

**Title: 고지혈증 환자에서 심바스타틴의 안전성 및 유효성 평가를 위한
시판후조사**

김영식, 천경수, 성은주, 임신예, 심재용, 서영성,
오상우, 조비룡, 이상엽, 박주성, 정승필, 원장원, 허봉렬
약물 시판후 조사 연구회

Running Title: 심바스타틴의 안전성 및 유효성 평가를 위한 시판후조사

Post-marketing Surveillance for the Safety and Efficacy of Simvastatin

**Post-marketing Surveillance for the Safety and Efficacy of Simvastatin in Patients with
Hyperlipidemia**

Young-Sik Kim, Kyeong-Soo Cheon, Eun-Ju Seong, Sin-Ye Lim, Jae-Yong Sim,
Young-Sung Suh, Sang-Woo Oh, Bi-Ryong Cho, Sang-Yeoup Lee, Joo-Seong Park,
Seung-Pil Chung, Chang-Won Won, Bong-Yul Huh
Korea Post-Marketing Surveillance Research Group

교신저자 : 허봉렬

서울시 종로구 연건동 28 서울대학교병원 가정의학과

Tel 760-3351, Fax 760-3328, E-mail: bongyul@plaza.snu.ac.kr

연구비 원천: 한국엠에스디

원고자수: 10,240 한글요약의 자수: 955 영문요약의 단어수: 253

표의 수: 7 그림의 수: 1

고지혈증 환자에서 심바스타틴의 안전성 및 유효성 평가를 위한
시판후조사

요 약

연구배경 : 우리나라 일차의료에서 고지혈증환자를 대상으로 지질저하제 투여 후 장기간의 추적연구는 거의 없는 실정이다. 일차의료에 내원한 고지혈증환자를 대상으로 지질저하제를 24주간 투여 후 안전성 및 유효성을 평가하기 위하여 다기관 시판후조사를 시행하였다.

방법 : 1999년 1월부터 2000년 1월까지 27개 병원 46명의 가정의를 방문한 고지혈증 환자 1,067명을 대상으로 심바스타틴을 투여하고 4, 12, 24주 후에 추적 조사하였다. 순응상태와 안전성 평가는 구조화된 설문지를 이용하여 환자 및 의사로부터 수집하였고, 유효성 평가는 투여 전후의 지질치 감소율로 제시하였다.

결과 : 등록된 1,067명의 환자 중에서 안전성 평가는 1,019명(남자 368, 여자 651)에서, 유효성 평가는 597명에서 이루어졌다. 24주간의 치료동안 533명(52.3%)에서 약물을 지속적으로 복용하였고, 201명(19.7%)에서 약물복용을 중단하였으며, 285명(28.0%)에서 병원방문을 중단하였다. 12주간 심바스타틴 투여후 총콜레스테롤, 중성지방, 저밀도 지단백이 각각 $23.2 \pm 12.5\%$, $4.8 \pm 51.7\%$, $33.0 \pm 18.8\%$ 유의하게 감소하였으며($P < 0.05$), 고밀도 지단백은 $9.6 \pm 98.5\%$ 유의하게 증가하였다($P < 0.05$). 연구기간 동안 총 93 예(9.1%)의 이상반응이 보고되었다. 가장 흔한 이상반응으로는 소화불량(1.1%) 이었고, 이어서 속쓰림(1.0%), 근육통(0.7%), 부종(0.7%), 허약감(0.6%) 순이었다.

결론 : 일차의료에서 지질저하제에 대한 24주간의 순응도는 52%로 낮았으며, 심바스타틴의 지질저하 효과와 안전성은 우수하였다.

중심단어 : 고지혈증, 심바스타틴, 순응도, 안전성

서 론

최근 경제발전과 식생활의 서구화로 우리나라에서도 동맥경화와 관련된 관상동맥질환이 급증하고 있다. 사망원인통계연보에 의하면^{1,2} 허혈성심질환에 의한 사망률이 인구 10만 명당 1983년 2.2명, 1988년 6.8명, 1993년 13.5명, 1998년 16.3명으로 최근 15년간 7.4배나 증가하였다. 관상동맥질환의 위험요인은 연령, 성별, 심근경색증의 가족력 등의 교정 불가능한 요인과 흡연, 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 비만, 운동 부족, 식이 등의 교정 가능한 요인이 알려져 있다³.

고지혈증 환자를 대상으로 지질저하제를 투여하여 혈중 지질치를 감소시켜서 심혈관 질환으로 인한 사망을 줄일 수 있다는 것은 각종 임상시험을 통해 잘 알려져 있다.⁴ 즉, 관상동맥질환의 병력이 있는 환자를 대상으로 한 일차예방 임상시험뿐만^{5,6} 아니라 관상동맥질환이 없는 환자를 대상으로 시행한 일차예방 임상시험에서도^{7,8} 지질저하제 투여가 관상동맥질환의 예방에 효과가 있는 것으로 밝혀졌다. 그러나 지질저하제의 낮은 순응도가 관상동맥질환 예방의 주된 장애요인으로 제기되고 있다.^{9,10} 지질저하제에 대한 순응도가 일차예방에서 보다는 일차예방에서^{5,6,7,8}, 임상시험에서 보다는 실제의 임상진료에서^{11,12} 더욱 낮은 것으로 알려져 있다. 외국의 일차의료에서 시행한 연구에 의하면, 지질저하제에 대한 장기간 순응도가 50% 정도로 낮았고^{11,12}, 이상약물반응과 효과부족으로 인한 투약 중단율이 약물의 종류에 따라 차이가 있었다.¹³ 우리나라에서도 지질저하제에 대한 임상시험결과와^{14,15,16} 일차의료에

서 조사한 연구보고가¹⁷ 있었으나 대상수가 작고, 추적기간도 짧아서 실제 임상환자에서의 지질저하제의 전반적인 순응도와 효과를 평가하는 데는 한계가 있었다. 특히 지질저하제와 관련된 이상반응이나 안전성에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 이에 연구자들은 일차의료로 대표되는 가정의학과 외래의 고지혈증 환자들을 대상으로 임상역학적 특성을 조사하고, 이들에게 심바스타틴을 투여한 뒤 약물에 대한 순응도, 치료효과 및 안전성을 평가하고자 다기관 전향적 추적조사를 하였다.

방 법

1. 연구대상자 선정

1999년 1월부터 2000년 1월까지 전국 26개 병의원 46명의 가정의를 방문한 1,046명의 고지혈증 환자를 대상으로 시판후조사를 위한 코호트를 구축하였다. 대상환자 선정기준으로는 약물치료가 필요한 20세 이상의 성인 고지혈증 환자로 하였으며, 연구시작 이전에 심바스타틴을 복용한 경험이 있는 환자는 대상에서 제외하였다. 다른 지질저하제를 복용하던 환자에서 약효제거기간이 4주 미만인 경우는 본 연구에 포함시키되 유효성 평가 대상에는 제외하였으나, 약효제거기간이 4주 이상인 경우는 유효성 및 안전성 평가 대상에 포함시켰다.

2. 자료수집 및 추적조사

본 연구는 다기관 전향적 코호트연구로서 협연센터를 이용하여 환자의 등록 및 추적조사를 시행하였다. 약물의 용량은 일상적인 진료과정과 일치하도록 담당의사에게 일임하였다. 연령, 음주, 흡연, 과거력 등 환자들의 인구동태학적 요인에 대해서는 최초 방문시 자가설문지를 이용하여 수집하였다. 등록된 환자들에 대해서 심바스타틴 투여 후 4, 12, 24주에 추적조사하였다. 매 방문시 구조화된 증례기록지를 바탕으로 약물복용상태, 약물이상반응 여부를 기록하였다. 약물의 순응도 평가는 환자에게 직접 질문하여 처방일수에 대한 복용일수의 비로 평가하였으며, 80% 이상을 양호한 순응도로 평가하였다.¹⁸ 미방문자와 복용중단자에 대해서는 전화로 추적 조사하여 약물복용여부 및 복용중단 사유를 확인하였다.

3. 안전성 및 유효성 평가

약물에 대한 이상반응의 평가는 자가기입식 설문지를 이용하여 환자들이 제기한 것을 담당 의사가 최종 확인한 후 증례기록지에 기록하였다. 안전성 평가는 심바스타틴 투여 후 최소 1회 이상 추적조사가 완료된 환자를 대상으로 하였으며, 유효성 평가는 투여 후 12주 시점에서 혈청지질검사가 완료된 환자를 대상으로 하였다. 유효성 평가를 위해 투여 전과 투여 12주 방문시 12시간 이상의 공복상태로 채혈하여 총콜레스테롤, 중성지방 및 고밀도 지단백을 측정하였다. 저밀도 지단백은 중성지방의 농도가 400 mg/dL 이하인 경우, Friedewald 공식 ($\text{LDL 콜레스테롤} = \text{총콜레스테롤} - \text{HDL 콜레스테롤} - \text{Triglyceride}/5$)으로 계산하였다.¹⁹ 투여 전 후 지질치의 변화 양상을 비교함으로써 유효성 평가를 하였다. 모든 피험자는 연구기간 동안 표준 저지방식이를 유지하도록 동일한 교육자료를 통해 교육 받았다.

4. 통계분석

담당의사에 의해 완성된 자료는 협연센터에서 수집하여 PC-SAS 8.1로 일괄 분석하였다. 명목변수분석은 chi-square test를 사용하였고, 치료전후의 지질치 비교는 paired t-test로 분석하였다.

결 과

1. 연구대상자들의 일반적인 특성

본 연구에 등록된 총 피험자수는 1,067명이었고 이 중 조사표가 회수된 증례는 1,040 명으로서 97.5%의 회수율을 보였다. 조사표가 회수된 1,040명중 미방문자 21명을 제외한 1,019명(남:368 여:651)을 최종 안전성 평가 대상자로 선정하였다(그림 1). 최종 연구 대상자는 표 1에서 보는 바와 같이 남성이 여성보다 연령이 낮았고, 흡연과 음주하는 경우는 남성에서 유의하게 많았다($P<0.001$). 관상동맥질환이나 뇌졸중 병력이 있는 경우는 단지 2%내외로 대부분의 환자가 일차예방의 대상자였다. 고지혈증환자 4명당 1명은 본인의 고지혈증을 인식하지 못하였던 것으로 나타났으며, 여성에서의 인지도가 남성보다 낮았다($P<0.05$). 반면에 과거에 지질저하제를 복용하였던 경우는 여성에서 38%로서 남성의 28%보다 높았다($P<0.05$). 현재 식이요법을 시행하고있는 경우는 전체적으로 과반수 정도였으며, 정기적인 운동을 하는 경우는 37%로 낮게 나타났다. 특히 여성에서 운동을 하지않는 경우가 남성보다 많았다($P<0.01$). 고혈압을 동반하는 경우가 43%였으며, 체질량지수 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 이상의 비만환자가 43%였으며, 공복혈당이 $110\text{mg}/\text{dl}$ 을 초과하는 경우가 25%로 나타나서 심혈관질환의 위험요인을 동반하는 경우가 흔하였다. 연구대상자의 평균 콜레스테롤치는 $267.6\text{mg}/\text{dl}$ 였으며, $270\text{mg}/\text{dl}$ 이상인 경우는 39%로 나타났다.

2. 심바스타틴 24주 투여 후 추적조사 결과

표 2에서 보는 바와 같이 대부분의 환자에서 1일 10mg의 용량으로 처방하였으며, 지질저하제 이외의 약물을 병용하는 경우가 58.7%였다. 6개월의 추적기간 동안에 약물을 지속적으로 복용한 경우가 52.3%였고, 복용을 중단한 경우는 19.7%였으며, 방문을 중단한 경우가 28.0%로 나타났다. 지속적으로 복용한다는 환자들을 대상으로 약물에 대한 순응도를 조사한 결과 80%이상의 양호한 순응도를 보인 경우가 84%로 나타났다. 또한 조사기간 중에 69명(6.8%)에서 한가지 이상의 이상반응이 나타났다.

3. 혈중 지질의 변화 양상

유효성 평가는 투여전후의 혈청검사가 이루어지지 않은 경우와 약효제거기간이 4주 미만인 경우를 제외한 597명을 대상으로 분석하였다. 심바스타틴 12주간 투여 후 혈중 지질의 변화양상을 조사한 결과 총콜레스테롤과 저밀도 지단백이 각각 23.2%와 33.0% 유의하게 감소하였다($P<0.01$)(표 3). 중성지방은 4.8% 유의하게 감소하였으며, 고밀도 지단백은 9.6%의 유의한 증가를 보였다($P<0.05$)(표 3). 이와 같은 지질 개선양상은 성별이나 순응도에 따른 차이는 없었다.

본 연구이전 지질저하제 복용 여부에 따른 지질의 변화양상을 분석한 결과 총콜레스테롤치에서 차이가 있었다. 즉, 지질저하제 복용력이 있는 환자에서는 총콜레스테롤이 21.4% 감소하였는데 반해서, 복용력이 없는 환자에서는 24.3% 감소하여 유의한 차이가 있었다($P<0.01$). 저밀도 지단백, 중성지방, 고밀도 지단백의 경우는 지질저하제 복용 여부에 따른 차이가 없었다($P>0.05$).

4. 심바스타틴의 안전성 및 이상반응

조사기간동안 69명(6.8%)에서 총 93건(남:30건 여:63건)의 이상반응이 보고되어 9.1%의 건수 발생률을 보였다(표 4). 심바스타틴 투여 이후 가장 흔하게 보고된 이상반응은 소화불량(1.08%) 이었고, 이외에 0.5%이상의 빈도를 보인 이상반응은 속쓰림(0.98%), 근육통(0.69%), 몸이 붓는다(0.69%), 허약감(0.59%) 등 이었다. 이외에도 일부 피험자에서 현기증(0.49%), 변비(0.40%), 졸림(0.29%), 오심(0.29%), 가려움증(0.29%), 탈모증(0.29%) 등을 호소하였다(표 4). 전체 이상반응 중 위장관 증상이 32건(34.4%)으로 가장 흔하였다. 근육통을 호소한 경우가 7명 있었으며, 이중 1명에서만 creatine phosphokinase의 상승이 확인되었다. 성별에 따른 이상반응의 차이는 없었다. 투약 기간에 따른 이상반응의 발생률을 비교한 결과 투약 초기인 4주 시점에서 전체 이상반응의 47%가 발생하였고, 투약 기간이 길어질수록 이상반응의 발생이 점차 감소하였다(표 5). 연령, 병용약물 및 지질저하제 복용력에 따라 발생률에 차이가 나타나는 이상반응은 없었다.

5. 미방문자와 투약 중단자에 대한 추적조사

등록된 환자 중 연구기간동안 방문하지 않은 285명중 224명(78.6%)에 대해서 전화 추적조사를 하였다. 이들 224명중 현재 약을 복용중인 사람은 45명(20.1%)이었으며, 179명(79.9%)은 복용하지 않고 있었다(표 7). 심바스타틴 복용을 중단한 201명 중 183명(91.0%)에서 복용 중단 이유에 대한 추적조사가 이루어졌다. 투약 중단의 이유로 적절하지 않은 것으로 판단되는 바빠서(31.2%) 또는 지질치가 감소하여서(24.0%) 라고 답한 경우가 과반수 이상으로 많았

다. 이상반응이 발생하여 중단한 경우는 23.5%였으며, 식이요법이나 다른 약물로 대치한 경우가 9.8%였다. 반면에 약값이 비싸서 중단한 경우는 1.6%로 적게 나타났다. 이상반응이 발생한 69명중 43명(62.3%)에서 약물복용을 중단하였으며, 이중 속쓰림으로 인한 경우가 10명으로 가장 흔하였고, 이어서 근육통으로 인한 경우가 4명 있었다. Alanine aminotransferase가 상한치의 10배 이상 상승하여 약물을 중단한 경우도 1명 있었으나 투여중단 후 회복되었다. 조사기간동안 중대한 이상약물반응은 발생하지 않았다.

고 찰

본 연구결과 일차의료에서 지질저하제 처방은 심혈관계질환에 대한 일차예방을 목적으로 주로 사용되었고, 6개월 경과시점에서 약물에 대한 순응도는 약 52%로 낮았으나 심바스타틴의 지질조절효과와 내약성은 우수하였다. 기존의 소규모 임상시험이나 단일 기관에서의 연구에 비해 전국의 병원에서 천여명의 환자를 대상으로 추적조사를 하여 실제 일차의료에서 지질저하제에 대한 순응도, 약물중단 사유, 이상반응 양상 및 지질개선효과 등을 밝힘으로써 향후 고지혈증환자 관리 및 환자의 순응도를 개선시키는데 도움을 줄 수 있을 것이다. 또한 본 연구는 국내에 시판되고있는 지질저하제에 대한 최초의 대규모 시판후조사이기도 하다.

본 연구대상자는 일차의료의 특성상 관상동맥질환이나 뇌졸중을 갖고있는 경우가 전체 연구대상자중 단지 2%정도로 나타나서 대부분의 고지혈증환자가 일차예방의 대상자였다. 대상환자 중 자신의 고지혈증에 대해 알고있는 경우가 73%로 나타나서 외국에서 보고된^{20,21} 50-65%보다 높은 편인데, 이는 본 연구 대상자중 과거에 약물치료를 받았던 환자들이 상당히 포함되어 있을 뿐만 아니라 병원 방문 환자라서 전체 고지혈증환자에서의 인지도보다 상당히 높게 나타났을 것으로 추정된다. 그러나 본 연구자들이 조사한 고혈압환자들의 인지도(88%) 보다는 다소 낮았으며²², 과거 지질저하제를 복용한 경우도 43%에 불과하였다. 고지혈증의 인지도가 남자에서 여자보다 다소 높았는데, 이는 최근에 여성에서의 인지도가

급격히 증가하였다는 외국의 보고와는²³ 차이가 있는 것이다. 이와 같은 차이점은 우리나라의 경우 직장 신체검사와 같은 선별검사의 기회가 남자에서 더 많았기 때문으로 추정된다. 저지방식 실천상태를 조사한 결과 과반수에서만 저지방식을 하는 것으로 나타났는데, 이는 고지혈증환자에서 아직까지 식이요법에 대한 체계적인 환자교육이 이루어지지 않았다는 것과 식이요법에 대한 순응도가 낮기 때문이라고 추정된다. 또한 혈중 지질을 낮추는데 있어서 식이요법만으로는 한계가 있다는 것을²⁴ 암시하는 것이기도 하다. 규칙적으로 운동하는 경우도 전체 환자 중 37%로 적어서 향후 식이요법과 더불어 운동요법에 대한 환자교육도 필요하리라 본다. 고혈압, 고혈당증 및 비만을 동반하고 있는 환자가 과반수를 넘었으며, 다른 약물을 병용하는 경우도 약 60%이므로 고지혈증관리와 더불어 이들 동반질환에 대한 관리도 함께 이루어져야 하겠다.

지질저하제의 투여 6개월 후에도 지속적으로 복용하고 있는 환자가 52%로 나타났는데, 이는 외국의 일차의료에서 지질저하제에 대한 장기간의 순응도와 일치하는 결과이다^{11,12,13}. 반면에 임상시험에서 보고된 순응도 70-90%보다는 상당히 낮았으며^{5,6,7,8}, 국내 일차의료에서 보고된 29%보다는 높았는데¹⁷, 이는 국내에서 최근 수년동안 고지혈증에 대한 인지도가 높아졌기 때문으로 판단된다. 또한 지질저하제를 지속적으로 복용하고 있는 환자의 대부분은 (84%) 순응도가 80% 이상으로 양호한 것으로 나타나서 외국의 보고와도 일치하였다.¹⁸

본 연구에서는 대부분 심바스타틴 10mg을 투여하였는데, 투여 후 지질치의 변화양상은 이전의 simvastatin 10mg²⁵, pravastatin 10mg²⁶ 또는 lovastatin 20mg¹⁶ 투여후 나타난 지질치의 변

화와 유사하였다. 지질저하제를 복용하였던 환자에서 총콜레스테롤 감소가 복용력이 없는 환자보다 유의하게 적었는데, 이는 약효제거기간이 충분하지 않았기 때문으로 추정된다.

심바스타틴 투여 후 나타난 이상반응으로는 소화불량, 속쓰림 등 위장관 증상이 흔하였으며, 이어서 근육통, 부종, 허약감 순이었는데 이는 이전에 보고와 일치하는 것이다.^{27,28} 또한, 다른 스타틴계 약물의 이상반응과도^{29,30} 일치하는 것이다. 근육통을 호소한 경우가 7명 있었으며, 이중 검사가 이루어졌던 1명에서 creatine phosphokinase의 상승이 확인되었으나 약물투여 중단 후 곧 회복되었다. Alanine aminotransferase가 상한치의 10배 이상 상승하여 투약을 중단한 환자가 1명 있었으나, 이전의 보고에서와^{27,31} 같이 투약중단 후 회복되었다. 조사기간 동안 심각한 이상약물반응은 발생하지 않았으며, 다른 연구에서와²⁸ 같이 전체적인 내약성도 우수하였다.

미방문자에 대한 추적조사결과 20%에서만 약물을 복용중인 것으로 나타났는데, 이는 고혈압환자의 경우와(66%)²² 비교하면 상당히 낮은 것이다. 약물복용을 중단한 이유 중 이상반응이 발생한 경우는 24%로서 Simons 등³²이 보고한 7% 보다는 높았다. 반면에 콜레스테롤치가 감소하여서 중단하였다는 경우도 24%나 되었는데, 이는 지질저하제 복용에 대한 환자교육이 제대로 이루어지지 않았기 때문이라고 판단된다. 약에 대한 비용 때문에 중단한 경우는 호주에서 보고된 바³²와 같이 아주 드물었다.

본 연구의 제한점으로는 1) 연구대상자가 대부분 종합병원의 가정의학과를 방문한 환자라

서 우리 나라 전체 가정의학과 외래환자를 대표하지는 않는다는 것이며, 2) 약물이상반응에 대한 판정을 담당의사에게 전적으로 의존하였으며, 3) 추적조사 중 일부 대상자가 누락되어 약물의 효과를 평가하는데 한계가 있다는 것이다. 상기의 제한점에도 불구하고 본 연구는 일차의료에서 고지혈증 환자들의 인구동태학적 특성, 고지혈증의 인지상태, 순응상태 및 약물중단 사유 등에 관한 정보를 제공할 뿐만 아니라 심바스타틴의 지질개선효과와 이상반응을 파악하여 향후 고지혈증 환자의 관리 및 순응도 개선에 도움을 줄 것이다.

감사의 글

본 연구를 위해 협연센터에서 자료수집 및 제반업무를 담당한 연구원 이지윤에게 감사의 뜻을 전합니다.

연구저자: 김영식, 성은주, 울산의대 서울중앙병원; 천경수, 울산의대 강릉병원; 임신예, 동대문구 보건소; 심재용, 연세의대 영동세브란스병원; 서영성, 계명의대 동산병원; 오상우, 인제의대 일산백병원; 이상엽, 부산대학병원; 박주성, 동아대학병원; 정승필, 영남대학병원; 원장원, 경희대학병원; 허봉렬, 조비룡, 서울대학교병원

연구참가자: 이혜리, 최영은, 연세의대 영동세브란스병원; 이근미, 영남대학병원; 송상욱, 가톨릭의대 성빈센트병원; 신호철, 박용우, 김철환, 성균관의대 강북삼성병원; 김대현, 계명의대 동산병원; 김병성, 경희대학병원; 차형수, 고신의료원; 선우성, 울산의대 서울중앙병원; 조성자, 한국화이자; 유선미, 정유석, 단국대학병원; 김응수, 대전선병원; 문유선, 최영호, 한

림의대 춘천성심병원; 전대회, 보훈병원; 이정권, 박훈기, 한양대학병원; 김자영, 양성희, 가
천의대 길병원; 정태흠, 울산대학병원; 윤종률, 한림의대 평촌병원; 김미영, 한림의대 한강성
심병원; 이석기, 봉천연세가정의원; 양윤준, 인제의대 일산백병원; 강희철, 연세의대 신촌세
브란스병원; 서홍관, 김철환, 인제의대 서울백병원; 김성원, 인제의대 상계백병원; 노용균, 한
림의대 강남성심병원; 최지호, 인하대학병원

참 고 문 헌

1. 통계청. 1992년 사망원인통계연보. 1993
2. 통계청. 1998년 사망원인통계연보. 1998
3. National Institutes of Health. National cholesterol education program. Second report of the expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. 1993
4. Rossouw J. The effects of lowering serum cholesterol on coronary heart disease risk. *Med Clin North Am* 1994;78:181-95.
5. Tonkin AM, Colquhoun D, Emberson J, Hague W, Keech A, Lane G, MacMahon S, Shaw J, Simes RJ, Thompson PL, White HD, Hunt D. Effects of pravastatin in 3260 patients with unstable angina: results from the LIPID study. *Lancet* 2000;355:1871-75.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-89.
7. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, Huttunen JK, Kaitaniemi P, Koskinen P, Manninen V, Mäenpää H, Mälkönen M, Mänttari M, Norola S, Pasternack A, Pikkarainen J, Romo M, Sjöblom T, Nikkilä EA. Helsinki heart

- study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987;317:1237-45.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
 9. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Compliance and adverse event withdrawal: their impact on the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J* 1997;18:1718-24
 10. The coronary drug project research group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med* 1980;303:1038-41.
 11. Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, LeLorier J. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998;279:1458-62.
 12. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *Med J Aust* 1996;164:208-11.
 13. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, Platt R. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs – do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995;332:1125-31.

14. 김준수, 채인호, 박승우, 홍석근, 김효수, 김철호, 손대원, 오병희, 이명목, 박영배, 최윤식, 서정돈, 이영우. 고콜레스테롤혈증환자에서 Lovastatin(Mevacor)의 임상효과. 순환기 1992;22:121-9.
15. 신영기, 신영우, 이동일, 신지애, 문창형, 전국진. 고콜레스테롤혈증환자에 대한 Pravastatin(Mevalotin)의 임상효과. 순환기 1992;22:314-21 .
16. 박혜순, 김영식, 신호철, 최환석, 이해리. 고지혈증 치료에서 Ciprofibrate와 lovastatin의 효능과 안전성에 대한 다기관 임상연구. 한국지질학회지 1997;7:39-48.
17. 정순희, 한금야, 한영미, 이연주, 이홍수. 고지혈증 치료방법에 따른 환자의 순응도. 가정의학회지 1993;14:1-8.
18. Insull W. The problem of compliance to cholesterol altering therapy. J Intern Med 1997;241:317-25.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972;18:499-502.
20. Gnasso A, Calindro MC, Carallo C, De Novara G, Ferraro M, Gorgone G, Irace C, Romeo P, Siclari D, Spagnuolo V, Talarico R, Mattioli PL, Pujia A. Awareness, treatment and control of hyperlipidaemia, hypertension and diabetes mellitus in a selected population of southern Italy. Eur J Epidemiol 1997;13:421-8.
21. Luepker RV. Current status of cholesterol treatment on the community: the

minnesota heart survey. Am J Med 1997;102:37-42.

22. 김영식, 김병성, 김경수, 박훈기, 정유석, 여에스더, 전태희, 정승필, 최지호, 이상엽, 김윤진, 박영규. 가정의학과 외래 고혈압환자의 특성 및 항고혈압제 단독요법후 추적조사. 가정의학회지 2001;22:828-39.

23. Pieper RM, Arnett DK, McGovern PG, Shahar E, Blackburn H, Luepker RV. Trends in cholesterol knowledge and screening and hypercholesterolemia awareness and treatment, 1980-1992. Arch Intern Med 1997;157:2326-32.

24. Neil HA, Roe L, Godlee RJ, Moore JW, Clark GM, Brown J, Thorogood M, Stratton IM, Lancaster T, Mant D. Randomised trial of lipid lowering dietary advice in general practice: the effects on serum lipids, lipoproteins, and antioxidants. BMJ 1995;310:569-73.

25. Insull W, Kafonek S, Goldner D, Zieve F. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (10mg) with simvastatin (10mg) at six weeks. ASSET Investigators. Am J Cardiol 2001;87:554-9.

26. 배종화, 강홍선, 김권삼, 김명식, 송정상. 고지혈증 환자에서의 Pravastatin 단기요법에 관한 연구. 순환기 1992;22:140-5.

27. Physicians' desk reference. 55ed. Medical economics 2001; 2054-8.

28. Davidson MH, Stein EA, Hunninghake DB, Ose L, Dujovne CA, Insull W Jr,

- Bertolami M, Weiss SR, Kastelein JJ, Scott RS, Campodonica S, Escobar ID, Schrott HG, Bays H, Stepanavage ME, Wu M, Tate AC, Melino MR, Kush D, Mercuri M, Mitchel YB, Worldwide expanded dose simvastatin study group. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: worldwide long-term experience in patients with hypercholesterolemia. *Nutri Met Cardio Dis* 2000;10:253-62.
29. Recto CS 2nd, Acosta S, Dobs A. Comparison of the efficacy and tolerability of simvastatin and atorvastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Cardiol* 2000;23:682-8.
30. Bruckert E, Simonetta C, Giral P, the CREOLE study team. Compliance with fluvastatin treatment characterization of the noncompliant population within a population of 3845 patients with hyperlipidemia. *J Clin Epidemiol* 1999;52:589-594.
31. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Hangfelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Musliner TA, Olsson AG, Pyorala K, Thorgeirsson G, Tobert JA, Wedel H, Wilhelmsen L. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996;156:2085-92.
32. Simons LA, Levis G, Simons J. Apparent discontinuation rates in patients prescribed lipid-lowering drugs. *MJA* 1996;164:208-11.

= Abstract =

Background: There are very few prospective studies on the hyperlipidemia among Korean patients in primary care. In order to investigate the safety and efficacy of simvastatin after 24-week treatment among Korean patients with hyperlipidemia in primary care setting, a multicenter prospective study was carried out.

Methods: A total of 1,067 patients were enrolled from 46 family physicians for the period of one year from January 1999 to January 2000. Following 4 weeks washout, eligible patients were treated with Simvastatin administered orally for 24 weeks. To ascertain the compliance and safety, we regularly followed the patients up at the interval of 4, 12, 24 weeks after screening. Total cholesterol (TC), HDL-cholesterol and triglycerides assays were performed at 0, 12 week. For the adverse events evaluations, physicians examined patients after patients filled up the questionnaire when they visited. Also diet therapy was maintained continuously during the study.

Results: Among 1,067 hyperlipidemic patients, 1,019 patients (male:368, female:651) were evaluated for safety assessment and 597 for efficacy assessment. During the first 24 weeks of treatment, the lipid-lowering medication was continued by 52.3% and discontinued by 19.7%. The remaining 28% were dropout. After the first 12 weeks of Simvastatin medication, total cholesterol, triglycerides and LDL-cholesterol levels showed significant reduction of $23.2 \pm 12.5\%$, $4.8 \pm 51.7\%$, $33.0 \pm 18.8\%$ respectively ($P < 0.05$) and HDL-cholesterol rose significantly to $9.6 \pm 98.5\%$ ($P < 0.05$). Total 93 adverse events (9.1%)

were reported in 1,019 patients. Most frequently reported adverse event was indigestion (1.1%) and followed by heartburn (1.0%), myalgia (0.7%), puffiness (0.7%) and weakness (0.6%).

Conclusion: Compliance with the lipid lowering therapy was relatively low in primary care and simvastatin effectively controlled hyperlipidemia and was well tolerated.

Key Words: Hyperlipidemia, Simvastatin, compliance, safety

Table 1. Characteristics of 1,019 patients

	Male(n=368)		Female (n=651)		Total (n=1,019)		P value
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Age (yr)							
< 40	177	(48.1)	104	(16.0)	281	(27.6)	< 0.001
40-59	118	(32.1)	319	(49.0)	437	(42.9)	
≥ 60	73	(19.8)	228	(35.0)	301	(29.5)	
Smoking							
Smoker	193	(52.9)	26	(4.2)	219	(22.1)	< 0.001
Ex-smoker	110	(30.1)	19	(3.0)	129	(13.0)	
Non-smoker	62	(17.0)	580	(92.8)	642	(64.9)	
Alcohol							
Drinker	239	(69.1)	78	(13.5)	317	(34.3)	< 0.001
Non-drinker	107	(30.9)	501	(86.5)	608	(65.7)	
History of coronary heart disease							
Yes	6	(1.7)	13	(2.1)	19	(1.9)	NS
No	344	(98.3)	619	(97.9)	963	(98.1)	
History of cerebrovascular accident							
Yes	6	(1.7)	16	(2.5)	19	(1.9)	NS
No	345	(98.3)	616	(97.5)	961	(98.1)	
Awareness of hyperlipidemia							

Yes	279	(77.1)	453	(71.3)	732	(73.4)	0.049
No	83	(22.9)	182	(28.7)	265	(26.6)	
Previous lipid lowering therapy							
Yes	100	(27.9)	236	(38.2)	336	(34.4)	0.001
No	258	(72.1)	382	(61.8)	640	(65.6)	
Lipid lowering diet							
Yes	182	(51.4)	329	(53.4)	511	(52.7)	NS
No	172	(48.6)	287	(46.6)	459	(47.3)	
Exercise							
No	111	(30.7)	278	(44.3)	389	(39.3)	0.005
Yes	irregular	111	123	(19.6)	234	(23.6)	
	regular	140	227	(36.1)	367	(37.1)	
Hypertension							
Yes	137	(37.2)	304	(46.7)	441	(43.3)	0.003
No	231	(62.8)	347	(53.3)	578	(56.7)	
Body mass index (kg/m ²)							
< 22	57	(15.5)	144	(22.2)	201	(19.8)	NS
22-25	146	(39.7)	229	(35.2)	375	(36.8)	
> 25	165	(44.8)	277	(42.6)	442	(43.4)	
Fasting glucose							

(mg/dl)							
≤ 110	265	(75.7)	464	(75.1)	729	(75.3)	NS
> 110	85	(24.3)	154	(24.9)	239	(24.7)	
Cholesterol (mg/dl)							
< 240	38	(10.6)	56	(9.0)	94	(9.6)	NS
240-269	187	(52.4)	315	(50.6)	502	(51.2)	
≥ 270	132	(37.0)	252	(40.4)	384	(39.2)	

Table 2. Outcomes of 24-week follow-up for simvastatin medication

	No.	(%)
Dosage		
20mg	3	(0.3)
10mg	1,013	(99.4)
5mg	3	(0.3)
Concomitant medication		
Yes	598	(58.7)
No	421	(41.3)
Adverse reactions		
Yes	69	(6.8)
No	950	(93.2)
Outcome of 24 week follow-up		
Continuation	533	(52.3)
Discontinuation	201	(19.7)
Drop-out	285	(28.0)

Table 3. The changes of lipid profiles after 12-week simvastatin medication

Serum lipids	No.	Serum level (\pm SD)		% change (\pm SD)
		Baseline	12 week	
Total cholesterol (mg/dl)	597	267.9 \pm 29.7	205.7 \pm 33.5	- 23.2 \pm 12.5 [†]
HDL-cholesterol (mg/dl)	552	53.0 \pm 24.5	47.9 \pm 52.2	9.6 \pm 98.5 [‡]
Triglyceride (mg/dl)	559	212.4 \pm 198.0	202.2 \pm 109.8	- 4.8 \pm 51.7 [‡]
LDL-cholesterol* (mg/dl)	501	177.6 \pm 35.0	119.0 \pm 33.4	- 33.0 \pm 18.8 [†]

* Calculated by Friedewald method when TG \leq 400mg/dl

† P<0.01 by paired t-test

‡P<0.05 by paired t-test

Table 4. The incidence of adverse events associated with simvastatin by gender

	Men (n=368)		Women (n=651)		Total (n=1,019)	
	No.	%	No.	%	No.	%
Indigestion	2	0.5	9	1.4	11	1.1
Heartburn	1	0.3	9	1.4	10	1.0
Myalgia	3	0.8	4	0.6	7	0.7
Puffiness	1	0.3	6	0.9	7	0.7
Weakness	4	1.1	2	0.3	6	0.6
Dizziness	3	0.8	2	0.3	5	0.5
Constipation	2	0.5	2	0.3	4	0.4
Somnolence	2	0.5	1	0.2	3	0.3
Nausea	1	0.3	2	0.3	3	0.3
Pruritus	1	0.3	2	0.3	3	0.3
Hair loss	0	0.0	3	0.5	3	0.3
Insomnia	1	0.3	1	0.2	2	0.2
Chest tightness	1	0.3	1	0.2	2	0.2
Abdominal pain	0	0.0	2	0.3	2	0.2
Diarrhea	0	0.0	2	0.3	2	0.2
Cough	0	0.0	2	0.3	2	0.2
Rash	0	0.0	2	0.3	2	0.2
Others	8	2.2	11	1.7	19	1.9
Total	30	8.2	63	9.7	93	9.1

Table 5. The incidence of adverse events associated with simvastatin by week

	4 week		12 week		24 week	
	No.	%	No.	%	No.	%
Indigestion	7	0.7	3	0.3	1	0.1
Heartburn	5	0.5	4	0.4	1	0.1
Myalgia	4	0.4	3	0.3	0	0.0
Puffiness	6	0.6	0	0.0	1	0.1
Weakness	2	0.2	3	0.3	1	0.1
Dizziness	0	0.0	4	0.4	1	0.1
Constipation	2	0.2	0	0.0	2	0.2
Somnolence	0	0.0	1	0.1	2	0.2
Nausea	1	0.1	1	0.1	1	0.1
Pruritus	3	0.3	0	0.0	0	0.0
Hair loss	0	0.0	1	0.1	2	0.2
Insomnia	1	0.1	1	0.1	0	0.0
Chest tightness	0	0.0	0	0.0	2	0.2
Abdominal pain	1	0.1	1	0.1	0	0.0
Diarrhea	2	0.2	0	0.0	0	0.0
Cough	2	0.2	0	0.0	0	0.0
Rash	1	0.1	0	0.0	1	0.1
Others	7	0.7	9	0.9	2	0.2
Total	44	4.3	31	3.0	17	1.8

Table 6. Telephone follow-up of withdrawal and drop-out patients with simvastatin

	No.	(%)
Telephone follow-up of drop-out patients (n=224)		
Continuation of medication	45	(20.1)
Discontinuation	179	(79.9)
Reasons for withdrawal (n=183)		
Busy	57	(31.2)
Decreased cholesterol level	44	(24.0)
Adverse reactions	43	(23.5)
Other treatment	18	(9.8)
High cost	3	(1.6)
Others	18	(9.8)

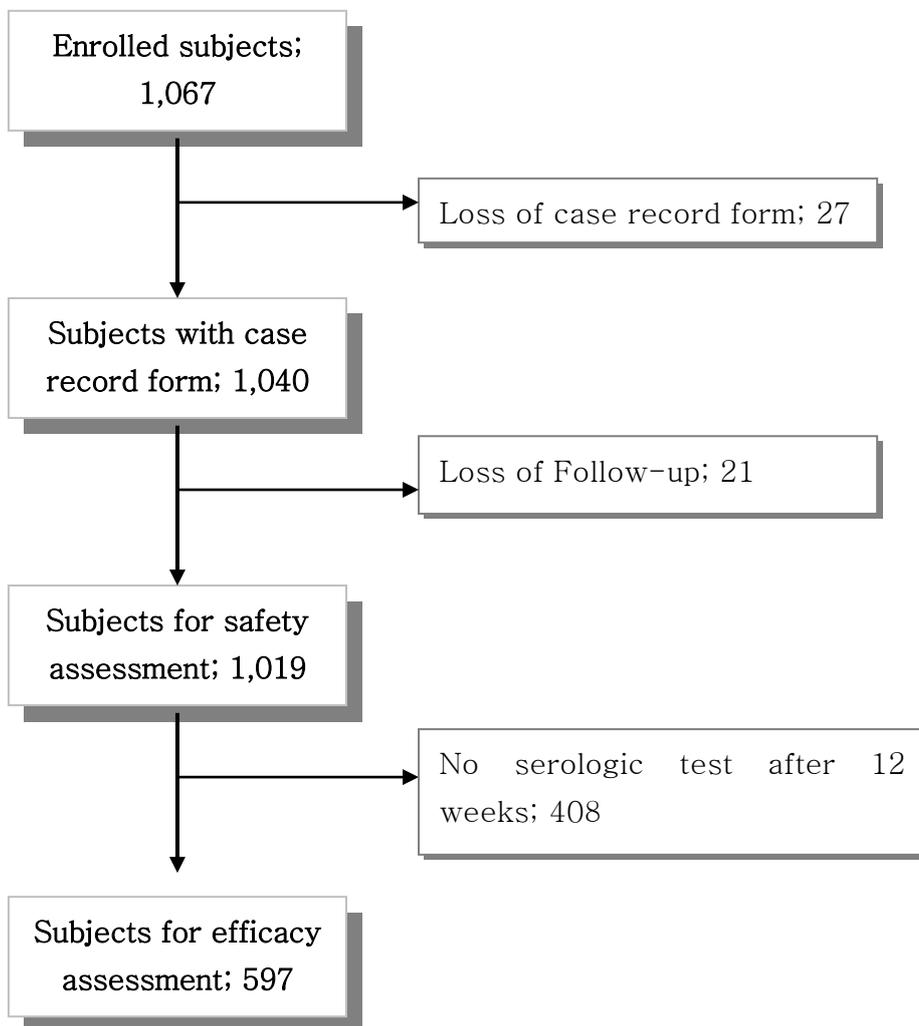


Figure 1. Selection of study subjects