

고콜레스테롤 혈증 환자에서 Cerivastatin(LIPOBAY®)의 임상효과 및 안전성에 관한 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소, 서울적십자병원 내과*
박성훈 · 김미연 · 정수진 · 이영숙 · 박창한 · 변은경 · 전성희*

= Abstract =

Clinical Efficacy and Safety of Cerivastatin(LIPOBAY®) in Patients with Hypercholesterolemia

Seong-Hoon Park · Mi-Youn Kim · Su-Jin Jung · Young-Suk Lee
Chang-Han Park · Eun-Kyung Byun · Seong-Hee Jeon*

*Department of Internal Medicine, Medical Research Center, College of Medicine, Ewha Womans University,
Department of Internal Medicine, Seoul Red Cross Hospital**

Objectives : Cerivastatin (LIPOBAY®) is recently developed HMG-CoA reductase inhibitor which is effective in lowering serum cholesterol levels at microgram doses. We evaluated the clinical efficacy and safety of cerivastatin (LIPOBAY®) in patients with hypercholesterolemia.

Method : Thirty-seven patients (male : 13, female : 24) with hypercholesterolemia defined as baseline serum total cholesterol ≥ 240 mg/dl, or ≥ 220 mg/dl in patients with known coronary artery disease were included for this study. After 2 weeks of low cholesterol diet, if the serum total cholesterol level meet the criteria, cerivastatin 0.4mg/day was prescribed for 8 weeks. Clinical follow-up and laboratory tests were performed 4 weeks and 8 weeks after medication.

Results : After 4 weeks of cerivastatin 0.4mg/day treatment, low density lipoprotein (LDL) cholesterol decreased 38% and total cholesterol decreased 28.8% from baseline. Triglyceride decreased 11.6%, and high density lipoprotein (HDL) cholesterol decreased 7.8% from baseline. Total cholesterol/HDL ratio decreased 20.8% and LDL/HDL ratio decreased 31.1% from baseline. After 8 weeks of treatment, no further significant changes were noted compared with the values at 4 weeks. Cerivastatin was discontinued in one patient (2.7%) due to continuous liver enzyme elevation.

Conclusion : Cerivastatin 0.4mg/day is effective in lowering serum cholesterol levels without significant adverse reactions. Cerivastatin is effective and safe for patients with hypercholesterolemia who needs aggressive LDL cholesterol lowering.

KEY WORDS : Cerivastatin · Hypercholesterolemia.

서 론

최근 발표된 NCEP(National Cholesterol Education Program)의 ATP(Adult Treatment Panel)-III¹⁾에 의하면 전반적으로 고지혈증의 치료지침이 더욱 강화되었다. Cerivastatin(LIPOBAY[®])은 가장 최근에 개발되어 상용화된 3세대 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 저용량으로 탁월한 콜레스테롤 강하효과를 보이는 약물이다. 저자들은 Cerivastatin(LIPOBAY[®])의 혈청지질 강하효과를 평가하고 약물의 안전성을 평가하기 위하여 이대목동병원 내과외래에 내원한 환자들을 대상으로 본 임상시험을 시행하였다.

연구대상 및 방법

2000년 9월부터 2001년 5월까지 내과외래에 내원한 고지혈증 환자 37명(남자 13명, 여자 24명)을 대상으로 하였다. 12시간 이상 공복 후 다음날 아침에 채혈한 총콜레스테롤이 240mg/dl 이상이거나, 관상동맥질환이 확인된 경우 총콜레스테롤이 220mg/dl 이상인 환자들을 대상으로 하였다. LDL-cholesterol치는 Friedewald 공식(triglyceride 치가 400mg/dl이하인 경우)을 이용하여 계산하였다. 간 질환의 병력이 있거나, 악성종양의 병력이 있는 환자, 약물이나 알코올 중독증 환자, 혈청 creatinine이 2.0이상인 경우, CPK가 정상 상한치의 3배가 넘는 환자, 혈청AST, ALT 및 amylase치가 정상상한치의 1.5배가 넘는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 대상환자들은 첫 2주간 저콜레스테롤 식이요법을 시행한 뒤 여전히 총콜레스테롤 수치가 기준을 초과한 경우 Cerivastatin(LIPOBAY[®]) 0.4mg을 하루 1회 저녁식사 직후에 복용하도록 하였다. 투약개시 후 추적관찰 기간은 8주로 투

약개시 후 4주 간격으로 간기능검사, 일반혈액검사, 및 혈청지질검사를 반복하였다. 4주 투약 후 총콜레스테롤이 충분히 떨어지지 않더라도 약의 용량을 증량하지는 않았다.

연구결과

대상환자는 37명(남자 13명, 여자 24명)으로서 연령은 63±11세 이었다. 대상환자들의 체중은 65.6±10.6kg, 신장은 1.6±0.1m 이었고, BMI는 25.8±3.4(kg/m²) 이었다. 치료전 총콜레스테롤은 261.7±20.8mg/dl, HDL 콜레스테롤은 55.6±12.4mg/dl, LDL콜레스테롤은 168.2±26.1mg/dl, 그리고 중성지방은 189.4±108.9mg/dl 이었다. Cerivastatin(LIPOBAY[®]) 0.4mg을 하루 1회 4주간 투약한 후 총콜레스테롤은 186±27.6mg/dl, HDL 콜레스테롤은 50.6±11.7mg/dl, LDL콜레스테롤은 103.9±25.7mg/dl, 그리고 중성지방은 157.6±90.2mg/dl 이었다. 따라서 투약 후 4주만에 총콜레스테롤은 28.8±9.8% 감소하였고(p=0.0001), LDL콜레스테롤은 38.0±13.9% 감소하였으며(p=0.0001), 중성지방은 11.6±35.5% 감소하였으며(p=0.026) HDL콜레스테롤은 7.8±18% 감소하였다(p=0.002). 총콜레스테롤 과 HDL-콜레스테롤의 비는 투약 4주후에 평균 20.8% 감소하였으며, LDL/HDL비는 평균 31.1% 감소하였다. 투약 8주후에 측정된 총콜레스테롤은 190.1±29.5mg/dl, HDL콜레스테롤은 54.2±16.2mg/dl, LDL콜레스테롤은 106.4±21.9mg/dl, 그리고 중성지방은 155.3±97.1mg/dl 이었다. 따라서 투약후 4주에 비해 8주에는 더 이상의 의미있는 감소를 보이지 않았다(Table 1). 간기능 검사와 일반 혈액검사 소견을 보면 AST, ALT는 의미있는 변화를 보이지 않았으나 1례에서는 수치의 지속적인 상승으로 약을 중단하였으며, 다른 1례에서는 투약 4주만에 ALT가

Table 1. Cerivastatin 0.4mg 투여 전후 혈청지질농도의 변화(n=37)

	투약전(mean±SD)	투약 4주후(mean±SD)	투약 8주후(mean±SD)	p-value*
총콜레스테롤	261.7±20.8	186±27.6	190.1±29.5	0.0001
HDL-콜레스테롤	55.6±12.5	50.6±11.7	54.2±16.2	0.002
LDL-콜레스테롤	168.2±26.1	103.9±25.7	106.4±21.9	0.0001
Triglyceride	189.4±108.9	157.6±90.2	155.3±97.1	0.026
총콜레스테롤/HDL	4.9±1.0	3.8±0.7	3.8±1.5	0.0001
LDL/HDL	3.1±0.7	2.1±0.6	2.1±0.7	0.0001

* : 투약전과 투약 4주후의 비교(paired t-test)

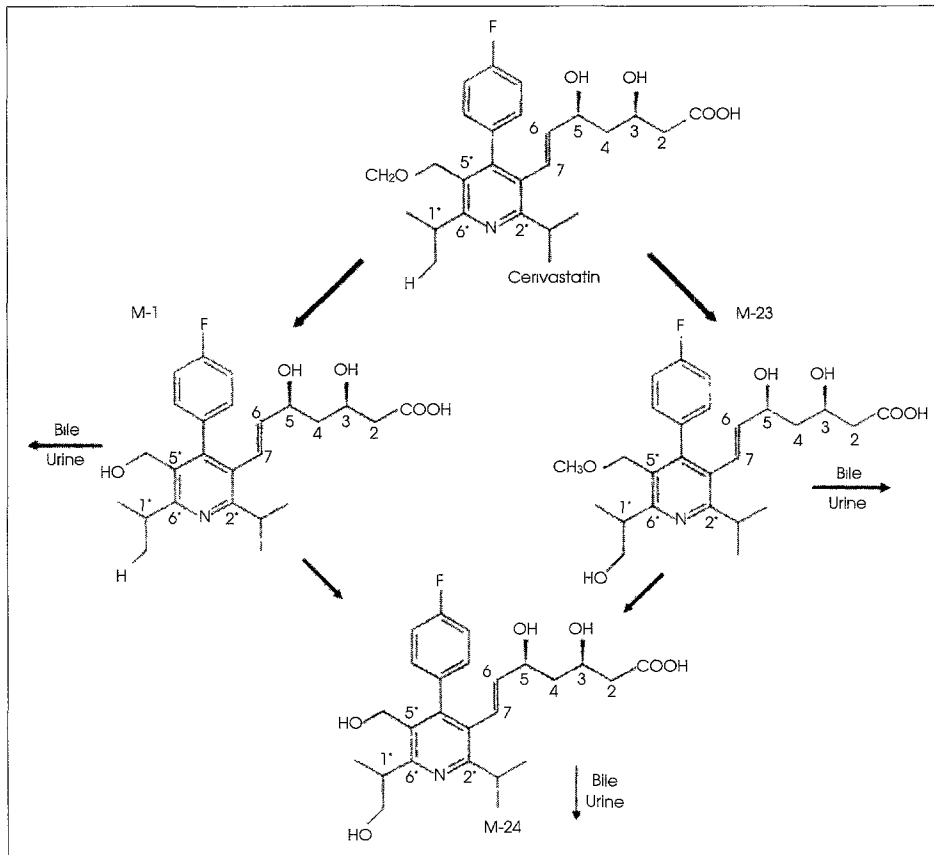


Fig. 1. 인체에서 Cerivastatin의 대사경로 주요 경로는 붉은 선으로 표시하였음.

Table 2. Cerivastatin 투여 전, 후의 검사결과

	투약전	투약후 8주	p-value
ALT(IU/ml)	30.4±23.4	42.5±97.4	NS
AST(IU/ml)	27.3±12.2	36.8±71.4	NS
Hemoglobin(g/dl)	13.8± 1.6	13.3± 1.4	0.014
WBC(*10 ³ /ml)	7.2± 1.9	7.0± 1.4	NS
Platelet(*10 ³ /ml)	271.7±51.9	258.9±45.1	NS

정상 상한치의 2배까지 증가하였다가 8주에는 정상으로 돌아왔다. 일반혈액검사에서 백혈구수 및 혈소판치의 유의한 변화를 보이지 않았으나, 헤모글로빈은 유의한 감소를 보였다(투여전 : 13.8±1.6mg/dl, 투여후 : 13.3±1.4mg/dl, p=0.014) (Table 2).

고 찰

상승된 혈청 콜레스테롤, 특히 저밀도 콜레스테롤 농도의

상승이 심혈관계 위험과 직접적인 관련이 있다. HMG-CoA 환원효소 억제제인 statin들은 효과적으로 고콜레스테롤 혈증을 치료함으로써, 관상동맥질환의 병태생리에 중요한 동맥경화증의 치료에 있어 중대한 발전을 이루게 되었다. 장기간의 statin을 이용한 약물 임상시험 결과에 의하면 관상동맥질환에서 statin이 이환율과 사망률을 감소시키는 것으로 나타났다²⁻⁴⁾. Cerivastatin sodium은 낮은 농도에서도 효과적으로 혈청 콜레스테롤을 강하효과를 나타내는 합성된 pyridine 유도체의 statin이다. Cerivastatin은 곰팡이에서 유래한 2세대 statin들(lovastatin, pravastatin, simvastatin)과는 달리 완전한 합성 statin이다. 화학적으로 Cerivastatin은(+)-(3R, 5S, 6E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethylpyridin-3-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoic acid monosodium salt 이다. 구조식은 C₂₆H₃₃FNO₃ Na이고 분자량은 481.5이다. 구조와 대사경로는 Fig. 1

과 같다⁵⁾.

Cerivastatin은 장에서 흡수가 잘되며 경구투약 후 2~3시간 뒤에 최대 혈장 농도에 도달하며 이후에는 mono-exponential decay를 거치는데 elimination half life($t_{1/2\beta}$)는 2~3시간이다. 경구 투여시 생체이용률은 first-pass 효과 때문에 60%정도이다. Cerivastatin은 혈장단백과 결합율이 높으며(>99%), 약물의 작용 목표장기인 간에 대한 높은 친화성이 있다. Cerivastatin은 대사를 거쳐 배출 되는 데 하나는 demethylation에 의해 대사산물 M-1 되는 것과, 다른 하나는 hydroxylation에 의해 대사산물 M-23이 되는 것이고 두가지 대사가 모두 일어나는 경우 대사산물 M-24가 되어 배출된다(Fig. 1)⁶⁾. 흡수된 약물의 약 70%는 대변으로 약 30%는 소변으로 배출된다. Cerivastatin은 2개의 서로 다른 Cytochrome P450 isoenzyme(CYP3A4, CYP2C8)에 의해 대사되기 때문에 Cytochrome P450 효소 억제에 의한 약물상호작용에는 상대적으로 저항성이 강하다. 간기능 장애가 있는 환자에서 연구된 바는 없으나, 다른 statin들의 경우와 마찬가지로 간기능 장애가 있는 경우 cerivastatin의 대사에 증대한 영향을 미칠 것으로 생각된다. 경미한 신기능 장애의 경우(creatinine clearance(CL_{CR}): 61~90ml/min)는 신기능이 정상인 경우와 약물역동학적 차이가 없었으나, 중등증(CL_{CR} : 30~60ml/min) 또는 중증(CL_{CR} <30 ml/min)의 신기능 장애가 있는 경우는 AUC(area under concentration curve)와 C_{max} (maximum plasma concentration)가 각각 60 및 23%까지 상승할 수 있었다⁷⁾. Cholestyramine 12g과 cerivastatin 0.2mg을 같이 복용한 경우 resin의 흡착효과에 의한 것으로 보이지만 AUC가 21% 감소하였다. CYP3A4의 강력한 억제제인 erythromycin 500mg을 하루 3회 복용한 경우 C_{max} 가 평균 13% 상승하였고 AUC가 21% 증가하였다⁸⁾. 시판 후 조사한 결과에 의하면, cerivastatin을 복용하고 rhabdomyolysis 및 그에 동반된 신부전증을 경험한 환자 들은 대부분 gemfibrozil을 같이 복용하고 있었다⁹⁾¹⁰⁾. Cyclosporin은 CYP3A4의 주요 기질이면서 P-glycoprotein drug transporter인데, HMG-CoA 환원효소 억제제들과 상호작용이 있다고 알려져 있다. 12명의 신장이식환자에게 cerivastatin 0.2mg과 같이 cyclosporin 및 다른 면역억제제를 투여한 결과 cerivastatin과 그 대사산물의 혈중농도가 cerivastatin 단독 투여자에 비해 3~5배 증가하였다¹¹⁾. 약물간 상호작용에 대한 연구에 의하면

cerivastatin은 digoxin, warfarin, antacid, cimetidine, nifedipine, omeprazole, erythromycin 및 itraconazole 등의 약물들과 임상적으로 의미있는 상호작용이 없는 것으로 보고 되었다⁶⁾.

Cerivastatin은 투여 후 약 일주일 만 지나면 초기 반응을 관찰할 수 있고 최대 반응은 2~4 주간의 치료 후에 관찰된다. 저자들의 연구결과도 4주 투약 후에 최대감소를 관찰하였고, 이후 8주 후에는 약의 증량이 없었지만 추가적인 혈중 콜레스테롤의 감소는 없었다. 약물의 용량을 배로 증가시키면 LDL-cholesterol이 약 6~7% 추가적으로 감소한다¹²⁾. 활동성 간질염이 있는 환자에서 cerivastatin을 연구한 결과는 없으나, HMG-CoA 환원효소 억제제에 의한 약물 중독성 간염이 보고된 바 있으므로¹³⁾, 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제들과 마찬가지로 간기능 이상이 있는 환자에서는 cerivastatin 사용이 금기이다. 또한 중등도 이상의 신기능 장애가 있는 환자에서는 cerivastatin의 용량을 줄여서 쓰도록 권장하고 있다. Ose 등이¹⁴⁾ 일차성 고콜레스테롤 혈증 환자에서 cerivastatin 0.2mg과 0.4mg의 효과와 안전성을 비교 연구한 결과에 의하면, 0.4mg을 투여한 군의 경우 LDL-cholesterol이 $38.4 \pm 0.7\%$ 감소하였고 총콜레스테롤이 $26.0 \pm 0.5\%$ 감소하였다고 하였다. 이 결과는 저자들이 관찰한 LDL-cholesterol $38.0 \pm 13.9\%$ 감소 및 총콜레스테롤 $28.8 \pm 9.8\%$ 감소와 유사한 결과이다. 이들은 0.4mg 군에서 성별에 따른 차이를 보고하였는데, 여성에서는 LDL-cholesterol이 $44.4 \pm 8.9\%$ 감소하였으나, 남성에서는 $37.0 \pm 0.9\%$ 감소하여 성별에 따라 유의한 차이가 있었다고 하였다($p=0.046$)¹⁴⁾. Cerivastatin과 atorvastatin을 비교 연구한 결과를 보면 cerivastatin 0.4mg과 atorvastatin 10mg의 효과가 상응한 것으로 보고되었으며, 이들 약물이 혈중 triglyceride 농도를 각각 21.7% 및 20.8% 감소시킨다고 하였다¹⁵⁾. 저자들의 연구결과는 triglyceride가 $11.6 \pm 35.5\%$ 감소한 것으로 나타났다. Cerivastatin과 pravastatin의 효과를 비교연구한 결과에서는 cerivastatin 0.4mg이 pravastatin 40mg 보다 더 유의하게 LDL-cholesterol을 효과적으로 떨어뜨리는 것으로 보고되었다($-34.2\% vs -30.3\%$; $p<0.001$)¹⁶⁾. 이 보고에 의하면 두 statin들이 모두 HDL-cholesterol을 유의하지 않은 정도로 증가 시킨다고 하였는데(9.3%~10.2%), 저자들의 연구결과는 투약 후 4주에는 평균 7.8% 감소하였고, 8주에는 다시 증가하여 투약 전과 의미있는 차이

가 없었다. 다른 보고에 의하면 triglyceride 기저치가 높았던 군(>250mg/dl)에서 cerivastatin이 현저히 triglyceride를 감소시키며(0.4mg 투여시 37%까지), 같은 군에서 HDL-cholesterol의 의미있는 상승(10~14%)을 보았다고 하였다¹⁷⁾. 저자들의 연구에서 triglyceride와 HDL-cholesterol의 반응이 타 연구와 차이가 있는 것은 저자들의 환자군에서 triglyceride기저치가 250mg/dl 이상인 환자가 5명(13.5%)에 불과하였고, 따라서 triglyceride기저치가 낮았기 때문이라고 생각된다. 저자들의 연구대상 환자들 중 투약을 중지한 예는 모두 3례로서 한명은 안면부종과 눈의 가려움증 때문이었고, 다른 한명은 AST, ALT의 지속적인 상승으로, 또 다른 한명은 혈청지질이 떨어지지 않았기 때문이었다. 일례에서는 투약 4주 후에 AST, ALT가 정상 상한치의 2배까지 상승하였다가 8주에는 정상으로 회복되었다. 저자들의 대상환자들에서는 경미한 근육통을 호소한 경우가 일부 있었으나 위에 기술한 경우 이외에는 cerivastatin에 의한 것으로 판단되는 약물을 중지할 정도로 심각한 부작용은 없었다. 최근 보고에 의하면 cerivastatin이 혈중 지질농도 저하작용 외에도, WHHL 토끼에서 동맥경화 프라그의 안정화시키고 초기 동맥경화의 진행을 억제하였다고 한다¹⁸⁾. Statin계 약물들의 혈액응고 억제작용¹⁹⁾, 내피 의존성 혈관확장 효과²⁰⁾ 등이 보고되었다. 또한 statin계 약물을 투여한 군에서 동맥경화의 퇴행성 변화가 보고되었으며²¹⁾, statin을 투여하여 관상동맥우회술 전에 콜레스테롤 농도가 정상이었던 군에서 이식혈관 폐색의 발생이 유의하게 낮았다는 보고가 있어²²⁾ statin은 동맥경화성 혈관질환의 치료에 있어 매우 중요한 약물로 인정받고 있다.

요 약

목 적 :

Cerivastatin(LIPOBAY[®])은 최근에 개발되어 사용되기 시작한 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 저용량으로 탁월한 콜레스테롤 강하효과를 보이는 약물이다. 저자들은 Cerivastatin(LIPOBAY[®])의 혈중 콜레스테롤 강하효과를 평가하고 약물의 안전성을 평가하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

고콜레스테롤혈증 환자 37명(남자 13명, 여자 24명)

을 대상으로 하였다. 대상환자는 2주간의 저콜레스테롤식이 후에도 혈청콜레스테롤이 240mg/dl이상이거나, 관상동맥질환이 있는 환자는 혈청콜레스테롤이 220mg/dl이상인 경우 cerivastatin 0.4mg을 8주간 복용하도록 하였다. 임상적 관찰과 검사실 검사(간기능검사, 일반혈액검사, 혈청지질검사)는 투약개시 후 4주 및 8주 후에 시행하였다.

결 과 :

Cerivastatin 0.4mg을 4주간 투여한 후 측정된 LDL콜레스테롤, 총콜레스테롤, triglyceride, 및 HDL콜레스테롤은 각각 38%, 28.8%, 11.6% 및 7.8% 감소하였다. 총콜레스테롤/HDL콜레스테롤 비 및 LDL/HDL비는 각각 20.8% 및 31.1% 감소하였다. 투약 8주 후에 측정된 검사소견은 4주후에 비해 유의한 변화를 보이지 않았다. 한명의 환자(2.7%)에서 간기능검사상 AST, 및 ALT의 지속적인 상승으로 투약을 중지하였다.

결 론 :

Cerivastatin 0.4mg/day는 혈청콜레스테롤을 효과적으로 감소시켰으며 심각한 부작용은 볼 수 없었다. 따라서 적극적으로 LDL콜레스테롤을 낮출 필요가 있는 고콜레스테롤혈증 환자에서 cerivastatin은 효과적이고 안전한 약물이라고 생각된다.

References

- 1) *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III)*. JAMA 2001 ; 285 (19) : 2486-2497
- 2) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease : the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994 ; 344 : 1383-1389
- 3) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al : *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. N Engl J Med 1995 ; 333 : 1301-1307
- 4) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al : *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. N Engl J Med 1996 ;

- 5) Angerbauer R, Bischoff H, Steinke W : BAYw6228. *Drugs Future* 1994 ; 19 (6) : 537-541
- 6) Muck W : *Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. Clin Pharmacokinet* 2000 ; 39 : 99-116
- 7) Mazzu AL, Lettieri JT, Kelly E, Vargas R, Marbury T, Liu MC, et al : *Influence of renal function on the pharmacokinetics of cerivastatin in non-mocholesterolemic adults. Eur J Clin Pharmacol* 2000 ; 56 : 69-74
- 8) Muck W, Ritter W, Frey R, Wetzelsberger N, Lucker PW, Kuhlmann J : *Influence of cholest-tyramine on the pharmacokinetics of cerivastatin. Int J Clin Pharmacol Ther* 1997 ; 35 (6) : 250-254
- 9) Pogson GW, Kindren LH, Carper BG : *Rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy[letter]. Am J Cardiol* 1999 ; 21 (9) : 1563-1575
- 10) Lau TK, Leachman DR, Lufschanowski R : *Severe rhabdomyolysis associated with the cerivastatin-gemfibrozil combination therapy : report of a case. Tex Heart Inst J* 2001 ; 28 (2) : 142-145
- 11) Muck W, Mai I, Fritzsche L, Ochmann K, Rohde G, Unger S, et al : *Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporin-treated kidney transplantation recipients. Clin Pharmacol Ther* 1999 ; 65 (3) : 251-261
- 12) Stein EA : *Extending therapy options in treating lipid disorders : A clinical review of cerivastatin, a novel HMG-CoA reductase inhibitor. Drugs* 1998 ; 56 Suppl. 1 : 25-31
- 13) Heuer T, Gerards H, Pauw M, Gabbert HE, Reis HE : *Toxic liver damage caused by HMG-CoA reductase inhibitor. Med Klin* 2000 ; 95 (11) : 642-644
- 14) Ose L, Luurila O, Eriksson J, Olsson A, Lithell H, Widgren B : *Efficacy and safety of cerivastatin, 0.2mg and 0.4mg, in patients with primary hypercholesterolaemia : A multicenter, randomized, double-blind study. Current Med Research & Opinion* 1999 ; 15 : 228-240
- 15) Patrick MA, Hegele R, Yale JF, Schwarz B : *CAVEAT : A randomised, double-blind, parallel group evaluation of cerivastatin 0.4mg and 0.8mg compared to atorvastatin 10mg and 20mg once daily in patients with combined (type IIb) dyslipidemia. British J Cardiol* 2000 ; 7 : 780-786
- 16) Dujovne CA, Knopp R, Kwiterovich P, Hunninghake D, McBride TA, Poland M : *Randomized comparison of the efficacy and safety of cerivastatin and pravastatin in 1030 hypercholesterolemic patients. Mayo Clinic Proc* 2000 ; 75 : 1124-1132
- 17) Stein E : *Cerivastatin in primary hyperlipidemia : A multicenter analysis of efficacy and safety. Am J Cardiol* 1998 ; 82 : 40J-46J
- 18) Shiomi M, Ito T : *Effect of cerivastatin sodium, a new inhibitor of HMG-CoA reductase, on plasma lipid levels, progression of atherosclerosis, and the lesional composition in the plaques of WHHL rabbits. British J Pharmacol* 1999 ; 126 : 961-968
- 19) Undas A, Brummel KE, Musial J, Mann KG, Szczeklik A : *Simvastatin depresses blood clotting by inhibiting activation of prothrombin, factor V, and factor XIII and by enhancing factor Va inactivation. Circulation* 2001 ; 103 : 2248-2253
- 20) John S, Delles C, Jacobi J, Schlaich MP, Schneider M, Schmitz G, et al : *Rapid improvement of nitric oxide bioavailability after lipid-lowering therapy with cerivastatin within two weeks. J Am Coll Cardiol* 2001 ; 37 (5) : 1351-8
- 21) Teo KK, Burton JR, Buller CE, Plante S, Cattellier D, Tymchak W, et al : *Long-term effects of cholesterol lowering and angiotensin-converting enzyme inhibition on coronary atherosclerosis. The simvastatin/enalapril coronary atherosclerosis trial (SCAT). Circulation* 2000 ; 102 : 1748-1754
- 22) Christenson JT : *Preoperative lipid control with simvastatin reduces the risk for graft failure already 1 year after myocardial revascularization. Cardiovasc Surg* 2001 ; 9 (1) : 33-4