 성인들의 총콜레스테롤치를 측정하여 각 연령군으로 분류한 후 각 연령군의 75th percentile 이상이거나 연령에 관계없이 240mg% 이상이면 치료를 시작해야 한다고 하였다. 그러나 이 기준은 연령군에 따라 기준치가 달라지는 단점이 있어 1988년 National Cholesterol Education Program Expert Panel에서는 LDL-cholesterol을 기준으로 일괄적인 치료 기준을 설정하였다. 본 연구에서는 NCEP의 기준을 중심으로 치료대상을 설정하였다. 우리나라에서는 1990년 대한 순환기학회가 주체가 되어 전국에서 3000여명의 건강한 성인을 대상으로 혈중 지질치 검사를 시행하였다. 우리나라 성인들의 평균 총콜레스테롤치는 185mg% (185 ± 40 mg%)이고 75th percentile이 225mg%, 90th percentile이 237mg%였으며, 40세 이상만을 대상으로 하면 75th percentile이 225mg%, 90th percentile이 245mg%였다. 본 연구대상에서 투약전 총콜레스테롤치는 277mg% (277 ± 25 mg%)로 90th percentile 훨씬 넘어가는 수치였다.

Apolipoprotein에 대한 연구는 많지는 않은 편이나 최근 1990년 Brown등은 유의한 관동맥 협착병변이 있는 환자를 대상으로 apolipoprotein B가 125mg% 이상인 경우에 지질저하제의 투여에 의하여 관동맥 협착병변의 진행억제 및 퇴화를 보고하였다. 본 연구에서 투약전 apolipoprotein B가 141 ± 20 mg%로 매우 높은 수치를 보였으며 이는 투약후 109 ± 21 mg%로 감소하여 apolipoprotein B의 수치가 유의하게 감소되었음을 나타내었다.

본 연구에서는 pravastatin의 단독요법으로 5mg po bid로 투여한 후 효과를 관찰하였다. 평균 변화량이 총콜레스테롤에서 20%, LDL-cholesterol이 33%, apolipoprotein B가 25% 감소하여 매우 좋은 결과를 나타내었으며, HDL-cholesterol은 11%, apolipoprotein A₁은 17% 증가하는 결과를 나타내었다. 중성지방은 투약후에도 거의 변화가 없

었다. Yamamoto등¹⁶⁾ 혈중 중성지방치가 투약전 150mg%이하인 경우에는 오히려 투약후 중성지방치가 증가하고 투약전 수치가 150mg% 이상인 경우에서만 감소를 나타낸다고 보고하였는데, 본 연구대상에서 혈중 중성지방치는 투약전 173mg% (173 ± 94 mg%)로 아마도 투약전 수치가 높지 않아서 변화가 적었다고 생각이 된다. 이는 type IIb 환자에서 투약후 유의한 감소를 보인것이 간접적인 증거라 하겠다(Fig. 5). HDL-cholesterol은 죽상동맥경화의 발생을 억제하는 것으로 보고되고 있으며¹⁷⁾, apolipoprotein B의 감소시 관상동맥의 협착병변의 진행이 정지되거나 퇴화한다는 보고가 있다. 이러한 면에서 보면 pravastatin의 단독요법은 좋은 효과를 얻을 수 있다고 생각된다.

본 연구에서는 약물투여외에 혈중 지질수치의 변동을 가져올 수 있는 요인들을 가능한 제거하려고 다른 대사성 질환을 갖는 경우는 대상에서 제외하였으며 치료중 체중의 변화가 없다는 것을 제시하였다. 10명에서 다른 약제를 병용하고 있었는데 이들 약제는 모두 항고혈압제 (1명에선 Dilitiazem)로 베타차단제를 사용하는 환자도 있었으나 투약을 중지하지는 않았다.

Pravastatin의 투여시 2~3%에서 부작용이 발현되는데 소화기 증상이 1.6%, 피부발진 등 피부 증상이 1%로 대부분을 차지한다. 본 연구에서는 20명중 1명에서만 소화기 증상 (식후포만감)을 호소하였고 다른 부작용은 없었다. 간기능검사상 수치나 CK, LDH등의 변화는 6~7%에서 일과적인 변화가 보고되어 있다. 본 연구에서는 1명에서 serum CK가 투여후 1달뒤 2배이상의 증가를 보였으나 이는 2달뒤에는 투약전 수치로 정상화되었다. 부작용의 발현으로 투약을 중지한 예는 없었다.

요 약

연구배경: 최근에 개발되어서 각광을 받고있는 HMG CoA Reductase Inhibitor인 pravastatin의 지질저하효과 및 부작용을 고콜레스테롤혈증을 보이는 환자들을 대상으로 관찰하고자 하였다.

방 법: 12시간 이상 공복후 혈중콜레스테롤치가 240mg% 이상인 경우에 4주간의 식이요법을

시행하였다. 4주간의 식이요법후 혈중 지질치를 다시 측정후 LDL-cholesterol을 기준으로 치료대상을 선정한 후 pravastatin을 5mg pd bid로 투약하였다. 혈중지질치등은 매 2주마다 8주간 관찰하였다.

결 과 : 대상 환자는 20명(남:여=6:14, 평균연령 55세)이었다. 약물 투여와 관련된 부작용은 매우 적어 5%에서 소화기 증상을 나타내었고, 혈액검사상 CK의 일과적인 증가(2배이상)가 5%에서 나타났으며, 간기능 검사수치나 BUN, creatinine 및 혈중요산치는 유의한 변화가 없었다. 혈중지질치는 95%에서 투약후 유의한 호전을 나타내었다. 총콜레스테롤, LDL-cholesterol과 apolipoproteinB는 유의한 감소를 보였는데 평균감소가 각 20%, 33%, 23%로 투약후 2주에 최대 감소에 도달하였다. HDL-cholesterol 및 apolipoprotein A₁ 투약후 8주에 유의한 증가를 나타내었고, 중성지방치는 투약후 변동이 없었다. 그러나 type IIb환자에서는 투약후 혈중중성지방치의 유의한 감소가 있었다.

결 론 : HMG Co A reductase inhibitor인 pravastatin은 고콜레스테롤혈증에서 단독요법으로 좋은 결과를 얻을 수 있는 약제로 생각된다.

References

- 1) Lipid Research Clinics Program : *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results : I. Reduction in incidence of coronary heart disease.* JAMA 251 : 351-364, 1984
- 2) Lipid Research Clinics Program : *The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results : II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering.* JAMA 251 : 365-374, 1984
- 3) Tyroler HA : *Review of lipid lowering clinical trials in relation to observational epidemiological studies.* Circulation 76 : 515-522, 1987
- 4) Blankenhorn DH : *Prevention or reversal of atherosclerosis : review of current evidence.* Am J Cardiol 63 : 38H-41H, 1989
- 5) *Lowering blood cholesterol to prevent heart disease.* JAMA 253 : 2080, 1985
- 6) *Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults.* Arch intern Med 138 : 32-46, 1988
- 7) Lovastatin Study Group III : *A multicenter comparison of lovastatin and cholestyramine therapy for severe primary hypercholesterolemia.* JAMA 260 : 359-366, 1988
- 8) Erkelens DW, Baggen MGA, Van Doormall JJ, Kettner M, Koninggberger JC, Mol MJJM : *Clinical experience with simvastatin compared with cholestyramine.* Drugs 36(suppl 3) : 87-92, 1988
- 9) Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, TenKanen L, Frick MH : *Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study.* Am J cardiol 63 : 42H-47H, 1989
- 10) Walker JF : *HMG CoA reductase inhibitors : Current clinical experience.* Drugs 36(suppl. 3) : 83-86, 1988
- 11) Haruyama H, Kuwano H, Kinoshita T, Terahara A, Nishigaki T, et al : *Structure elucidation of the bioactive metabolites of ML-23613(Mevastatin) isolated from dog urine.* Chemical and pharmaceutical Bulletin 34 : 1459-1467, 1986
- 12) Tsujita Y, Kuroda M, Shimada Y, Tanzawak, Arai M, et al : *CS-514, a competitive inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase : tissue-selective inhibitor of steroid synthesis and hypolipidemic effects on various animal species.* Biochimica et Biophysica Acta 877 : 50-60, 1986
- 13) Germershausen JJ, Hunt VM, Bostedor RG, Bailey PJ, Karkas JD, et al : *Tissue selectivity of the cholesterol-lowering agents lovastatin, simvastatin, and pravastatin in rats in vivo(abstract).* Federation of American Societies for Experimental Biology Journal 2 : A1752, 1988
- 14) Watanabe Y, Ito T, Shioni M, Tsujita Y, Kuroda M, Arai M, Fukani M, Tamura A : *Preventive effect of pravastatin sodium, a potent inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on coronary atherosclerosis and xanthoma in WHHL rabbits.* Biochimica et Biophysica Acta 960 : 294-302, 1988
- 15) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaffer SM, Lim JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitpatrick VF, Dodge HT : *Regression of coronary artery disease.*

- sease as a result of intensive lipid lowering therapy in men with high level of apolipoprotein B. N Engl J Med 323 : 1289-1298, 1990*
- 16) Yamamoto A et al : *J Clin Therap Med 4(3) : 409, 1988*
- 17) Kashyap ML : *Basic considerations in the reversal of artherosclerosis : Significance of high-density lipoprotein in stimulating reverse cholesterol transport. Am J Cardiol 63 : 56H-59H, 1989*