



의약품부작용보고시스템 데이터베이스를 이용한 고강도 statin과 중·저강도 statin 관련 이상사례 비교 분석

이세라[#] · 옥미영[#] · 김현아^{*}

숙명여자대학교 약학대학

(2018년 10월 16일 접수 · 2018년 12월 12일 수정 · 2018년 12월 16일 승인)

Comparison of Adverse Events between High-intensity and Moderate- to Low-intensity Statin Group

Sera Lee[#], Miyoung Ock[#], and Hyunah Kim^{*}

College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 04310, Republic of Korea

(Received October 16, 2018 · Revised December 12, 2018 · Accepted December 16, 2018)

ABSTRACT

Background: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) effectively reduce serum levels of low-density lipoprotein (LDL) and total cholesterol. High-intensity statins are recommended for all patients aged ≤ 75 with clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD), diabetes mellitus aged 40–75 with $\geq 7.5\%$ estimated 10-year ASCVD risk and LDL-C ≥ 190 mg/dL. High-intensity statins associated with more frequent adverse events (AEs) compared to moderate- to low-intensity statins. The aim of this study was to compare AEs between high-intensity and moderate- to low-intensity statin group using the Korea Adverse Event Reporting System (KAERS) database. **Methods:** Adults (≥ 18 years) with statin-associated AEs from July 2009–June 2014 were included. Only AEs classified as “certain”, “probable” and “possible” based on the WHO–Uppsala Monitoring Center criteria were analyzed. **Results:** In total, 247 AEs from 196 patients [high-intensity statin group (HG), $n = 25$ (13%); moderate- to low-intensity statin group (MLG), $n = 171$ (87%)] were included. Mean age was higher in HG compared with MLG (67 ± 14 vs 62 ± 12). The HG showed a significant higher frequency of liver/biliary system disorders (37% vs 14%, $p = 0.001$). Hepatic function abnormal was reported more frequently in HG compared to MLG (26% vs 9%, $p = 0.006$). **Conclusion:** According to KAERS data, liver/biliary system disorders were more frequently reported in HG compared to MLG.

KEY WORDS: Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors, KAERS, drug-related side effects, adverse reactions

3-hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins)는 이상지질혈증 및 심혈관계 질환을 예방하기 위하여 사용되고 있다.¹⁾ Low density lipoprotein cholesterol (LDL-C)과 중성지방을 낮추고, high density lipoprotein cholesterol을 증가시킬 뿐 아니라 항염증 작용이 있는 것으로 알려져 있다.¹⁾

Statin과 관련한 흔한 이상사례는 속쓰림, 소화장애, 복통 등의 위장관계 증상이며, statin을 사용하는 환자의 약 4% 정도에서 나타난다.²⁾ 이 외에 대표적인 이상사례는 간효소수치 상

승(0.5-2%)과 근육병증(0.1%)으로 정기적인 모니터링이 필요하다.²⁾ 특히, statin은 aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT)의 증가를 유발할 수 있어 활동성 또는 만성 간질환 환자에게는 금기이다.³⁾

2013 American College of Cardiology/American Heart Association 가이드라인에 의하면 고강도 statin은 LDL-C을 기저 대비 평균 50% 이상 감소, 중강도 statin은 평균 30-49% 감소, 저강도 statin은 30% 미만 감소시키는 경우로 분류하고 있다.⁴⁾

[#]Sera Lee and Miyoung Ock are co-first authors, with each contributing equally to this manuscript.

^{*}Correspondence to: Hyunah Kim, College of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Cheongpa-ro 47-gil 100, Yongsan-gu, Seoul, 04310, Republic of Korea

Tel: +82-2-2077-7961, Fax: +82-2-2077-7629

E-mail: hyunah@sookmyung.ac.kr

Statin의 강도에 따라 유효성을 평가한 연구들에서, statin의 용량이 증가하는 경우 간효소수치의 증가와 근육병증의 빈도가 더 높았음을 보고하고 있다.⁵⁻⁶⁾ 메타분석에서 고강도의 statin 치료군이 간 또는 근육독성 이상사례가 2-4배 빈번하였고, 이러한 이상사례의 발생은 statin 투약 중단으로 이어졌다.⁷⁻⁹⁾

이에 본 연구는 한국의약품안전관리원(The Korea Institute of Drug Safety and Risk Management, KIDS)의 의약품부작용보고시스템(Korea Adverse Event Reporting System, KAERS)을 통해 수집된 의약품부작용보고원시자료(KIDS KAERS Database, KIDS-KD)를 활용하여, statin강도에 따라 이상사례를 분류하고 빈도 및 임상적 양상을 분석하였다.

연구 방법

연구자료

본 연구는 KIDS의 KAERS를 통해 수집된 자료를 분석하였다. KAERS란 이상사례를 보고받고 관리하는 전산시스템으로, 의약전문가, 제조업자, 소비자 등으로부터 이상사례를 효율적으로 수집하기 위해 구축되었다. KIDS-KD는 부작용보고 원자료에서 스크리닝과 데이터클렌징을 통해 의약품과 이상사례 정보에 통일된 코드를 부여하여 분석 가능하도록 만든 자료이다.¹⁰⁾

KIDS-KD는 약물의 성분명을 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 코드, 이상사례는 World Health Organization Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 092버전 코드를 이용하여 구축되었고 의약품의 적응증 및 환자 병력은 6차 한국표준질병사인분류코드로 입력되었다.¹¹⁻¹³⁾

KIDS-KD 자료는 총 7개의 테이블로 구성되어 다음의 정보를 제공한다. 기본정보(환자성별, 연령, 보고유형), 의약품정보(투여일, 의심병용구분, 재투여반응), 부작용정보, 중대사례정보(중대한 불구나 기능저하, 선천적 기형, 생명의 위협, 사망, 입원 또는 입원기간 연장, 기타 의학적으로 중요한 상황에 해당하는 이상사례 여부), 보고자정보(원보고자자격, 보고기관), 평가정보(이상사례와 약물의 인과성평가 결과), 병력정보를 포함하고 있으며 각 테이블을 연결할 수 있는 번호는 난수화 처리되어 제공된다.

연구대상 및 방법

본 연구는 18세 이상의 성인 중 2009년 7월부터 2014년 6월까지 statin을 사용하고 이상사례를 보고한 환자들을 대상으로 하였다. KIDS-KD의 기본정보, 의약품정보, 유해반응정보, 중대사례정보, 보고자 정보를 보고번호로 연결하여 분석을 진행하였다. 우리나라에서 사용중인 atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin이 포함되었

으며 각 statin의 ATC 코드는 C10AA05, C10AA07, C10AA08, C10AA01, C10AA03, C10AA04이었다. 복합제는 본 연구에서 제외하였다.

이상사례는 WHO-Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) 기준에 의하여 ‘확실함(certain)’, ‘상당히 확실함(probable)’, ‘가능함(possible)’으로 평가받은 자료만을 연구에 포함하였다.¹⁴⁾ KIDS-KD의 이상사례는 WHO-ART 092 버전을 사용하여 분류되어 있으며 WHO-ART는 4개의 계층 구조인 신체기관계분류(System Organ Classes, SOC), 상위용어(High Level Terms, HLT), 우선순위용어(Preferred Terms, PT), 하위포함용어(Included Terms, IT) 로 구성되어 있다.¹²⁾ 보고된 이상사례는 statin의 강도에 따라 SOC와 PT를 기준으로 하여 빈도 및 비율을 구하였다.

통계방법

본 연구에서는 0.05 유의수준에서 통계적 검증을 실시하였으며, SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)를 사용하였다. 연속형 변수의 경우 평균과 표준편차를 제시하고, Student's t-tests 또는 Wilcoxon rank sum test를 통해 차이를 검정하였다. 범주형 변수는 빈도와 퍼센트를 제시하고, chi-squared test 또는 Fisher's exact test을 실시하였다. 본 연구는 숙명여자대학교 생명윤리위원회 승인을 받았다(SMWU-1605-HR-009).

연구 결과

연구대상의 특징

2009년 7월부터 2014년 6월까지 본 연구에 포함된 총 196명의 성인 환자의 기본정보는 Table 1과 같다. 연구대상 중 25명(13%)이 고강도 statin을 사용하였고, 171명(87%)은 중·저강도 statin을 사용하였다. 연구대상 중 한 환자가 여러 건의 이상사례를 보고한 경우가 있었으나, 각 이상사례 보고 시 다른 statin군으로 분류되는 경우는 없었다. 각 군의 평균 나이는 고강도 statin군이 67.2세로, 중·저강도 statin군 61.5세보다 높았다. 각 군을 연령에 따라 65세 이상과 65세 미만군으로 나누어 분석한 결과, 유의한 차이가 있었다($p=0.024$). Statin의 적응증은 지질단백질대사장애 및 기타 지질증(47%), 뇌경색증(9%), 협심증(8%) 순으로 나타났다. 협심증은 고강도 statin군이 33.3%로, 중·저강도 statin군 3.6%보다 유의하게 빈번하였다($p=0.017$). 두 군 간의 성별, 환자당 이상사례 보고 수, 중대한 이상반응 여부는 유의하지 않았다. Statin 사용 후 이상사례 발생까지의 기간은 전체 환자의 절반인 106명(54%)에서만 분석할 수 있었으며, 평균 144.3일이었다. 이 중 고강도 statin군은 106.6일, 중·저강도 statin군에서는 152.5일이었다($p=0.180$).

Statin 성분별 환자 빈도는 Table 2에 제시하였으며, statin과

Table 1. Baseline characteristics

Baseline characteristics	High-intensity	Moderate-to low-intensity
Total patients	25 (12.8%)	171 (87.2%)
Age		
Mean ± SD	67.2 ± 13.7	61.5 ± 12.0
≥65 years old*	16 (64.0%)	43 (37.1%)
<65 years old*	9 (36.0%)	73 (62.9%)
Sex		
Male	12 (48.0%)	82 (48.5%)
Female	13 (52.0%)	87 (51.5%)
Indications		
Disorders of lipoprotein metabolism and other lipidemias	2 (22.2%)	28 (50.9%)
Cerebral infarction	1 (11.1%)	5 (9.1%)
Angina pectoris*	3 (33.3%)	2 (3.6%)
Others	3 (33.3%)	20 (36.4%)
Reported events per patients		
Mean ± SD	1.40 ± 0.75	1.24 ± 0.55
Serious adverse event		
Yes	1 (4.0%)	11 (6.4%)
No	24 (96.0%)	160 (93.6%)

*Statistically significant difference between the comparing groups: p<0.05

관련한 이상사례를 나타낸 환자는 atorvastatin이 100명 (51.0%)으로 가장 빈번하였다. Atorvastatin을 사용한 환자는 고강도 statin군에서 19명(76.0%), 중·저강도 statin군에서 81명(47.4%)이었다.

Statin 사용 전체 환자에서 가장 빈번하게 병용된 약물은 acetylsalicylic acid (24명, 12.2%)이었으며, 다음으로는 clopidogrel (15명, 7.7%), metformin (14명, 7.1%), amlodipine (10명, 5.1%) 순이었다. 고강도 statin군에서는 cilostazole (8.0%)이 가장 빈번하게 병용되었고, 중·저강도 statin군에서는 acetylsalicylic acid (14.0%)가 가장 빈번하게 병용되었다.

신체기관계분류에 따른 이상사례 발생 현황

Statin 강도에 따른 SOC 분류 상의 이상사례 종류 및 빈도는 Table 3과 같다. 총 247건의 이상사례 중에서 gastrointestinal (GI) system disorders (46건, 18.6%)가 가장 높은 비율로 보고되었다. 다음으로 liver and biliary system disorders (42건, 17.0%)의 순이었고, 고강도 statin군에서 37.1%, 중·저강도 statin군 13.7% 발생하였고, 두 군 간의 차이는 유의하였다 (p=0.001). 고강도 statin군에서 이상사례는 liver and biliary system disorders (13건, 37.1%), central and peripheral nervous system disorders (7건, 20.0%), GI system disorders (5건, 14.3%), skin and appendages disorders (5건, 14.3%) 순서

Table 2. Causative statins between intensity groups

Statins	High-intensity	Moderate-to low-intensity
Atorvastatin	19 (76.0%)	81 (47.4%)
10 mg		53
20 mg		28
40 mg	15	
80 mg	4	
Rosuvastatin	6 (24.0%)	23 (13.5%)
5 mg		5
10 mg		18
20 mg	6	
Pitavastatin	0 (0%)	14 (8.2%)
2 mg		12
4 mg		2
Simvastatin	0 (0%)	38 (22.2%)
10 mg		2
20 mg		36
Pravastatin	0 (0%)	7 (4.1%)
10 mg		2
20 mg		2
40 mg		3
Fluvastatin	0 (0%)	8 (4.7%)
40 mg		1
80 mg		7
Total	25	171

로 보고되었다. 반면에 중·저강도 statin군에서는 GI system disorders (41건, 19.3%), musculo-skeletal system disorders (32건, 15.1%), liver and biliary system disorders (29건, 13.7%) 순으로 나타났다.

우선순위용어에 따른 이상사례 발생 현황

Statin 강도에 따른 PT 분류 상의 이상사례 종류 및 빈도는 Table 4와 같다. 총 247건의 이상사례 중에서 hepatic function abnormal (27건, 10.9%)이 가장 빈번하였으며, 이 중 고강도 statin군이 26%로, 중·저강도 statin군 8.5%보다 유의하게 빈번하였다(p=0.006). 고강도 statin군에서 가장 빈번했던 이상사례는 hepatic function abnormal (9건, 25.7%)이었으며, myalgia (3건, 8.6%), hepatic enzymes increased (3건, 8.6%) 순서로 나타났다. 반면에 중·저강도 statin군의 경우 myalgia가 가장 빈번하였으며 (22건, 10.4%), hepatic function abnormal (18건, 8.5%), dyspepsia (13건, 6.1%), dizziness (11건, 5.2%), headache (9건, 4.2%), diarrhoea (8건, 3.8%), pruritus (8건, 3.8%) 순이었다.

Table 3. Differences in adverse events by system organ classes between two groups

System organ classes	Total	High-intensity	Moderate- to low-intensity
Gastro-intestinal system disorders	46 (18.6%)	5 (14.3%)	41 (19.3%)
Liver and biliary system disorders*	42 (17.0%)	13 (37.1%)	29 (13.7%)
Musculo-skeletal system disorders	35 (14.2%)	3 (8.6%)	32 (15.1%)
Skin and appendages disorders	31 (12.6%)	5 (14.3%)	26 (12.3%)
Central & peripheral nervous system disorders	29 (11.7%)	7 (20.0%)	22 (10.4%)
Body as a whole-general disorders	27 (10.9%)	2 (5.7%)	25 (11.8%)
Respiratory system disorders	7 (2.8%)	0 (0%)	7 (3.3%)
Urinary system disorders	7 (2.8%)	0 (0%)	7 (3.3%)
Psychiatric disorders	7 (2.8%)	0 (0%)	7 (3.3%)
Platelet, bleeding & clotting disorders	3 (1.2%)	0 (0%)	3 (1.4%)
Others	13 (5.3%)	0 (0%)	13 (6.1%)
Total	247	35	212

*Statistically significant difference between two groups: $p < 0.05$ **Table 4.** Differences in adverse events by preferred term between two groups

Preferred term	Total	High-intensity	Moderate- to low-intensity
Hepatic function abnormal*	27 (10.9%)	9 (25.7%)	18 (8.5%)
Myalgia	25 (10.1%)	3 (8.6%)	22 (10.4%)
Dyspepsia	14 (5.7%)	1 (2.9%)	13 (6.1%)
Dizziness	13 (5.3%)	2 (5.7%)	11 (5.2%)
Headache	11 (4.5%)	2 (5.7%)	9 (4.2%)
Nausea	9 (3.6%)	2 (5.7%)	7 (3.3%)
Diarrhoea	9 (3.6%)	1 (2.9%)	8 (3.8%)
Pruritus	9 (3.6%)	1 (2.9%)	8 (3.8%)
Rash	8 (3.2%)	2 (5.7%)	6 (2.8%)
Hepatic enzymes increased	7 (2.8%)	3 (8.6%)	4 (1.9%)
Urticaria	6 (2.4%)	0 (0%)	6 (2.8%)
Fatigue	6 (2.4%)	0 (0%)	6 (2.8%)
Oedema	6 (2.4%)	0 (0%)	6 (2.8%)
Others	97 (39.3%)	9 (25.7%)	88 (41.5%)
Total	247	35	212

*Statistically significant difference between the comparing groups: $p < 0.05$

고 찰

약물이상사례는 장애 또는 사망의 원인이 될 수 있으며 의료비용의 증가와 관련 있다고 보고되었다.¹⁵⁾ 자발적 부작용 보고 시스템을 통한 지속적인 약물이상사례 모니터링은 의약품 승인 후 알려지지 않은 이상사례 정보를 찾기 위한 시판 후 조사에 필수적인 방식이다. 임상시험은 표본수가 적고, 연구기간이 짧으며, 제한된 환경에서 진행된다는 한계점이 있다. 자발적 부작용 보고는 지연된 이상사례나 드물지만 심각한 이상사례의 실마리를 알아내는데 도움을 주고 이상사례 발생을 예방하는데 중요한 역할을 한다.¹⁶⁾

2009년부터 2012년까지 건강보험심사평가원 보험청구자료

를 분석한 결과에 따르면, 국내에서 이용 가능한 7가지 statin 중 atorvastatin (61.5%)이 가장 빈번하게 사용되었고, simvastatin (13.8%), rosuvastatin (12.6%) 순이었다.¹⁷⁾ 국내 statin별 사용량은 본 연구의 statin 이상사례 발생 빈도 atorvastatin (100건, 51.0%), simvastatin (38건, 19.4%), rosuvastatin (29건, 14.8%) 순과 관련있을 것으로 사료된다. Statin 강도에 따른 사용 빈도 분석 결과, 중·저강도 statin이 97.8%, 고강도 statin이 2.2% 환자에서 사용되었다.¹⁷⁾ 국내에서 statin을 처방받는 환자의 대부분이 중·저강도 statin군이라는 점은 본 연구의 중·저강도 statin군(87.2%)에서 빈번하게 이상사례가 발생한 결과에 영향을 미쳤을 것이다. 이상사례의 12.8%가 고강도군에서 발생한 결과는 국내 사용량에 비해서 비교적 높게 나타났다.

약물이상반응의 발생은 약물의 사용기간과 관련있는 것으로 보고되었다. 본 연구에서 환자들의 statin사용 후 이상사례 발생까지의 기간을 분석한 결과, 유의하지는 않으나 고강도 statin군(106.6일)에서 중·저강도 statin군(152.5일)보다 짧았다. 그러나 본 연구에서 statin을 복용한 환자들 중 투여시작일과 투여종료일에 대한 정보가 포함되어 있는 환자는 전체의 54%인 106명 뿐이었므로 약물의 투여기간에 따른 이상반응과의 관련성을 보기 어려웠다. 미국 자발적 부작용 보고 데이터베이스인 Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (FAERS)을 분석한 선행연구에 따르면, statin치료 강도가 높을수록 근골격계 이상사례의 위험이 증가할 뿐 아니라, statin 이상사례가 비교적 단기간에 발생하였다.¹⁸⁾ 따라서 statin의 강도가 statin 사용 후 이상사례 발생시점에 영향을 미쳤을 것으로 생각된다.

본 연구는 5년동안 KIDS-KD 자료를 활용하여 statin 강도에 따라 이상사례 현황을 분석하였다. 보고된 이상사례 중 GI system disorders (18.6%)가 가장 빈번하였다. GI system disorders는 일반적으로 약물사용과 관련하여 비특이적으로 발생하는 이상사례이나, 심각한 경우 약물의 중단을 야기할 수 있다.¹⁹⁾ 2013년부터 2014년까지 2년간 대한약사회 지역의 약품안전센터에 보고된 이상사례를 분석하였을 때, GI system disorders가 34.4%로 가장 빈번하였다.²⁰⁾

Liver and biliary system disorders는 두 번째로 빈번하게 보고되었으며(17.0%), 고강도 statin을 사용한 군에서 중·저강도 statin군에 비해 유의하게 높게 나타났다($p = 0.001$). 미국의 선행연구에서 간효소수치 증가는 고강도 statin군에서 2-3%로, 중강도 statin군 <1% 보다 빈번하게 보고되었다.²¹⁾ 간효소수치의 증가는 증상이 없고 약물 사용을 중단하거나 다른 statin으로 바꾸는 경우 회복 가능하다. 용량의존적으로 간효소수치가 증가할 수 있으나, 간효소수치의 증가가 간염이나 간부전에 명확한 증거가 되는 것은 아니다.²²⁾ Statin의 강도 외에 환자의 연령이 많아질수록, 만성질환을 가진 경우, acetaminophen, fibrates, niacin 등 간독성이 있다고 알려져 있는 약제의 병용투여 등은 statin으로 인한 간 관련 이상사례의 위험을 높이는 것으로 알려져 있다. 특히 심각한 간독성은 여성에게 더 빈번한 것으로 보고되었다.²³⁾

고강도 statin군에서 발생한 이상사례는 liver and biliary system disorders (13건, 37.1%), central and peripheral nervous system disorders (7건, 20.0%), GI system disorders (5건, 14.3%), skin and appendages disorders (5건, 14.3%) 순으로 빈번하였다. 이 중 skin and appendages disorders는 statin 사용에 의해 흔하게 발생하는 이상사례는 아니나, 선행연구에 따르면 statin은 severe cutaneous adverse drug reaction과 같은 피부 질환을 일으킬 수 있다.²⁴⁾ Statin 사용시 피부관련 이상사례는 발생 가능성을 간과하기 쉽기 때문에 주의 깊은 모니터링이 필요하다.²⁵⁾

터링이 필요하다.²⁵⁾

중·저강도 statin군에서 발생한 이상사례는 GI system disorders (41건, 19.3%), musculo-skeletal system disorders (32건, 15.1%), liver and biliary system disorders (29건, 13.7%) 순으로 나타났다. 이 중 musculo-skeletal system disorders, 특히 횡문근융해증은 statin에 의해 발생 가능한 심각한 이상사례이다. 근육통과 함께 근육괴사가 일어나고 결과적으로 신부전과 사망에 이를 수 있다. 이 이상사례의 보고율은 일반적으로 10-15%에 이르며, 본 연구의 결과도 이에 부합한다.²⁶⁻²⁷⁾

본 연구의 결과에 따르면 고강도 statin을 사용한 경우 중·저강도 statin군과 비교했을 때 statin 관련 이상사례의 발생이 유의하게 증가한 경우는 liver and biliary system disorders 뿐이었다. 고강도 statin regimen의 안전성에 관련된 선행연구에 따르면, 고강도의 statin을 쓰는 경우 유의하게 증가한 이상사례는 근육 관련 이상사례와 간효소수치의 증가 두 가지였으며 근육관련 이상사례 결과는 본 연구와 일치하지 않았다.²⁸⁾ 2018년 statin으로 인한 근육병증의 위험요인에 관한 메타분석에 따르면, statin의 강도 외에, 환자가 65세 이상이거나 여성인 경우, 동반질환으로 당뇨병, 신장손상, 심혈관질환을 가진 환자, 약물상호작용이 있는 약물을 병용투여한 경우, 그리고 유전적인 요인이 근육병증의 위험을 높이는 것으로 나타났다.²⁹⁾ 추후 statin의 강도 외에도 statin관련 근육병증을 영향을 주는 위험요인을 고려한 연구가 필요할 것이다. 고강도 statin군에서 보고된 피부관련 이상사례에 대해서는 statin의 강도와 관련된 선행연구가 없어 본 연구의 결과와 비교할 수 없었다. Hepatic function abnormal에 관해서는, 간효소수치의 증가가 직접적인 간염 또는 간부전 발생 등 간 기능에 영향을 줄 수 있는지에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

KAERS를 분석한 본 연구는 다음과 같은 한계점을 가진다. 첫 번째로, 자발적 보고라는 자료원의 특성에 따라 이상사례가 과소보고 되었을 수 있고, 실제로 statin에 의해 발생한 이상사례는 본 연구결과보다 빈번할 수 있다.¹⁰⁾ 두 번째로, 본 연구에서 사용한 데이터베이스는 고강도 또는 중·저강도 statin을 복용한 전체 환자 수를 포함하고 있지 않으므로, 통계적 검정만으로 실제 이상사례 발생률의 유의성을 평가하기 어렵다. 실제 약물 용량에 대한 정보가 누락된 경우가 빈번하여 연구에 포함한 수가 크지 않았다. 세 번째로, 본 연구에서는 다른 약물의 영향을 배제하기 위하여 statin 복합제제는 분석에서 제외하였다.

영국에서 2002년부터 2008년까지 약 2백만명의 정보를 바탕으로 statin 이상사례 위험 측정 예상 모델인 QStatin scores를 구축하였다.³⁰⁾ QStatin을 통해 statin에 관한 이상사례 중간 기능장애, 근육병증, 급성 신부전, 백내장의 위험요인들을 고려하여 각각의 발생 위험도를 예측할 수 있다. 나이, 성별, 체질

량지수, 인종, 흡연여부, 동반질환 등을 이용하여 산출하는 방식이나, statin의 강도는 고려하지 않고 있다. 동일 용량에서 statin의 LDL-C 강하효과는 한국인을 포함한 아시아인에서 서양인보다 더 우수하여, 전반적으로 적은 용량으로 LDL-C 목표 수치에 도달 가능한 것으로 보고되었다.³⁰⁾ 용량 의존적인 statin의 이상사례는 statin에 대한 민감도가 높은 환자에서 발생할 위험이 높아질 수 있다. 따라서 추후 국내 빅데이터를 이용하여 statin의 강도를 위험요인으로 포함한 이상사례 예측 모델을 구축할 필요가 있을 것이다.

본 연구는 우리나라 전체에서 보고된 약물감시자료를 분석하여 statin의 이상사례 현황을 분석하였다. 이는 제한적인 환경이 아닌 실제 임상에서 약물의 사용과 이상사례 현황을 반영한 결과라는 점에 의의가 있다. 또한 KIDS-KD 자료를 활용하여 statin 강도에 따른 이상사례를 분석한 첫 연구로서, 이상사례 중 WHO-UMC 기준 '가능함(possible)' 이상으로 평가받은 자료만을 포함하여 비교적 인과관계가 명확한 정보를 제공한다.

미국도 FAERS를 통해 이상사례를 모니터링하고 있으며, 약물에 대한 이상사례 정보를 업데이트하고 심각한 이상사례를 초래할 경우 해당 약물을 시장에서 퇴출하였다.³²⁾ 2017년 국내 사례보고에 따르면, statin을 투약하고 가려움증이 나타난 환자의 원인을 밝히는데 수 개월이 소요되었다.³³⁾ 임상시험을 통해 가려움증에 대한 정보가 알려져 있으나, 빈도가 낮고 객관적인 증상이 부족한 해당 사례의 경우, 원인약물을 빠르게 밝혀내기 어렵다. 이와 같이 자발적 부작용 보고 자료는 시판 후 새로 발견되거나 발생률이 매우 낮은 이상사례에 대한 정보를 제공하는데 효과적이며, 의료관계자가 statin의 특정 이상사례에 관한 실마리 정보를 검색하는데 중요한 역할을 할 수 있을 것이다.

결 론

본 연구는 KIDS-KD 자료를 활용하여 statin을 사용한 환자들의 이상사례를 statin의 강도에 따라 분석하였다. 고강도 statin군에서 liver and biliary system disorders, 특히 hepatic function abnormal이 중·저강도 statin군에 비해 유의하게 빈번하였다.

감사의 말씀

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (No. NRF-2017R1A2B1001913).

참고문헌

- Ramkumar S, Raghunath A, Raghunath S. Statin therapy: review of safety and potential side effects. *Acta Cardiol Sin* 2016;32(6):631-9.
- Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- Thompson PD, Panza G, Zaleski A, *et al.* Statin-associated side effects. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(20):2395-410.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, *et al.* 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25):2889-934.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, *et al.* Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292(11):1307-16.
- Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93(8):914-21.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, *et al.* Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(3):438-45.
- Silva M, Matthews ML, Jarvis C, *et al.* Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007;29(2):253-60.
- Korea Institute of Drug Safety & Risk Management. KIDS-KD manual ver 3.0 [Internet]. Korea Institute of Drug Safety & Risk Management;2016. Available from https://www.drugsafe.or.kr/iwt/ds/ko/bbs/EgovBbs.do?bbsId=BBSMS_TR_00000000291&nttlId=1749&pageIndex=1&searchCnd=&searchWrd=. Accessed July, 23 2018.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013 [Internet]. Oslo:WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology;2012. Available from https://www.whocc.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf. Accessed July 23, 2018.
- World Health Organization. The WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART) 2005 [Internet]. World Health Organization;2017 Available from <https://www.who-umc.org/whodrug/whodrug-portfolio>. Accessed July 23, 2018.
- Statistics Korea. Korean Standard Classification of Diseases and Causes of Death (KCD-6) [Internet]. Daejeon: Statistics Korea; 2011. Available from <http://www.kcdcode.co.kr/browse/main/> Accessed 23 July, 2018.
- The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. World Health Organization (WHO)-Uppsala

- Monitoring Centre. Available from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf. Accessed July 23, 2018.
15. Dweik RA, Yaya S, Stacey D, Kohen D. Spontaneous adverse drug reaction reporting by patients in Canada: a multi-method study-study protocol. *Springerplus* 2016;5:213.
 16. Lee MW, Lee JS, Han OY, *et al.* Study for association between adverse drug reactions and causative drugs in the elderly using data-mining analysis. *Korean J Clin Pharm* 2014;24(1):39-44.
 17. Lee J, Noh Y, Shin S, *et al.* Impact of statins on risk of new onset diabetes mellitus: a population-based cohort study using the Korean National Health Insurance claimsdatabase. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1533-43.
 18. Akimoto H, Negishi A, Oshima S, *et al.* Onset timing of statin-induced musculoskeletal adverse events and concomitant drug-associated shift in onset timing of MAEs. *Pharmacol Res Perspect* 2018;6(6):1-9.
 19. Lexicomp Online, Atorvastatin adverse reactions, Hudson, Ohio: Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc.; 2013; Available from http://www.lexicomonline.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668926#f_adverse-reactions. Accessed July 23, 2018).
 20. Yu YM, Shin WG, Lee JY, *et al.* Patterns of adverse drug reactions in different age groups: analysis of spontaneous reports by community pharmacists. *PLoS One* 2015;10(7):e0132916.
 21. Cohen DE, Anania FA, Chalasani N. An assessment of statin safety by hepatologists. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):77C-81C.
 22. Escobar C, Echarri R, Barrios V. Relative safety profiles of high dose statin regimens. *Vasc health risk manag* 2008;4(3):525-33.
 23. Jose J. Statins and its hepatic effects: Newer data, implications, and changing recommendations. *J Pharm Bioallied Sci* 2016;8(1):23-8.
 24. Dobritoiu AM, Forsea DG. Statins and the skin. *Ther Pharmacol Clin Toxicol* 2011;15:98-104.
 25. Salna MP, Singer HM, Dana AN. Pravastatin-induced eczematous eruption mimicking psoriasis. *Case Rep Dermatol Med* 2017;2017:3418204.
 26. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, *et al.* Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005;19(6):403-14.
 27. Davidson MH, Clark JA, Glass LM, *et al.* Statin safety: an appraisal from the adverse event reporting system. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):32C-43C.
 28. Escobar C, Echarri R, Barrios V. Relative safety profiles of high dose statin regimens. *Vasc health risk manag* 2008;4(3):525-33.
 29. Nguyen KA, Li L, Lu D, *et al.* A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74(9):1099-109.
 30. Collins GS, Altman DG. Predicting the adverse risk of statin treatment: an independent and external validation of Qstatinrisk scores in the UK. *Heart* 2012;98(14):1091-7.
 31. James K. Liao. Safety and Efficacy of Statins in Asians. *Am J Cardiol* 2007;99(3):410-4.
 32. Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002: the importance of reporting suspected reactions. *Arch Intern Med* 2005;165(12):1363-9.
 33. Lee SW, Lee J, Kim NH, *et al.* Pruritus induced by multiple statins: a case report. *JPERM* 2017;9:41-4.