

Social Pharmacy Perspectives

스타틴 복용순응도 예측 요인

- 심혈관 질환의 1차 예방을 위한 Systematic Review -

저자 하동문
약학정보원 학술자문위원 위원장

개요

스타틴은 CVD 위험을 감소시키는 약물로서 특히 1차 예방 인구에서 사망 위험이 더 낮은 경향을 보이므로, 1차 예방에서 스타틴의 복용순응도를 평가하는 것이 중요한 의미를 갖는다. 심혈관 질환의 1차 예방과 관련하여 스타틴 순응도에 영향을 미치는 요인을 평가하기 위해, 1984년 1월에서 2017년 5월 사이에 출판된 논문의 체계적인 문헌고찰로서 총 19개의 연구를 비교하였다. 순응도는 환자가 약을 복용한 일수를 환자가 처방 받은 총 일수로 나눈 비율 (약물소지율; Medication Possession Ratio, MPR))로 정의하였고, $MPR \geq 80\%$ 인 경우를 준수로 간주하였다. 고령자 일수록 스타틴 순응도가 높고, 남성이 여성보다 더 높은 순응도를 보였다. 소득과 교육수준이 높을수록, 비취업자인 경우 스타틴 순응도가 높았다. 당뇨병, 고혈압, 동반 질환, 정신질환이 있는 경우 스타틴 순응도가 높았고, 우울증, 비만 요인, 고용량의 스타틴 복용 등은 스타틴 순응도에 반비례하였다. 인구, 사회, 경제적 요인 등에 따른 스타틴 순응도에 차이가 있었다.

키워드

Statin, adherence, cardiovascular disease, medication possession ratio, discontinuation

연구의 배경

스타틴 [HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme) reductase inhibitors]은

LDL-C (Low Density Lipoprotein Cholesterol) 및 기타 이소프레노이드(isoprenoids) 수치를 감소시켜 죽상동맥경화증 및 심혈관 질환(CVD)의 위험을 감소시키는 약제이다 [1]. 또한, 스타틴은 CVD의 1차 및 2차 예방에 사용되지만, 사망 위험은 1차 예방 인구에서 더 낮으므로 1차 예방에서 스타틴의 이점을 별도로 평가하는 것이 중요하다.

일단 의사가 스타틴을 처방하면 이러한 치료법이 얼마나 효과적일지는 환자의 치료 요법 순응도 (adherence) 와 직접적인 관련이 있다 [2]. 최근 메타 분석에서 CVD의 1차 예방을 위해 65세 이상 환자에 처방된 스타틴에 대해서 복용 1년 후 환자의 47.9% 만이 순응했고, 24%는 치료를 중단했다 [3]. 또한, 1차 및 2차 모집단에서 스타틴 준수와 사망률 사이의 관계를 조사한 44건의 연구에 대한 2013년 메타 분석에 따르면, 1,978,919명의 피험자 중 60%가 스타틴 준수를 유지하는 것으로 나타났다. 이 경우 순응도는 약국청구데이터를 이용하여, 환자가 약을 복용한 일수를 환자가 처방 받은 총 일수로 나눈 비율(약물소지율; Medication Possession Ratio, MPR))로 정의하여 평가하였고, MPR \geq 80% 인 경우를 준수로 간주하였다 [4].

1차 예방 인구에서 스타틴 순응도를 향상시키기 위해서는 스타틴 불순응의 예측인자와 그 이유에 대한 이해가 필요하다. 비순응은 의도적(intentional)일 수도 있고 비의도적(unintentional)일 수도 있다. 의도적인 불순응은 약을 끊거나 중단하기로 한 개인의 결정을 말하며, 의도하지 않은 불순응은 약의 복용에 대해 잊어버리거나, 혹은 복용할 약이 부족한 경우를 의미한다. 또한, 불순응이 발생하는 정도는 환자의 인지적, 정서적, 재정적 자원 및 의료 상황과 깊은 관련이 있다 [5]. CVD 1차 예방을 대상으로 한 질적 연구에서는 의도적인 스타틴 미준수 또는 중단이 환자에 의해 인지된 부작용과 스타틴 스위치(switch)에 대한 의사의 적절한 권유의 부족 때문인 것으로 확인되었다 [6]. 이전의 연구(systematic review)에서는 스타틴에 대한 순응보다는 스타틴 복용 미준수에 초점을 맞추었으며 고비용, 저소득, 동반 질환의 부재, 드문 지질 모니터링, 고함량 투여 등이 스타틴 복용 미준수의 예측 요인이었다 [7-10]. CVD의 1차 예방을 위한 스타틴 복용 준수의 예측 변수를 식별하기 위해 체계적인 문헌고찰 결과를 확인하고자 한다.

스타틴 복용순응도에 영향을 미치는 요인

1984년 1월에서 2017년 5월 사이에 출판된 논문의 체계적인 문헌고찰을 PubMed, PsycINFO,

EMbase 및 CINAHL 데이터베이스에서 수행하였다. 분석에 포함된 연구는 1) 일반 인구, 고콜레스테롤혈증, 고혈압, 당뇨병, 관절염 환자를 포함한 환자군에서, 2) 스타틴이 처방된 연구이며, 3) 순응도는 환자가 처방 기간 동안 스타틴 요법에 순응한 정도로 정의하였다. 분석에서 제외된 연구는 1) 1차 예방에 대한 결과가 별도로 제시되지 않은 경우, 2) 중재 연구(예: 환자 교육)인 경우에 해당했다. 논문은 2명의 연구자가 검토하였으며, 공식적으로 평가된 품질 평가(Quality Assessment) 도구를 사용하여, 예측 변수의 효과를 평가하기 위해 데이터를 양적, 질적으로 종합하였다. 총 19개의 연구가 포함 기준을 충족했으며, 순응자로 분류된 환자의 비율은 17.8~79.2%이었다.

1. 연령 및 성별

연령은 스타틴 준수 여부와 관련이 있으며, 나이가 많을수록 스타틴 순응도가 높을 것으로 예측되었다. 40세에서 65세 사이의 남성 및 여성 코호트에서 조정된 순응도는 나이가 5년 증가할 때마다 순응도가 최대 2배까지 증가한 반면에, 동일한 코호트 연구에서 65~80세의 남성 및 여성 코호트에서 연령이 5년 증가할 때마다 순응할 확률이 최대 60% 감소하였다 [44]. 다른 변수를 조정한 1개 연구와 조정하지 않은 4개 연구에 따르면 남성이 여성보다 순응도가 더 높은 것으로 보고되었다 [10,11,12,13,14].

2. 사회 및 경제적 요인

소득 수준, 교육수준, 직업 상태로 표시되는 낮은 사회경제적 지위는 CVD와 연관성이 있는 것으로 알려져 있다. 분석결과에서 소득이 높을수록 순응도가 높았고, 성별과도 연관성을 보였다. 연령, 소득, 학력, 고혈압 요인 등을 조정한 후 분석한 결과에서 소득이 낮은 5분위의 참가자에 비해 소득이 높은 5분위의 참가자가 순응도가 높았다. 이 효과는 중년 및 퇴직 후 연령의 남성과 여성에서 확인되었으며, 특히 가장 강력한 효과는 중년 남성에서 확인되었다(OR 1.56, 95%CI; 1.54-1.56) [15]. 가장 부유한 5분위수를 참조 범주로 사용한 Aarnio(2016) 연구에서는, 남성의 경우 순응도에 대한 소득의 강한 긍정적 효과가 있었다. 가장 부유한 5분위의 남성과 비교하여, 이어지는 저소득 5분위의 남성은 순응할 가능성이 낮았고 최빈소득 5분위의 남성에서 가장 강한 효과가 관찰되었다(OR 0.74, 95%CI; 0.68-0.79). 이러한 연관성의 강도는 여성 집단에서는 약화되었다. 최빈소득 5분위의 여성에서만 최고 소득 5분위의 여성에 비해 순응도가 낮았다(OR 0.93, 95%CI; 0.86-1.00) [11].

높은 교육수준은 스타틴 순응과 관련이 있고 성별과도 연관성을 보였다. 4개의 연구에서 50% 이상이

남성인 연구에서 교육수준이 높을수록 순응 가능성이 증가(OR 1.07, 95%CI:1.04-1.10)한 반면, 표본의 50% 이상이 여성인 연구에서는 높은 교육 수준의 환자군에서도 스타틴을 고수할 가능성이 낮았다 (OR 0.92, 95%CI: 0.89-0.95) [11,16,17,18].

직장에 있으면 스타틴 복용에 순응할 가능성이 낮았고, 특히 퇴직한 사람은 취업자에 비해 순응도가 11% 더 높았으며, 이는 연령 및 기타 동반 질환 등의 요인을 조정한 후 남녀 모두에게 적용되었다 [11,19,20].

3. 기타 요인에 따른 복용순응도에 미치는 영향

1) 당뇨병: 대규모 연구에서 당뇨병 환자가 스타틴에 순응할 가능성이 높고, 다른 교란 요인을 조정한 결과, 당뇨병이 있거나 항당뇨병 약물을 사용하는 사람들은 비당뇨병 환자에 비해 순응도가 높았다 [11,12,13,14,15,17].

2) 고혈압: 처방된 CV 약물의 추가 단계마다 스타틴 순응 확률이 증가했으며 이 효과는 남성(OR 1.03, 95%CI: 1.0-1.06)과 여성(OR 1.04, 95%CI:1.01-1.08) 모두에서 확인되었다 [11,13,14,19].

3) 동반 질환: 동반 질환이 추가될 때마다 순응도가 증가하였다. 찰슨 동반질환 지수(Charlson Comorbidity index, CCI) 에 있어서, CCI≥1인 참가자는 동반 질환이 없는 참가자보다 순응할 가능성이 더 높았다(OR 1.08 95%CI:1.00-1.16) [8].

4) 우울증: 우울증은 스타틴 순응도와 반비례 관계가 확인되었고, 연령 및 사회경제적 요인을 포함한 다른 공변량을 조정한 후에, 남성(OR 0.85, 95%CI: 0.79-0.93) 및 여성 모두에서(OR 0.91, 95%CI: 0.85-0.95) 순응도가 낮았다 [14,19].

5) 정신 건강: 정신 장애(정신 분열증, 정신병, 양극성 장애 및 조증 장애)가 있는 경우, 다른 동반 질환 조건, 사회경제적, 인구통계학적 및 임상적 요인을 조정한 후 남성과 여성에서 스타틴에 순응할 확률이 대조군에 비해 약 40% 높았다 [11].

6) 비만: 비만이 여성의 순응도를 약 25% 낮추는 것과 관련이 있음을 발견했으며 남성에서도 동일한

크기의 효과가 관찰되었지만, 통계적으로 유의하지 않았다(OR 0.81, 95%CI; 0.64-1.02) [22].

7) 스타틴 유형: 심바스타틴과 비교하여 플루바스타틴과 로수바스타틴에 대해 순응할 가능성이 더 높았고 로바스타틴 및 프라바스타틴에 순응할 가능성이 낮았다 [11,13].

8) 스타틴 용량: 각각의 스타틴에 대한 강도의 컷오프를 설정한 다음, 1일 기준으로 저용량, 중간 용량, 고용량 스타틴 용량으로 분류하였다. 중간 용량의 남성(OR 0.89, 95%CI; 0.84-0.94)과 고용량의 남성은 저용량의 스타틴(OR 0.70, 95%CI, 0.54-0.92) 투여군에 비해 순응도가 낮았고, 고용량 스타틴을 복용하는 여성은 복용량이 적은 여성에 비해 순응할 가능성이 60% 낮았다 [11].

4. 결론

CVD의 1차 예방을 위해 처방된 스타틴 순응도와 관련하여 성별과 연령, 사회경제적 요인, 그리고, 기타 다양한 요인에 의한 차이가 있었다.

약사 Point

- 스타틴은 CVD의 1차 및 2차 예방에 사용되지만, 사망 위험은 1차 예방 인구에서 더 낮다.
- 스타틴 복용 1년 후에, 환자의 47.9% 만이 순응했고, 24%는 치료를 중단할 정도로 순응도가 낮다.
- 나이가 많을수록 스타틴 순응도가 높고, 남성이 여성보다 더 높은 순응도를 보였다.
- 소득과 교육수준이 높을수록, 직장에 근무하는 경우보다 비취업자인 경우 스타틴 순응도가 높았다.
- 스타틴 순응도와 비례하는 요인에는 당뇨병, 고혈압, 동반 질환, 정신 건강이 있었고, 우울증, 비만 요인은 스타틴 순응도에 반비례하였다.
- 심바스타틴에 비해 로수바스타틴 및 플루바스타틴은 순응도가 높았고, 로바스타틴 및 프라바스타틴은 순응도가 낮았으며, 모든 스타틴 유형에서 고용량의 스타틴이 저용량 스타틴에 비해 순응도가 낮았다.

참고문헌

1. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification Clinical guideline [CG181]. National Institute for Health and Care Excellence; 2016.
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppard T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705.
3. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Zomer E, Curtis AJ, Korhonen MJ, Nelson M, et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journals Gerontol Ser A*. 2017; 73(6):813-19.
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2940-8.
5. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res*. 2008;64(1):41-6.
6. McNaughton RJ, Shucksmith J. Reasons for (non)compliance with intervention following identification of "high-risk" status in the NHS Health Check programme. *J Public Health (Bangkok)*. 2015;37(2):218-25.
7. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):574-80.
8. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of Nonadherence to Statins: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1410-21.
9. Xu WH, Han BS, Ma LL, Guo WJ, Zhang XJ, Feng B. Relationship between statin adherence and long-term clinical consequences in patients with cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):9195-202.
10. Deshpande S, Quek RG, Forbes CA, de Kock S, Kleijnen J, Gandra SR, et al. A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):769-78.
11. Aarnio E, Martikainen J, Winn AN, Huupponen R, Vahtera J, Korhonen MJ. Socioeconomic Inequalities in Statin Adherence Under Universal Coverage. Does Sex Matter? *Circ Cardiovasc*

- Qual Outcomes. 2016;9(6):704-13.
12. Batal HA, Krantz MJ, Dale RA, Mehler PS, Steiner JF. Impact of prescription size on statin adherence and cholesterol levels. *BMC Heal Serv Res*. 2007;7:175.
 13. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*. 2010;32(2):300-10.
 14. Rublee DA, C. Shih-Yin; Mardekian Jack; Wu Ning; Rao Preethi; Boulanger Luke. Evaluation of cardiovascular morbidity associated with adherence to atorvastatin therapy. *Am J Ther*. 2012;19(1):24-32.
 15. Slejko JF, Ho M, Anderson HD, Nair KV, Sullivan PW, Campbell JD. Adherence to statins in primary prevention: yearly adherence changes and outcomes. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):51-7.
 16. Wallach-Kildemoes H, Andersen M, Diderichsen F, Lange T. Adherence to preventive statin therapy according to socioeconomic position. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(8):1553-63.
 17. Farsaei S, Sabzghabae AM, Amini M, Zargarzadeh AH. Adherence to statin therapy in patients with type 2 diabetes: An important dilemma. *J Res Med Sci*. 2015;20(2):109-14.
 18. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of Adherence to Statins for Primary Prevention. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007;21(4):311-6.
 19. Aarnio E, Martikainen J, Winn AN, Huupponen R, Vahtera J, Korhonen MJ. Socioeconomic Inequalities in Statin Adherence Under Universal Coverage. Does Sex Matter? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016;9(6):704-13.
 20. Halava H, Westerlund H, Korhonen MJ, Pentti J, Kivimaki M, Kjeldgard L, et al. Influence of Retirement on Adherence to Statins in the Insurance Medicine All-Sweden Total Population Data Base. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130901.
 21. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
 22. Harrison TN, Derosé SF, Cheetham TC, Chiu V, Vansomphone SS, Green K, et al. Primary nonadherence to statin therapy: patients' perceptions. *Am J Manag Care*. 2013;19(4):e133-9.

본 문서의 내용은 집필자의 개인적인 의견으로 (재)약학정보원의 공식적인 견해와는 무관함을 알려드립니다. 본 문서는 학술적인 목적으로 제작되었으며, 문서 내용의 도용·상업적 이용은 원칙적으로 금지하고 있습니다(마케팅 목적 활용 금지, 내용 변경 금지, 출처 표시).
