

## Lovastatin과 Simvastatin의 고지혈증 치료 비교

조정주 · 이숙향

숙명여자대학교 임상약학대학원, 서울특별시 용산구 청파동 2가 53-12, 우)140-742

### A Comparison of Lovastatin and Simvastatin in Treatment of Hyperlipidemia

Jeong Ju Cho and Suk Hyang Lee

Graduate School of Clinical Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul, Korea

Hypercholesterolemia is one of main causes of coronary heart disease(CHD). Clinical trials demonstrated that lowering serum cholesterol levels would reduce incidence of new cardiovascular events and mortality by primary or secondary preventions. The objective of this retrospective study was to compare efficacy and side effects of lovastatin and simvastatin in treatment of hypercholesterolemia. In Boramae Hospital, patients were included when they have taken lovastatin 20 mg or simvastatin 10 mg for 52 weeks with laboratory monitoring for cholesterol at baseline, 3, 6 and 12 month period. As results, total 128 outpatients were included with their total cholesterol level <240 mg/dl and triglyceride level <400 mg/dl at baseline. Total cholesterol and LDL cholesterol of lovastatin group (n=60) and simvastatin group (n=68) were significantly reduced from baseline (p=0.001). Lovastatin maximally reduced total cholesterol by 23.9%, triglyceride by 12.3%, LDL cholesterol by 36.1% and increased HDL cholesterol by 7.8% and simvastatin reduced by 24.1%, 20.5%, 34.3% respectively and HDL increased by 11.2%. There were no significant differences between lovastatin and simvastatin in mean percent change of lipid levels at 12, 24 and 52 weeks from baseline. Cumulative percentage of patients reaching the target LDL cholesterol concentration by 24 weeks was 61.7% in lovastatin and 64.7% in simvastatin. Average time to reach the target LDL goal was 100.1 days in lovastatin and 99.8 days in simvastatin. Both lovastatin and simvastatin also significantly reduced total cholesterol and LDL cholesterol in all subgroups (diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease). In this study, treatment efficacy in patients with coronary heart disease was lower than other patients. Considering clinical importance of secondary prevention, more intensive treatment is necessary to decrease LDL cholesterol level of 100 mg/dl or lower in patients with coronary heart disease or other clinical atherosclerotic disease. There were no serious side effects during the study period. Digestive side effects were most frequently reported (lovastatin 8.3% vs simvastatin 8.8%). In conclusion, both lovastatin and simvastatin were similar in lipid lowering effects and there was no difference in incidence of side effects.

□ Keywords—Hypercholesterolemia, Lovastatin, Simvastatin, LDL cholesterol, CHD

고지혈증은 혈중 콜레스테롤이나 triglyceride가 정상 범위보다 증가한 상태<sup>1)</sup>로 동맥경화로 인한 허혈성 심질환 등 관상동맥 질환의 주요한 위험인자다<sup>2,3)</sup>. 고지혈증은 또한 체장염의 원인이며, 당뇨병나 갑상선 질환과 같은 내분비계 질환이나 비만 등 성인병과 관련이

깊고, 특히 당뇨병 환자에게 고지혈증이 동반될 경우 당뇨병 환자의 주요 사망원인이 되는 동맥 경화로 인한 macrovascular disease(angina, MI, stroke, peripheral vascular disease)의 발병률이 크게 증가되며<sup>4)</sup>, 고혈압 환자의 고지혈증 역시 고혈압, 고지혈증, 그리고 흡연이 공존할 경우 관상동맥 질환의 발병률이 크게 증가된다<sup>5)</sup>. 관상동맥 질환(coronary heart disease, 이하 CHD)은 우리 나라를 비롯한 여러 선진국의 주요한 사망 원인으로서는 높은 비율을 차지하고, 특히 우리 나라의 경우 식습관이 서구화됨에 따라 지난 10 여년 동

교신저자: 이숙향 Pharm. D.  
숙명여자대학교 임상약학대학원  
서울시 용산구 청파동 2가  
TEL. 02-710-9579, FAX. 02-712-9725  
E-mail. slee@sdic.sookmyung.ac.kr

안 허혈성 심질환의 유병율과 사망률이 빠른 속도로 증가 추세에 있는 점을 고려해볼 때 고지혈증의 임상적인 예방과 치료의 중요성이 강조되고 있다.<sup>6,7)</sup>

많은 연구에서 혈중 콜레스테롤치가 상승되어 있거나 CHD risk factor를 갖는 환자에 있어서 혈중 콜레스테롤치를 저하시킴으로써 CHD 유병율을 감소시킬 수 있고(primary prevention)<sup>8,9)</sup>, 또한 CHD나 atherosclerotic disease를 갖는 환자의 상승된 LDL cholesterol level을 낮춤으로써 CHD 환자의 morbidity와 mortality를 감소시킬 수 있음을 증명해 왔다(secondary prevention).<sup>10)</sup>

예로 4S-Study(Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994)에 의하면 협심증 또는 심근경색 병력을 가진 4444명의 환자를 대상으로 simvastatin 20~40 mg을 투여하여 5.4년 동안의 follow-up 결과 total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol level은 각각 -25%, -37%, 8%씩 변화하고, 관상동맥 질환으로 인한 사망율은 42% 감소하였다<sup>11)</sup>.

본 연구의 목적은 시립 보라매 병원에서 고지혈증 약물로 가장 많이 사용되고 있는 lovastatin과 simvastatin의 실제 치료 효과를 비교함으로써 두 약물이 임상적으로 의미 있는 차이를 나타내는지 알아보고, 또한 관상동맥 질환 환자와 관상동맥 질환의 고위험군인 당뇨병환자, 고혈압환자들에 있어서 lovastatin과 simvastatin의 임상적인 차이를 평가하고자 하였다.

## 연구방법

### 연구 대상

1997년 1월부터 2000년 12월까지의 기간 중에 고지혈증으로 진단 받고 시립 보라매 병원에서 고지혈증 치료 약물로 lovastatin(이하 LVS) 20 mg 또는 simvastatin(이하 SVS) 10 mg을 적어도 1년 이상 투여 받은 환자로서 total cholesterol concentration이 240 mg/dl 이상, triglyceride concentration이 400 mg/dl 미만인 환자 128명의 의무기록지를 후향적으로 조사하였다. 80세 이상의 노인, 임부 또는 수유부, 혈중 지질 농도에 영향을 미치는 약물(cyclosporin, steroid, isotretinoin, 경구용 피임약)이나 LVS 또는 SVS와 상호 작용하는 약물을 복용중인 환자, 폐경 후 HRT중인

환자, Simvastatin 초회 투여량이 20 mg인 환자, 연구 기간 중 다른 고지혈증 약물을 추가하거나 변경한 환자, 당뇨병을 제외하고 지질 대사에 영향을 미치는 이차성 원인 질환을 가진 환자(Hypothyroidism, Chronic renal failure, Nephrotic syndrome, Cushing syndrome, Hyperparathyroidism), Active liver disease 또는 hepatic dysfunction 환자, 의무기록이 미비한 환자들은 연구 대상에서 제외되었다.

### 연구 구간 설정

처음 약물을 복용하기 시작한 시점으로부터 12주까지를 1구간, 24주까지를 2구간, 52주까지를 3구간으로 구분하고 각 구간 중의 추적관찰 중 시행한 검사 결과를 그 구간 중 환자의 혈중 콜레스테롤값으로 판단하였다. 구간 중 검사가 2회 이상 있었을 경우에는 평균값을 취하였다(Figure 1).

### 자료 수집

환자의 의무기록지를 후향적으로 검토하여 환자의 성별, 나이, 진단명, 공존질환, coronary heart disease(이하 CHD) risk factor수, 폐경 유무, 복용 중인 고지혈증 약물의 용량, 용법, 각 구간별 total cholesterol level(이하 TC), triglyceride level(이하 TG), high density lipoprotein level(이하 HDL), 약물 부작용과 관련된 검사 여부와 결과치, 부작용 등을 조사하였다. Low density lipoprotein level(이하 LDL)은 Friedewald formula(LDL=TC-TG/5-HDL)를 이용하여 계산하였다.

### 평가 내용

연구 대상을 lovastatin(이하 LVS) group과 simvastatin(이하 SVS) group으로 나누어 각 약물의 지질 강하 효과를 조사함과 동시에 두 군간 약물의 효과와 안전성을 비교하였다.

두 group을 당뇨병 환자군(Diabetes mellitus group, 이하 DM group), 고혈압 환자군(Hypertension group, 이하 HTN group), 관상동맥질환 환자군(Coronary heart disease group, 이하 CHD group)으로 분류하여 각 군에 있어서의 두 약물의 효과와 안전성도 비교, 평가하였다.

전체 대상 환자를 각 군별로 구분하는데 있어서 뇌

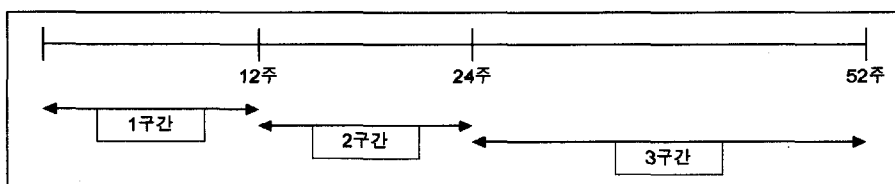


Fig. 1. Study period.

졸중환자는 CHD group에 포함시켰고, 당뇨 치료 도중에 고혈압을 진단받은 환자나 고혈압 약물을 함께 복용 중인 당뇨 환자의 경우 당뇨 환자의 50%가 고혈압을 일으키며<sup>1)</sup>, 특히 제 2형 당뇨병에 있어 인슐린 저항성이 고혈압의 원인이 될 수 있으므로<sup>4)</sup> DM group에 포함시켰다.

두 약물의 지질강화 효과를 비교하기 위한 평가 내용은 다음과 같다.

1) 약물 투여 후 평균 total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol 값의 변화, 변화 추세, 연구 기간 중 최대 변화율(%)

2) 약물 투여 전의 지질 농도를 기준으로 각 구간별 지질 농도의 평균 변화율(mean percent change) 비교

3) NCEP-II 기준에 의한 LDL 목표치에 도달한 환자의 구간별 누적율, 투약 24주 후까지의 누적 도달율 비교

4) LDL 목표치까지 도달하는데 걸린 평균 시간 비교

**통계 분석**

두 군간의 환자 특성이 통계적으로 유의한지를 평가함에 있어서 성별과 위험인자 수는 Kolmogorov-Smirnov 검정법을 이용하였고 양측검정으로 p<0.05일 때 통계학적인 유의성이 있다고 평가하였으며, 약물 투여 전 초기의 지질치는 SPSS를 이용하여 t-test하였고 양측검정으로 p<0.05일 때 통계학적인 유의성이 있다고 평가하였다. 두 군간의 결과 비교에 있어서 구간별 평균 지질농도의 변화와 LDL 목표치에 도달한 평균 시간의 비교는 SPSS를 이용하여 t-test하였고 양측검정으로 p<0.05일 때 통계학적인 유의성이 있다고 평가하였다. 투약 24주 후까지 target LDL goal에 도달한 환자의 비율은 Mann-Whitney 검정법을 이용하였고 양측검정으로 p<0.05일 때 통계학적인 유의성이 있다고 평가하였다.

**연구결과**

**연구 대상**

포함 기준에 적합한 환자는 128명이었으며, 그 중 LVS 투여군이 60명(47.6%), SVS 투여군이 68명(52.4%)이었다. 대상 환자 전체 128명 중 남성이 46명(36%), 여성이 82명(64%)으로 여성이 남성에 비해 많았지만 두 군간에는 유의하지 않았다. 평균 연령은 55.6세였으며 연령별 분포를 보면 50~60세가 54명(42%)으로 가장 많았다. CHD risk factor수는 2개 미만인 환자가 44명(34%), 2개 이상인 환자가 84명(66%)으로 2개 이상인 환자의 수가 약 2배정도 많았지만 두 군간의 유의성은 없었다. 약물 투여 전 지질 농도에 있어

**Table 1. Baseline characteristics of patients**

|                     |         | LVS<br>(n=60) | SVS<br>(n=68) | Total<br>(n=128) |
|---------------------|---------|---------------|---------------|------------------|
| 성별 {No(%)}          | 남자      | 21(35)        | 25(37)        | 46(36)           |
|                     | 여자      | 39(65)        | 43(63)        | 82(64)           |
|                     | Mean±SD | 56.7±8.3      | 54.7±8.3      | 55.6±8.3         |
| 연령 {세}              | Median  | 58            | 55            | 56               |
|                     | Range   | 33~71         | 40~78         | 33~78            |
| Risk Factor {No(%)} | <2      | 27(45)        | 17(25)        | 44(34)           |
|                     | ≥2      | 33(55)        | 51(75)        | 84(66)           |
| 투약전                 | TC      | 276.6±43.0    | 264.7±31.9    | 270.3±37.8       |
| 지질농도 (mg/dl)        | TG      | 168.2±64.5    | 173.0±80.2    | 170.7±72.8       |
|                     | HDL     | 53.7±12.3     | 49.5±10.5     | 51.6±11.6        |
| {Mean±D}            | LDL     | 190.0±41.3    | 180.2±30.9    | 184.9±36.5       |

**Table 2. Number of patients in subgroups**

|           | LVS(n=60)  | SVS(n=68)  |
|-----------|------------|------------|
| DM group  | 12명(20%)   | 25명(36.8%) |
| HTN group | 22명(36.7%) | 17명(25%)   |
| CHD group | 14명(23.3%) | 17명(25%)   |

서 환자들의 평균 LDL값이 180 mg/dl가 넘을 정도로 비교적 고지혈증이 심하였으며 역시 두 군간 유의성은 없었다(Table 1).

전체 대상환자 128명을 공존질환 기준으로 하여 하부 군으로 나누었을 때 107명이 포함되었다.

**약물의 지질 강화 효과 비교**

**평균 지질 농도의 변화 (Table 3)**

고지혈증 약물을 투약하고 52주 뒤에 변화된 평균 지질 농도와 연구 기간 중 최대 변화율을 두 군별로 분석해 보았을 때 LVS 군은 평균 TC값이 276.6 mg/dl에서 212.9 mg/dl로 감소하였고 최저점은 투약 후 24주 뒤에 도달하였다. 평균 TG값은 168.2 mg/dl에서 147 mg/dl로 감소하였으며 최저점은 투약 후 52주 뒤였다. 평균 HDL값의 경우 53.7 mg/dl에서 57 mg/dl로 증가하였으며 투약 후 12주 째에 57.9 mg/dl로 최대 상승했다가 약간 감소하였다. 평균 LDL값은 190 mg/dl에서 125.5 mg/dl로 감소하였는데 최저점은 투약 후 12주 째에 도달하였다.

SVS 군의 경우 평균 TC값은 264.7 mg/dl에서 200.9 mg/dl로 감소하였는데 최저점은 투약 후 52주 뒤였다. 평균 TG값은 173 mg/dl에서 153.3 mg/dl로 감소하였으며 최저점은 투약 후 24주 뒤로 137.6 mg/dl로 감소하였다가 다시 상승하였다. 평균 HDL값의

Table 3. Mean change of lipid levels (mg/dl, Mean±D) \*: p=0.001, \*\*: p=0.008, \*\*\*: p=0.021

|     |          | TC          | TG           | HDL          | LDL         |
|-----|----------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| LVS | Baseline | 276.6±43.0  | 168.2±64.5   | 53.7±12.3    | 190.0±41.3  |
|     | 1구간      | 211.0±31.5* | 157.8±68.5   | 57.9±13.5    | 121.5±28.9* |
|     | 2구간      | 210.3±36.9* | 152.5±59.7   | 56.3±13.8    | 122.2±27.3* |
|     | 3구간      | 212.9±28.2* | 147.5±51.3   | 57.0±14.0    | 125.5±26.8* |
| SVS | Baseline | 264.7±31.9  | 173.0±80.2   | 49.5±10.5    | 180.2±30.9  |
|     | 1구간      | 202.8±32.1* | 151.5±72.4   | 51.9±11.0    | 120.6±30.0* |
|     | 2구간      | 204.2±33.7* | 137.6±54.7** | 55.1±14.6*** | 121.3±26.1* |
|     | 3구간      | 200.9±33.2* | 153.3±69.3   | 52.3±12.2    | 118.3±28.7* |

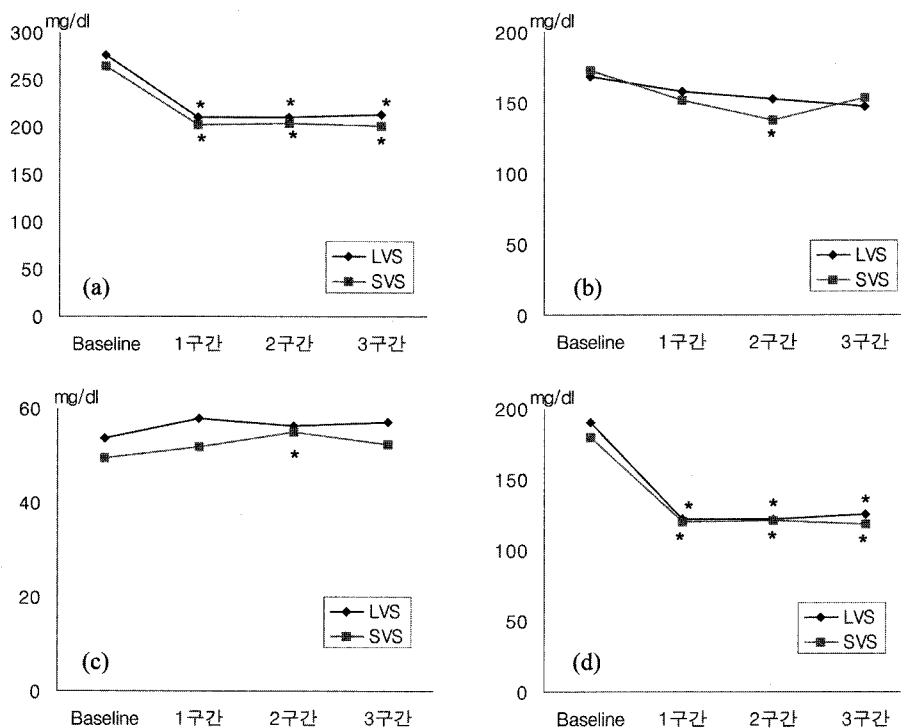


Fig. 2. Change of lipid and lipoprotein concentration: (a): Total cholesterol, (b): Triglyceride, (c): HDL cholesterol, (d): LDL cholesterol.

경우 49.5 mg/dl에서 52.3 mg/dl로 증가하였으며 투약 후 24주 째에 55.1 mg/dl로 최대 상승했다가 다시 감소하였다. 평균 LDL값은 180.2 mg/dl에서 118.3 mg/dl로 감소하였는데 최저점은 투약 후 52주였다.

약물 투여 전과 각 구간별 평균 지질 농도를 비교한 결과 LVS 군의 경우 TC값과 LDL값은 기저치에 비해 투약 12주, 24주, 52주 뒤에 모두 유의하게 저하되었다(p=0.001). TG값은 기저치에 비해 저하되었고 HDL값은 상승했지만 통계적으로 유의한 변화는 아니었다. SVS 군의 경우 TC값과 LDL값은 모든 구간에서 유의하게 저하되었다(p=0.001). TG값은 2구간(24

주)에서 통계적으로 유의하게 저하되고(p=0.008), HDL값은 2구간에서 기저치에 비해 유의하게 증가되었다(p=0.021).

연구 기간 중 LVS 군과 SVS 군에 있어서 TC, TG, HDL, LDL의 변화 추세는 (Figure 2)와 같다. 최대 변화값을 비율로 환산하여 보면 총 52주의 연구 기간 중 LVS 군은 TC값이 23.9%, TG값이 12.3%, LDL값이 36.1% 감소하였으며, HDL값은 7.8% 증가하였다. SVS 군은 TC값이 24.1%, TG값이 20.5%, LDL값이 34.3% 감소하였으며, HDL값이 11.2% 증가하였다(Figure 3).

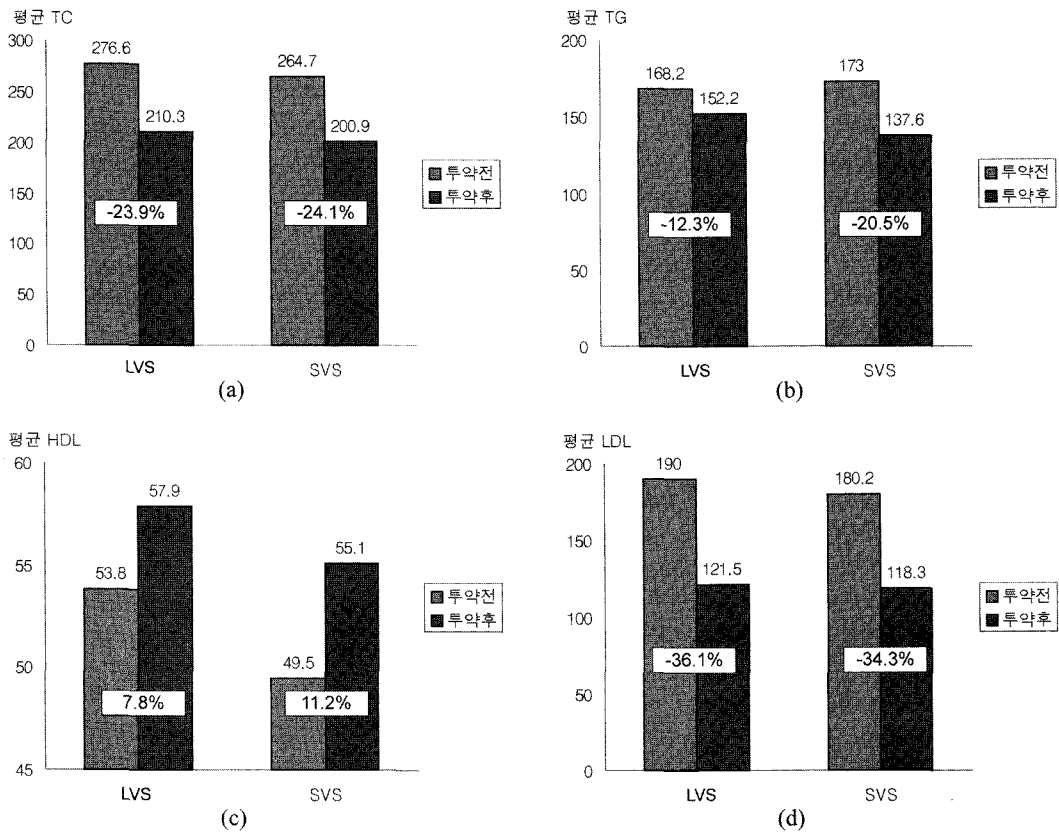


Fig. 3. Maximum change rate of lipid and lipoprotein concentration: (a): Total cholesterol, (b): Triglyceride, (c): HDL cholesterol, (d): LDL cholesterol.

Table 4. Mean percent change of lipid levels (Mean±SD): Lovastatin vs. Simvastatin

|       |         | TC         | TG         | HDL       | LDL        |
|-------|---------|------------|------------|-----------|------------|
| 12 wk | LVS     | -24.4±10.6 | -0.9±37.4  | 7.4±18.3  | -34.8±13.8 |
|       | SVS     | -23.4±11.4 | -3.5±52.7  | 7.8±17.4  | -34.0±15.3 |
|       | p-value | 0.799      | 0.786      | 0.910     | 0.772      |
| 24 wk | LVS     | -23.8±13.2 | -3.7±34.1  | 3.9±21.8  | -34.3±16.5 |
|       | SVS     | -22.8±11.9 | -12.2±38.9 | 12.5±24.7 | -31.1±12.5 |
|       | p-value | 0.701      | 0.249      | 0.071     | 0.298      |
| 52 wk | LVS     | -21.9±12.5 | -0.6±40.1  | 9.8±23.3  | -32.2±16.6 |
|       | SVS     | -24.2±12.9 | -8.4±35.7  | 7.4±22.3  | -33.0±19.0 |
|       | p-value | 0.359      | 0.324      | 0.616     | 0.819      |

구간별 지질 농도의 평균 변화율 비교

투약 전 지질 농도를 기준으로 약물 투여 후 변화한 비율(%)의 평균값을 비교한 결과 모든 구간에서 TC, TG, HDL, LDL값 모두 LVS 군과 SVS 군간의 통계적인 유의성은 없었다(Table 4). 투약 시작 24주 지질 농도의 평균 변화율은 Figure 4와 같다.

LDL 목표치 도달율 비교

투약 시작 후 52주까지 LDL 목표치에 도달한 환자의 수는 전체 대상 환자 128명 중 95명(75.4%)이었다. 24주까지 LDL 목표치에 도달한 환자의 수는 LVS 군이 60명 중 37명(61.7%), SVS 군이 68명 중 44명(64.7%)이었으며, LVS 군과 SVS 군간의 통계적인 유의성은 없었다(Figure 5).

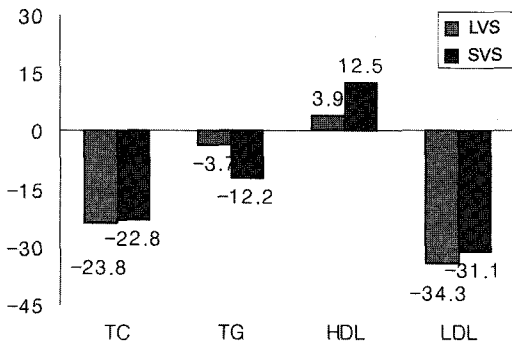


Fig. 4. Mean percent change at 24 weeks (Period 2) from baseline

**LDL 목표치에 도달한 평균 시간의 비교**

전체 대상 환자 128명 중 LDL 목표치에 도달한 환자 95명이 LDL 목표치에 도달하기까지 걸린 시간의 평균값은 LVS 군의 경우 100.1±77.7일, SVS 군의 경우 99.8±73.1일이었다(p>0.05).

**당뇨 환자군의 약물 효과 비교**

**환자의 특성**

당뇨 환자군(이하 DM group)은 전체 대상 환자 37명 중 남성이 15명(40.5%), 여성이 22명(59.5%)으로 성별에 있어서 LVS 군과 SVS 군간에 유의하지 않았다. 환자의 평균연령은 54.6세이며, 위험인자의 수가 2개 미만인 환자는 7명(18.9%), 2개 이상인 환자는 30명(81.1%)으로 두 군간에 통계적으로 유의했다(p=0.01). 이는 대상 환자의 수에 있어서 SVS 군의 환자 수가 LVS 군의 환자 수보다 2배 이상 많은 것에 기인하는 것이라 생각된다. DM 군의 투약 전 지질 농도 중 전

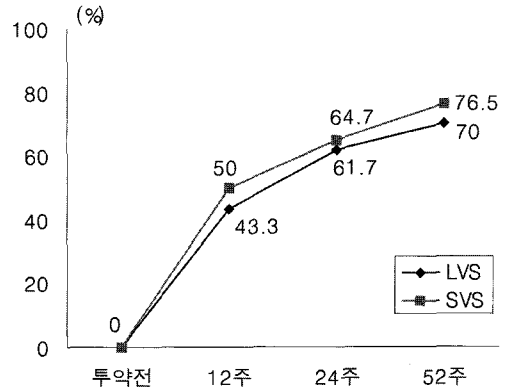


Fig. 5. Cumulative percentage of patients reaching the NCEP-recommended LDL cholesterol concentration.

체 대상 환자의 평균 TG 값은 190.6 mg/dl로 HTN 군이 170.3 mg/dl, CHD 군이 167.7 mg/dl인데 비하여 상대적으로 높은 편이었다(Table 5).

DM 군에서 기저치의 지질 농도를 기준으로 변화한 비율(%)의 평균값을 비교한 결과 모든 구간에서 두 군간에 통계적인 유의성은 없었다(Table 6). 투약 24주 후 지질 농도의 평균 변화율은 Figure 6과 같다

**LDL 목표치 도달율의 비교**

LDL 목표치인 130 mg/dl 이하로 저하된 환자 수는 전체 대상 환자 36명 중 34명(94.4%)이었다. 24주까지 LDL 목표치에 도달한 환자 수는 LVS 군이 12명 중 8명(66.7%), SVS 군이 25명 중 21명(84%)이며 두 군간의 통계적인 유의성은 없었다(Figure 7).

**LDL 목표치에 도달한 평균 시간의 비교**

DM 군에서 LDL값이 130 mg/dl이하로 감소된 환자

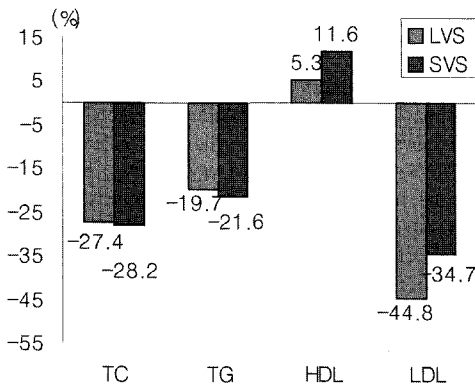
Table 5. Characteristics of patients in DM group

|                           |          | LVS (n=12) | SVS (n=25)  | Total (n=37) |
|---------------------------|----------|------------|-------------|--------------|
| 성별(명)                     | 남자       | 5          | 10          | 15           |
|                           | 여자       | 7          | 15          | 22           |
| 연령(세)                     | Mean±SD  | 58.8±10.7  | 52.6±7.5    | 54.6±9.1     |
| Risk Factor (명) *         | <2       | 3          | 4           | 7            |
|                           | ≥2       | 9          | 21          | 30           |
| 투약전 지질농도 (mg/dl, Mean±SD) | TC       | 300.3±52.8 | 262.6±35.0  | 274.8±44.6   |
|                           | TG       | 184.1±65.6 | 194.2±100.2 | 190.6±88.6   |
|                           | HDL      | 57.4±13.5  | 47.3±10.1   | 53.9±11.7    |
|                           | LDL      | 206.0±47.3 | 175.8±28.1  | 184.4±37.5   |
| 평균 혈당치 (mg/dl)            | Fasting  | 151.2      | 161.3       | 158.1        |
|                           | PP2      | 265.9      | 280.0       | 275.2        |
|                           | HbA1c(%) | 8.1        | 8.9         | 8.7          |

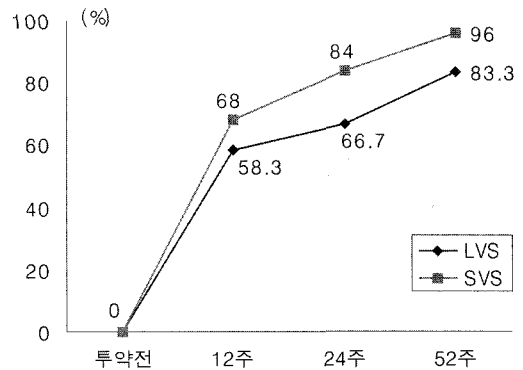
\*: p=0.01

**Table 6. Mean percent change of lipid levels in DM group (Mean±SD)**

|       |         | TC         | TG         | HDL       | LDL        |
|-------|---------|------------|------------|-----------|------------|
| 12 wk | LVS     | -26.1±10.3 | -12.3±49.9 | 1.2±15.8  | -41.4±7.8  |
|       | SVS     | -28.3±11.0 | -22.1±34.8 | 6.7±15.4  | -36.5±16.2 |
|       | p-value | 0.598      | 0.075      | 0.396     | 0.405      |
| 24 wk | LVS     | -27.4±17.6 | -19.7±37.1 | 5.3±23.0  | -44.8±11.2 |
|       | SVS     | -28.2±11.8 | -21.6±48.0 | 11.6±18.4 | -34.7±13.7 |
|       | p-value | 0.883      | 0.853      | 0.355     | 0.051      |
| 52 wk | LVS     | -24.7±10.1 | -19.2±63.4 | 0.6±19.3  | -38.2±9.5  |
|       | SVS     | -28.0±13.6 | -17.7±39.0 | 2.9±14.4  | -36.7±21.8 |
|       | p-value | 0.520      | 0.571      | 0.731     | 0.858      |



**Fig. 6. Mean percent change at 24weeks (Period 2) in DM group.**



**Fig. 7. Cumulative percentage of patients reaching the NCEP-recommended. LDL cholesterol concentration in DM group.**

34명이 목표치에 도달하기까지 걸린 평균 시간은 LVS 121.2±103.2일, SVS 104.1±76.9일로 통계적인 유의성은 없었다.

화율을 비교한 결과 LVS 군과 SVS 군간의 통계적인 유의성은 없었으며(Table 8), 투약 24주 후 두 군간 지질 농도의 평균 변화율은 Figure 8과 같다.

**고혈압 환자군의 약물 효과 비교**

**환자의 특성**

고혈압 환자군(이하 HTN 군)은 전체 대상 환자 39명 중 남성이 10명(25.6%), 여성이 29명(74.4%)으로 여성 환자가 약 3배정도 많았다. 그러나 LVS 군과 SVS 군간에 통계적으로 유의하지는 않았다. 환자의 평균 연령은 LVS 군이 58.4세, SVS 군이 53.2세로 두 군간에서 유의했다(p=0.031). CHD 위험인자 수가 2개 이상인 환자 수는 28명으로 2개 미만인 환자 수 11명보다 2배 이상이었으나 두 군간 서로 유의하지는 않았다. 약물 투약 전 평균 지질 농도는 두 군 모두 TC값이 273 mg/dl이상이고, LDL값은 187 mg/dl이상으로 비교적 심한 고지혈증 환자들이었다(Table 7). HTN 군에 있어서 투약 전의 지질 농도를 기준으로 약물 투약 후 평균 변

**LDL 목표치 도달률의 비교**

HTN 군 내 LVS 군의 경우 위험인자 수가 2개 미만인 환자 중 LDL 목표치가 160 mg/dl이하인 환자는 3명이었고, 위험인자 수는 1개지만 CHD 가족력을 갖고 있어서 목표치 130 mg/dl이하인 환자가 3명, 위험인자 수가 2개 이상으로 역시 130 mg/dl이하인 환자는 16명이었다. 총 22명 중 투약 시작 후 24주까지 LDL 목표치에 도달한 환자는 17명(77.3%), 52주까지 도달한 환자는 18명(81.8%)이었다. SVS 군은 총 17명의 환자 중 위험인자 수가 2개 미만인 환자로서 LDL 목표치가 160 mg/dl 이하인 환자 5명, 위험인자 수가 2개 이상으로 LDL 목표치가 130 mg/dl이하인 환자가 12명이었는데, 52주까지 LDL 목표치에 도달한 환자는 14명(82.4%)이었다. LVS 군과 SVS 군간에 있어서 투약 후 24주까지 LDL 목표치

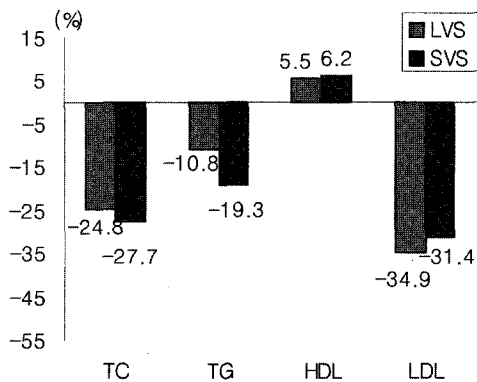
**Table 7. Characteristics of patients in HTN group**

|                                 |           | LVS (n=22) | SVS (n=17) | Total (n=39) |
|---------------------------------|-----------|------------|------------|--------------|
| 성별(명)                           | 남자        | 5          | 5          | 10           |
|                                 | 여자        | 17         | 12         | 29           |
| 연령(세)*                          | Mean±SD   | 58.4±5.1   | 53.2±8.2   | 56.2±7.0     |
| Risk Factor (명)                 | <2        | 6          | 5          | 11           |
|                                 | ≥2        | 16         | 12         | 28           |
| 투약전<br>지질농도<br>(mg/dl, Mean±SD) | TC        | 278.7±30.3 | 273.9±27.5 | 276.6±28.8   |
|                                 | TG        | 178.3±67.3 | 161.1±72.0 | 170.3±76.1   |
|                                 | HDL       | 52.1±11.1  | 51.6±12.8  | 51.9±12.1    |
|                                 | LDL       | 191.0±32.9 | 187.1±28.3 | 190.2±31.4   |
| 평균혈압치<br>(mmHg)                 | Systolic  | 152.0      | 152.8      | 152.3        |
|                                 | Diastolic | 92.3       | 96.2       | 94.0         |

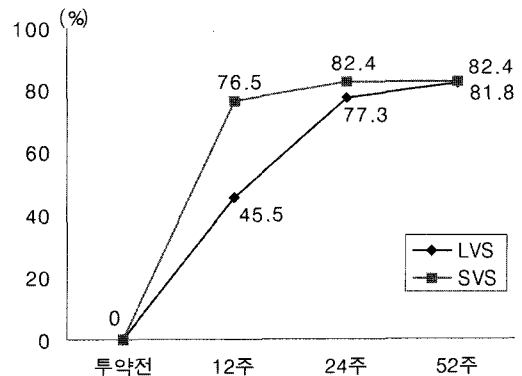
\*: p=0.031

**Table 8. Mean percent change of lipid levels in HTN group (Mean±SD)**

|      |         | TC         | TG         | HDL       | LDL        |
|------|---------|------------|------------|-----------|------------|
| 12wk | LVS     | -24.9±9.9  | -13.2±29.4 | 11.5±18.7 | -36.4±13.5 |
|      | SVS     | -26.7±13.5 | -4.2±44.0  | 3.7±16.8  | -34.5±18.5 |
|      | p-value | 0.679      | 0.531      | 0.251     | 0.749      |
| 24wk | LVS     | -24.8±7.5  | -10.8±24.9 | 5.5±19.0  | -34.9±10.5 |
|      | SVS     | -27.7±8.5  | -19.3±35.3 | 6.2±22.0  | -31.4±14.7 |
|      | p-value | 0.331      | 0.501      | 0.782     | 0.450      |
| 52wk | LVS     | -22.3±7.4  | -9.2±34.4  | 8.5±21.2  | -32.9±10.7 |
|      | SVS     | -23.8±16.4 | -3.1±45.1  | 4.9±19.3  | -29.4±27.5 |
|      | p-value | 0.721      | 0.674      | 0.589     | 0.616      |



**Fig. 8. Mean percent change at 24weeks (Period 2) in HTN group.**



**Fig. 9. Cumulative percentage of patients reaching the NCEP-recommended. LDL cholesterol concentration in HTN group.**

에 도달한 누적율을 비교한 결과 통계적으로 유의하지 않았다(Figure 9).

**LDL 목표치에 도달한 평균 시간의 비교**  
HTN 군에서 LDL 목표치가 160 mg/dl 이하인 환자

8명과 LDL 목표치가 130 mg/dl 이하인 환자 31명을 합한 전체 대상 환자 39명 중 연구 기간 내에 목표치에 도달한 환자수는 32명(82%)이었으며, 목표치에 도달하기까지 걸린 평균 시간은 LVS 군이 106±83일, SVS 군이 62.1±22일이었다(p=0.044).



**Table 9. Characteristics of patients in CHD group**

|                           |         | LVS (n=14) | SVS (n=17) | Total (n=31) |
|---------------------------|---------|------------|------------|--------------|
| 성별(명)                     | 남자      | 7          | 9          | 16           |
|                           | 여자      | 7          | 8          | 15           |
| 연령(세)                     | Mean±SD | 55.0±8.1   | 58.8±8.7   | 57.1±8.5     |
| Risk Factor (명)           | <2      | 7          | 2          | 9            |
|                           | ≥2      | 7          | 15         | 22           |
| 투약전 지질농도 (mg/dl, Mean±SD) | TC      | 243.1±32.8 | 258.6±36.8 | 251.6±35.3   |
|                           | TG      | 159.8±69.9 | 174.1±66.5 | 167.7±67.2   |
|                           | HDL     | 52.8±15.9  | 49.1±7.2   | 50.8±12.0    |
|                           | LDL     | 159.6±29.4 | 176.1±41.1 | 167.0±36.5   |
| CHD or other AVD 환자수(명)   | Angina  | 9          | 7          | 16           |
|                           | AMI     | 4          | 3          | 7            |
|                           | Stroke  | 3          | 4          | 7            |
|                           | TIA     | -          | 1          | 1            |

**Table 10. Mean percent change of lipid levels in CHD group (Mean±SD)**

|       |         | TC         | TG         | HDL       | LDL        |
|-------|---------|------------|------------|-----------|------------|
| 12 wk | LVS     | -24.4±12.3 | -6.0±39.0  | 13.1±25.8 | -34.3±15.6 |
|       | SVS     | -22.4±8.8  | -13.1±30.5 | 6.3±6.5   | -36.9±8.1  |
|       | p-value | 0.680      | 0.482      | 0.478     | 0.673      |
| 24 wk | LVS     | -15.3±14.1 | -3.5±26.7  | 3.5±35.0  | -17.6±23.1 |
|       | SVS     | -14.6±11.2 | -13.8±38.2 | 12.7±31.4 | -26.7±9.9  |
|       | p-value | 0.890      | 0.286      | 0.283     | 0.253      |
| 52 wk | LVS     | -16.6±15.2 | -12.7±36.2 | 16.0±33.5 | -18.6±21.2 |
|       | SVS     | -23.9±10.8 | -14.0±43.2 | 11.7±28.1 | -35.3±13.8 |
|       | p-value | 0.405      | 0.866      | 0.765     | 0.112      |

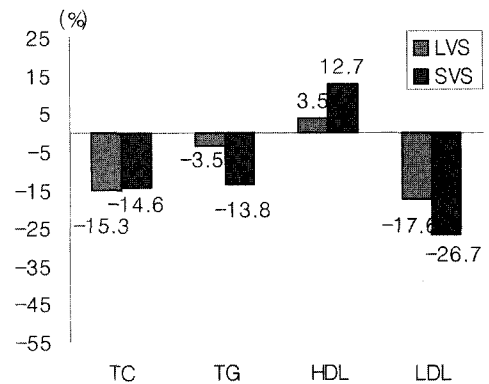
**관상동맥질환 환자군의 약물 효과 비교**

**환자의 특성**

관상동맥질환 환자군(이하 CHD 군)의 특성을 보면 투약 전 평균 LDL값이 LVS 군의 경우 159.6 mg/dl, SVS 군의 경우 176.1 mg/dl로 다른 두 하부군에 비해서 낮았지만, NCEP-II에서 약물 치료의 기준으로 제시한 값인 LDL 130 mg/dl 이상보다는 높은 지질 농도를 나타냈다. 환자의 특성에 있어서 두 군간 통계적인 유의성은 없었다. 환자들이 갖고 있는 심혈관질환으로는 협심증이 16명(51.7%)으로 가장 많았으며, 심근경색이 7명(22.6%)이었다. 뇌졸중 7명(22.6%)이었으며, 일과성 뇌졸중(TIA, transient ischemic attack)은 1명이었다(Table 9).

**구간별 지질 농도의 평균 변화율 비교**

CHD 군에 있어서 기저치의 지질 농도를 기준으로 변화한 비율(%)의 평균값을 비교한 결과 LVS 군과 SVS 군간에 통계적인 유의성은 없었다(Table 10). 투약 24주



**Fig. 10. Mean percent change at 24weeks (Period 2) in CHD group.**

후 지질 농도의 평균 변화율은 (Figure 10)과 같다.

**LDL 목표치 도달율 비교**

CHD 군 대상 환자 31명 중 약물 투약 52주 후까지

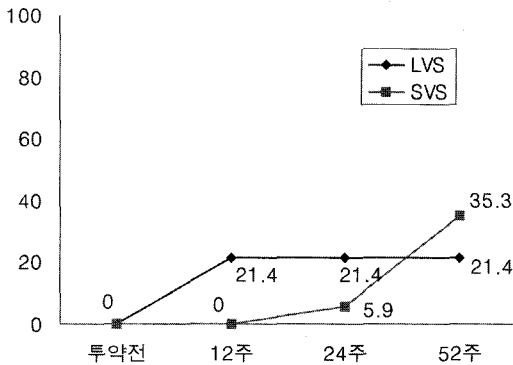


Fig. 11. Cumulative percentage of patients reaching the NCEP-recommended LDL cholesterol concentration in CHD group.

Table 11. Frequency of side effects

|                  | Lovastatin (n=60) | Simvastatin (n=68) | Total (n=128) |
|------------------|-------------------|--------------------|---------------|
| Digestive system | 5(8.3%)           | 6(8.8%)            | 11(8.6%)      |
| Flatulence       | -                 | 1                  |               |
| Indigestion      | 1                 | 1                  |               |
| anorexia         | -                 | 1                  |               |
| abdominal pain   | 3                 | 3                  |               |
| Constipation     | 1                 | -                  |               |
| Body as a whole  | 2(3.3%)           | -                  | 2(2.3%)       |
| Headache         | 2                 | -                  |               |
| Myalgia          | 3(5%)             | 4(5.9%)            | 7(5.5%)       |
| Total            | 10(16.6%)         | 10(14.7%)          | 20(15.6%)     |

LDL 목표치 LDL값이 100 mg/dl 이하로 저하된 환자 수는 9명(29%)이었다. 각 군별로는 LVS 군 3명(21.4%), SVS 군 6명(35.3%)이었다. LVS 군은 3명 모두 1구간에서 LDL 100 mg/dl이하로 저하되었으며, 2구간과 3구간에서 target LDL goal에 추가로 도달한 환자는 없었다. SVS 군의 경우 1구간에서 LDL값이 100 mg/dl 이하로 저하된 환자는 없었으나 1명(5.9%)이 2구간에서 LDL 목표치에 도달하였고, 5명(29.4%)은 3구간에서 LDL 목표치에 도달하였다. 투약 24주 후 LDL 목표치에 도달한 환자의 누적율에 있어서 두 군간에 통계적인 유의성은 없었다(Figure 11):

**LDL 목표치에 도달한 평균 시간의 비교**

CHD 군에서 LDL 100 mg/dl이하로 저하된 환자 9명이 LDL 목표치에 도달하기까지 걸린 평균 시간은 LVS 군이 62.7±8.1일, SVS 군이 229±34.8일로 두 군간 통계적으로 유의했다(p=0.000).

**부작용**

스타틴계 약물의 객관적인 부작용으로 널리 알려진 간기능 장애와 근육 장애 발생 빈도는 간기능 장애의 경우 aminotransferase (sGOT/sGPT)가 정상 범위보다 3배 이상 상승한 경우는 없었다. Myopathy는 myalgia와 근육의 약화를 주증상으로 하는데 myalgia를 호소한 환자 7명 중 CK(Creatine kinase)를 검사한 경우는 6건으로 이 중 CK값이 정상 범위보다 상승한 경우는 없었다. 환자가 호소하는 주관적인 부작용의 발생 빈도는 위장 장애가 8.6%로 가장 많았으며, 비특이적인 전신 증상으로 두통을 호소하는 환자는 2.3%였다(Table 11).

**Cardiovascular events 발생 여부**

연구 기간 내에 cardiovascular events(angina attack, acute myocardial infarction, stroke)를 경험한 환자는 없었다. Lovastatin 군 중 DM 군의 환자 1명이 외래 방문 시 가슴의 통증을 호소한 경우가 있었으나, 이후 순환기 내과의 진료는 없었다.

**고찰 및 결론**

Lovastatin 60명과 simvastatin 68명의 환자를 대상으로 52주간의 연구 기간을 설정하여 두 약물의 치료 효과와 부작용의 발현 빈도를 후향적으로 연구한 결과 두 약물 모두 평균 total cholesterol과 LDL cholesterol을 약물 투여 전보다 감소시켰다.

Lovastatin 군의 경우 평균 total cholesterol은 23.9%, triglyceride 12.3%, LDL cholesterol 36.1%씩 저하되었으며, HDL cholesterol은 7.8% 증가하였다. Simvastatin 군은 평균 total cholesterol 24.1%, triglyceride 20.5%, LDL cholesterol 34.3%씩 저하되었으며, HDL cholesterol은 11.2% 증가하였다. 이는 344명의 한국인을 대상으로 한 simvastatin의 효과와 부작용에 관한 박영배 등의 연구에서 투약 3개월 후 혈중 지질 농도의 변화로 TC, TG, HDL, LDL값이 각각 -27%, -15%, +9%, -39%였던 결과와 유사하다<sup>12)</sup>. 지질 농도의 평균 변화율(mean percent change)은 지질 강하 효과에 있어 두 약물간의 유의한 차이는 없었다.

Frohlich J. 등의 연구에 의하면 total cholesterol이 240 mg/dl이상이고 triglyceride가 350 mg/dl 이하인 primary hypercholesterolemia환자 298명을 대상으로 28주의 연구 기간동안 total cholesterol 240~300 mg/dl인 군과 300 mg/dl 이상인 군을 군I, II로 나누어 lovastatin 20 mg 또는 simvastatin 10 mg을 투여하였을 때 TC, TG, HDL, LDL 값의 변화는 lovastatin 투여군 중 군I의 경우 -26%, -11.4%, +3.6%, -33.4%, 군II의 경우 -30.7%, -21.9%, +9.7%, -37.6%이었으

며, simvastatin 투여군은 군 I의 경우 -26%, -16.2%, +7.8%, -34.4%, 군 II의 경우 -30.3%, -16.9%, +7.5%, -36.8%이었다. 두 약물의 효과에 있어 통계적인 유의성은 없었으며, simvastatin은 lovastatin의 1/2용량으로 유사한 지질 농도 저하 효과를 나타내었다<sup>13)</sup>.

연구 기간 동안 NCEP-II의 기준에 의한 LDL 목표치에 도달한 환자의 누적율을 보면 투약 52주 후까지 lovastatin 군 70%, simvastatin 군 76.5%의 환자가 목표로 정한 LDL cholesterol에 도달했으며, 평균 도달 시간은 각각 100.1일과 99.8일이었다. 누적률과 도달시간의 향상을 위한 다른 치료 요인들에 있어서도 고려해보아야 할 것이다.

DM 군의 다른 하부군에 비해 약물 투여 전 triglyceride의 농도가 높았으며 이는 NIDDM 환자의 경우 말초의 인슐린 저항이 증가되어 인슐린이 높아짐으로써 간에서 VLDL의 생성과 분비가 증가되어 hypertriglyceridemia를 초래하는 것에서 기인한다. Lovastatin과 simvastatin 모두 약물 투여 전보다 지질 농도를 감소시키는데 효과가 있음을 알 수 있었으며 심혈관 질환의 예방에 도움이 될 것으로 기대된다.

HTN 군에 있어서도 치료 효과는 lovastatin과 simvastatin 모두 약물 투여 전보다 평균 total cholesterol과 LDL값을 통계적으로 유의하게 저하시킨 것으로 나타났다. Triglyceride값과 HDL값도 통계적으로 유의한 변화는 아니었지만, 두 약물 모두 약물 투여전보다 최대 -14.7%, -16.3% 씩 저하되고, 14%, 7.5%씩 증가되었다. LDL 목표치가 160 mg/dl인 8명과 130 인 31명을 합한 전체 대상 환자 39명 중 투약 24주까지 LDL 목표치에 도달한 환자의 누적율과 도달시간에서 simvastatin 군이 더 많이 그리고 빨리 도달하였다.

CHD 군에서 투약 24주까지 LDL 목표치가 100 mg/dl이하에 도달한 환자의 누적율에 있어서는 lovastatin 군 21.4%, simvastatin 군 5.9%로 적게 나타났다. Target LDL goal에 도달한 평균 시간은 lovastatin 군이 62.7일, simvastatin 군이 229일로 두 군간에 시간 차이가 나는 것에는 투약 52주까지 최종적으로 LDL 목표치에 도달한 환자가 lovastatin 군의 경우 12주 때와 변함없이 21.4%인 반면, simvastatin 군은 투약 12주에는 0%이었으며 52주까지 가서야 누적율이 35.3%임을 볼 때 lovastatin 군은 비록 빨리 LDL 목표치에 도달하였으나, 연구 기간 중 용량을 증가시킨 환자가 없어서 더 이상 목표치에 도달한 환자가 없고, 반면 simvastatin 군은 투약 12주가 지난 후 2~3구간에서 용량을 20 mg으로 증량한 3명의 환자가 결과에 영향을 미친 것으로 생각된다. 이와 같은 결과는 연구 기간 중 적절한 용량의 증가나 다른 약물과의 병용이 있었다면 CHD 군에 있어서의 LDL 목표치 도달율이 많이 향상되었

을 것임을 의미한다. CHD 군의 최저로 감소한 평균 LDL값이 CHD 군의 LDL 목표치 100 mg/dl 보다 높은 107.6 mg/dl, 111.3 mg/dl이었고, LDL 목표치에 도달한 환자가 다른 하부군에 비해 매우 적었다. 이것은 비록 약물 투여 전보다 투여 후에 지질 농도가 통계적으로 유의하게 저하되기는 했지만 임상적으로는 CHD 군의 고지혈증 치료가 비효과적으로 시행되고 있음을 의미하며 CHD를 갖고 있는 환자의 효과적인 이차 예방을 위해서는 적절한 용량 조절과 LDL 값을 100 mg/dl 이하로 저하시키기 위한 적극적인 치료가 필요하다.

Lovastatin 군과 simvastatin 군에서 발생한 부작용 중간기능 장애나 근육효소치의 상승과 같은 객관적인 부작용은 없었다. 다른 문헌에 나타난 부작용 발현율을 살펴보면 대규모의 연구 중 5.4년동안 4444명의 환자를 대상으로 한 4S 연구에서 위약군의 발생율을 감안했을 때 1%미만의 환자가 간효소치의 상승을 나타냈고, 0.25%정도의 환자가 10배 이상의 근육 효소치 증가를 나타냈다<sup>11)</sup>. 또한 5.2년 동안 6605명의 환자를 대상으로 한 AFCAPS/TexCAPS에서 lovastatin 20 mg 투여군의 부작용 발현율에 있어서도 간효소치 상승과 근육 효소치 상승의 발현율은 위약군의 발생율을 감안했을 때 각각 0.4%, 0.1%였다<sup>8)</sup>. 본 연구에서 중간기능 장애나 근육 효소치의 상승과 관련된 부작용이 나타나지 않은 이유는 연구 기간이나 대상 환자 수와 같이 연구 규모 면에서 차이가 나고 또한 후향적 연구가 갖는 부작용 모니터링의 한계 때문으로 생각된다. 환자가 호소하는 주관적인 부작용으로는 위장관계 부작용이 8.6%로 가장 높았는데 이것은 스타틴계의 가장 흔한 부작용이 위장관계라는 다른 문헌과 유사하며<sup>14)</sup>, lovastatin 군이 8.3%, simvastatin 군 8.8%로 두 군간의 발생 빈도에 있어서 차이가 없었던 결과는 298명의 환자를 대상으로 28주간 lovastatin 20 mg과 simvastatin 10 mg의 효과와 안전성을 비교한 연구에서의 위장관계 부작용 발현율이 각각 10.1%, 10.7%였던 결과와 유사하다<sup>13)</sup>. 약물 복용 후 cardiovascular events나 stroke을 경험한 환자는 두 군 모두 없었다.

결론적으로 lovastatin과 simvastatin 모두 고지혈증 환자의 지질 농도를 개선시키는데 유효하였으며, simvastatin은 lovastatin의 1/2 용량으로 유사한 효과를 나타내었고, 안전성에 있어서도 두 약물간에 차이가 없었다.

## 감사의 말씀

본 연구는 과학기술부/KISTEP 지원 숙명여자대학교 연구기반 확충사업 연구비에 의해 수행되었으므로 이에 감사드립니다.

### 참고문헌

1. Applied therapeutics: The clinical use of drugs. 6th edition. 1995
2. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research group. Arch Intern Med 1992; 152(7): 1490-500
3. Rosamond WD, Chambless LE, Folsom AR, Cooper LS, Conwill DE. Trend in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease 1987 to 1994. N Engl J Med 1998; 339(13): 861-7
4. 당뇨병학. 대한당뇨병학회. 고려의학. 1998
5. Kannel WB, Neston JD, Wentworth D, Thomas RJ, Hulley SB. Overall and coronary heart disease mortality in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factors Intervention Trial. Am Heart J 1986; 112(4): 825-36
6. 고지혈증 치료지침 제정위원회. 고지혈증의 진단과 치료. 도서출판·의학. 2000.
7. 사망원인 통계연보. 통계청. 1997, 1998, 1999.
8. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin on men and women average cholesterol levels; results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279(20): 1615-22
9. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333(20): 1301-7
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335(14): 1001-9
11. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study(4S). Lancet 1994; 344(8934): 1383-9
12. 박영배, 손민수, 채성철, 등. 한국인에서 심바스타틴의 효과와 부작용 분석을 위한 다기관 공동 임상 연구. 대한내과학회지 1999 ; 제57권 제5호: 906-15
13. Frohlich J, Brun LD, Blank D, Campeau L, Dafoe W. Comparison of the short-term efficacy and tolerability of lovastatin and simvastatin in the management of primary hypercholesterolemia. Can J Cardiol 1993; 9(5): 405-12
14. McMillan K. Considerations in the formulary selection of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. Am J Health-Syst Pharm 1996; 53(18): 2206-14
15. Mckenney JM. Understanding and treating dyslipidemia associated with noninsulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. Pharmacotherapy 1993; 13(4): 340-52
16. Plosker GL, McTavish D. Simvastatin: A reappraisal of its pharmacology and therapeutic efficacy in hypercholesterolaemia. Drugs 1995; 50(2): 334-63
17. Chan P, Huang TY, Tomlinson B. Short-term safety and efficacy of low-dose simvastatin in elderly patients with hypertensive hypercholesterolemia and fasting hyperinsulinemia. J Clin Pharmacol 1997; 37(6): 496-501
18. Jones PH. Lovastatin and Simvastatin prevention studies. Am J Cardiol 1990; 66(8): 39B-49B
19. Hunninghake D, Bakker-arkema RG, Wigand JP, Dre-hobi M, Schrott H, Early JL, Abdallah P. Treating to meet NCEP-Recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, and simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease. J Fam Pract 1998; 47(5): 346-56
20. Brown AS, Yellen L, Bakker-arkema RG, Yellen L, Henley RW, Guthrie R, Campbell CF. Treating patients with documented atherosclerosis to National Cholesterol Education Program- Recommended Low-density lipoprotein cholesterol goal with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, and simvastatin. J Am Coll Cardiol 1998; 32(3): 665-72
21. Haskell WL, Alderman EL, Maron DJ, Mackey SF, Robert H. Effect of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project(SCRIP). Circulation 1994; 89(3): 975-90