

Social Pharmacy Perspectives

스타틴 복용순응도 예측 요인(2)

- 의사 선호도와 복용순응도: statin계 약물을 중심으로 -

저자 하동문
약학정보원 학술자문위원 위원장

개요

심혈관질환(CVD)은 류마티스 관절염(RA) 환자의 주요 사망 원인이다. 스타틴 요법의 잠재적 이점을 고려하면 복용순응도 향상이 CVD가 있는 RA 환자에서 중요한 치료 전략이 될 수 있다. 의사의 선호도(physician preference)를 포함한 의사 관련 요인은 스타틴 사용의 순응도에서 중요한 요인이다. 1997년부터 2014년까지 캐나다의 대규모 인구 기반 코호트 16,000명을 대상으로, 특정 약물에 대한 의사의 선호도가 환자의 복용순응도에 미치는 영향을 분석하였다. RA 환자에게 처방된 스타틴 치료에 대한 의사의 선호도가 높을수록, 약물보장일수(PDC) 수준이 높았고, 환자가 스타틴 치료에 순응할 확률이 41% 더 높았다. 의사 선호도에 따른 환자 순응도에 대한 개선 효과는 질환이 없는 일반 대조군과 비교하여 심혈관 위험이 더 높은 질환인 RA 환자에서 더 크게 작용하였다.

키워드

Statin, Rheumatoid arthritis, Adherence, Persistence, Cardiovascular disease, Physician preference

연구의 배경

심혈관 질환(Cardiovascular disease, CVD)은 류마티스 관절염(rheumatoid arthritis, RA) 환자의 주요 사망 원인으로 사망의 거의 40%를 차지한다[1, 2]. 스타틴(statin, 3-hydroxymethyl-3-

methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors)은 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추고 RA 환자의 CVD 위험을 낮추고[3, 4], RA의 예방에 있어서, 염증/면역 조절 효과 (anti-inflammatory/immunomodulatory effects)를 갖는다 [5]. 즉, 스타틴 요법을 중단하면 심혈관 질환이 있는 RA 환자의 사망 위험이 증가한다[6].

이러한 스타틴 요법의 잠재적 이점에도 불구하고 약물의 순응도[adherence]와 지속성[persistence]은 여전히 낮다[7]. 이전의 한 연구에서 스타틴 처방 환자의 절반 이상이 치료 시작 1년 이내에 복용을 중단했으며, 중단기간도 훨씬 더 오랜 기간 지속되었다[8]. 따라서 스타틴 요법에 대한 복약순응도를 향상시키는 것이 CVD가 있는 RA 환자에서 가장 중요한 치료 전략이 될 수 있을 것이다. 일반적으로 약물 치료에 대한 불순응의 원인은 환자, 의사, 보건의료체계로 구분되어 연구되고 있다[9]. 이 중에서 의사의 선호도 (physician preference)를 포함한 의사 관련 요인이 스타틴 사용의 순응도에서 가장 중요하다. 의사가 스타틴 치료에 대한 불순응(non-adherence)과 중단(discontinuation), 그리고 약물의 처방 단계에서도 결정적으로 관여하고 있기 때문이다[10, 11]. 이와 관련하여 의사선호도는 여러 대체제 중 의사가 선호하는 약물과 특정 의사에게 치료를 받는 환자에서 치료를 중단할 수 있는 기준선 위험도를 나타내는 의사별 중단 위험도를 의미한다[12].

복약순응도에 영향을 미치는 의사 선호도(Physician preference)

환자의 순응 행동에 대한 주요 영향 요인은 환자를 돌보면서 궁극적으로는 치료 방법을 선택하는 의사이다. 실제로, 글로벌 제약회사는 종종 의사의 약물에 대한 선호도를 이해하고 의사에게 자세히 설명하는데 수십억 달러를 투자하여 마케팅 회사를 고용하기도 한다. 미국 제약 산업은 2011년에만 디테일링 (detailing)에 65억 달러를 지출했으며 이는 전체 판촉 예산의 60% 이상을 차지한다[13]. 의사는 처방 결정을 내리지만 순응 결정은 환자가 내리기 때문에 의사는 환자를 위한 불완전한 대리인이다[14].

의학, 경제학, 심리학, 마케팅 분야의 학자들은 환자 순응도를 결정짓는 요인 중에서 의사가 환자의 순응도를 높이는 데 필수적인 것으로 확인한 바 있다. Sabaté(2003)는 다양한 문헌에 대한 포괄적인 검토를 수행하고 의사를 장기 준수를 위한 핵심 행동 요인으로 분류하였고, 환자의 의사 결정 과정을 설명하기 위해 다양한 심리적 과정 프레임워크가 개발하였다[15].

비대칭적인 정보구조와 더불어 처방권이 의사에게 있기 때문에, 의사의 처방행태에 영향을 미칠 수 있는 의약품 광고[16]와 개별 의사의 특성도 처방 과정에서 환자에게 큰 영향을 미칠 수 있다. 예를 들어, 의사의 진료과목, 재직기간 및 처방경험 등과 같은 특성은 환자 생존에 직접적인 영향을 미치고[17], 의사의 전문성과 태도는 환자의 순응도에 경험적으로 영향을 미칠 수 있다[18, 19].

물론, 복약순응도는 의사의 선호도와 같은 의사 관련 요인 외에도 환자의 사회경제적 수준에 따라서도 달라질 수 있다. 이전의 연구에서는 사회경제적 지위가 높을수록 복약순응도에 긍정적인 영향을 미치는 것으로 나타났으며[20], 의사 특성을 제어한 후 환자의 사회경제적 수준 특성이 순응도에 미치는 영향을 정량화하였다.

시간에 따라 변하는 의사의 선호도가 환자의 순응도에 미치는 영향 - 캐나다

1997년부터 2014년까지 캐나다의 대규모 인구 기반 코호트 16,000명(실험군: RA가 있는 환자 8,000명, 실험군: RA가 없는 환자 8,000명 매칭)을 대상으로, 특정 약물에 대한 의사의 선호도가 환자의 복약순응도에 미치는 영향을 분석하였다.

■ 복약순응도 측정 도구

- 약물 보장 일수(Proportion of Days Covered PDC), 약물 준수의 기준 PDC 0.8 이상
- 약물보장일수는 중재(mediation on-hand)가 있는 일수를 처방된 일수로 나눈 값(예: 처방된 90일분의 약 중에서 80일분의 약을 복용한 경우의 PDC: 80/90)
- 각 환자에 대한 추적 조사는 첫 번째 스타틴 처방에서 시작하여 5년 간격으로(연구 기간 종료 (2014년 12월)), 90일 단위기간 동안 추적 관찰함

■ 의사 선호도(Physician preference) 측정

- 특정 스타틴(예: 아토르바스타틴)에 대한 의사 선호도를 50%를 기준으로 선호도가 높음/낮음으로 이분화하여, 각각의 의사 선호도(높음/낮음)에 따른 약물 보장 일수(PDC)의 Odds Ratio를 구하여 의사 선호도에 따른 약물 복약순응도의 변화를 측정함

1. 연구샘플 환자의 특징

평균 연령이 64.7세인 RA(남성 41.6%)가 있는 스타틴 사용자 8000명을 식별하였으며, 평균적으로 이러한 스타틴 사용자는 RA 진단 후 0.6년 후에 스타틴 치료를 시작하였다. 주요 심혈관 관련 질환은 고혈압(47.7%), 협심증(18.6%), 심근경색(10.0%), 울혈성 심부전(6.1%), 뇌혈관(7.1%), 말초혈관(1.6%), 당뇨병 26.1% 등이었다. 병용 약물로서 항고혈압제(68.5%), 진통제(34.0% opioids, 35.6% other opioids), NSAID(41.1%), 스테로이드(15.9%), DMARD(14.7% DMARD 및 0.9% 생물학적 DMARD 14.4%) 이었다. 스타틴 치료의 대부분은 일반의(78.3%)가 시작했고 내과(6.7%), 심혈관 관련 전문(6.6%), 기타 전문(8.0%), 류마티스(0.4%)가 그 뒤를 이었다. 처방 의사는 평균 6.4년의 스타틴 처방 경험이 있었으며 스타틴 치료를 시작하기 전에 환자를 7.4번의 진료하였다.

대조군 코호트와 비교하여 RA 코호트는 모든 외래 방문 및 입원 횟수가 유의하게 더 많았고 Charlson 동반이환 지수가 더 높았고 당뇨병을 제외한 모든 동반 이환의 유병률이 더 높았으며 제2형 당뇨병 약물 및 피임약을 제외한 다른 약물 사용률이 더 높았다.

2. 의사 선호도가 복약순응도에 미치는 영향

RA 환자에게 처방된 스타틴 치료에 대한 의사의 선호도가 높을수록, PDC 수준[의사 선호도 Low 그룹 (<50%): 0.56, 의사 선호도 High 그룹 (>50%): 0.74]이 높았고, 환자가 스타틴 치료에 순응할 확률이 41% 더 높았다[Adjusted Odds Ratio 1.41, (1.33 ~1.49), p-value <0.05]]. 반면에, RA 환자 대비, 매칭된 일반 대조군은 PDC 수준[의사 선호도 Low 그룹(<50%): 0.59, 의사 선호도 High 그룹 (>50%): 0.60]이 낮았고, 의사의 선호도에 대한 환자의 스타틴 치료 순응도 또한 7% [Adjusted Odds Ratio 1.07, (1.02 ~1.14), p-value <0.05]로서 더 적은 영향을 미쳤다.

표 1. Mean Proportion of Days Covered (PDC) and Adjusted Odds Ratios

Preference	Method	level	PDC, Mean (SD)	OR (95% CI)	P
RA Patient	Adjusted	Low	0.56(0.44)	1	
		High	0.74(0.36)	1.41(1.33, 1.49)	<0.05
General Population	Adjusted	Low	0.59 (0.43)	1	
		High	0.60 (0.42)	1.07 (1.02, 1.14)	<0.05

3. 주요 공변량이 복약순응도에 미치는 영향

아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 플루바스타틴이 RA 환자에서 높은 복약순응도를 보였다. 이는 특정 스타틴에 대한 환자의 순응도를 결정하는 주요 요인이 특정 스타틴에 대한 의사의 선호도에 영향을 미칠 수 있는 효능과 부작용 프로파일일 것으로 사료된다. 처방된 스타틴이 제네릭일 때 PDC 순응도가 조정된 OR(AOR)=2로 개선되었다. 즉, 다른 공변량을 통제하면 환자가 제네릭 스타틴을 처방받았을 때 환자 순응도가 1배 증가했음을 의미한다.

또한, 환자의 스타틴 순응도는 의사의 전문 분야에 따라 차이가 있었다. 일반의와 류마티스 전문의는 환자 순응도가 가장 높은 상위 2개 전문 분야에 속하며 심혈관 전문의와 내과가 그 뒤를 이었다. 또한, 의사가 스타틴을 처방한 기간은 환자의 순응도와 양의 상관관계가 있는 반면 환자가 의사를 방문하는 진료 횟수는 음의 상관관계를 보였다.

환자가 고령, 고소득일수록, 찰슨지수(Charlson index) 측정 시 더 많은 동반 질환이 있을수록, 심근 경색증의 동시 발생 이벤트가 있을 경우 더 나은 순응도를 보였다. 반면, 치매의 발생은 순응도를 거의 30%까지 감소시켰다. 환자의 기억에 해로운 영향을 미칠 가능성이 있는 질환의 동반이환, 만성 폐질환, 소화성 궤양 질환 및 암 등 순응도를 감소시키는 다른 동반 질환도 순응 행동에 대한 감소 효과가 있었다. 이 밖에도, 항고혈압제, 항간질제, 당뇨병 약물, 항우울제 및 항응고제가 스타틴 순응도를 높이는 것과 관련이 있었고, 이는 이러한 약물을 함께 복용하기 때문일 것이다.

4. 결론

의사 선호도에 따른 환자 순응도에 대한 개선 효과는 질환이 없는 일반 대조군과 비교하여 심혈관 위험이 더 높은 질환인 류마티스 관절염 환자에서 더 강력하였다.

약사 Point

- 환자의 순응 행동에 대한 주요 영향 요인은 환자를 돌보고 궁극적인 치료 선택을 하는 의사이며, 환자의 순응도를 높이는 데 필수적이다.
- RA 환자에게 처방된 스타틴 치료에 대한 의사의 선호도가 높을수록, 약물보장일수(PDC) 수준이 높았고, 환자가 스타틴 치료에 순응할 확률이 41% 더 높았다.
- 아토르바스타틴, 로수바스타틴 및 플루바스타틴이 RA 환자에서 높은 복약순응도를 보였고, 이는 의사의 선호도에 영향을 미칠 수 있는 효능 및 부작용 프로파일에 기인한다.
- 다른 공변량을 통제하면 환자가 제네릭 스타틴을 처방받았을 때 환자 순응도가 1배 증가하였다.
- 일반의와 류마티스 전문의에 대해 환자 순응도가 가장 높았고, 심혈관 전문의와 내과가 그 뒤를 이었다.
- 의사가 스타틴을 처방한 기간은 환자의 순응도와 양의 상관관계가 있는 반면 진료 횟수는 음의 상관관계를 보였다.

참고문헌

1. Saurabh S Dhawan and Arshed A Quyyumi. Rheumatoid arthritis and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2008 Apr;10(2):128-33. doi: 10.1007/s11883-008-0019-x.
2. Jae-Yong Kim, Eun-Young Lee, Jin Kyun Park, Yeong Wook Song, Jae-Ryong Kim, and Kyung-Hyun Cho. Patients with Rheumatoid Arthritis Show Altered Lipoprotein Profiles with Dysfunctional High-Density Lipoproteins that Can Exacerbate Inflammatory and Atherogenic Process. *PLoS One*. 2016; 11(10): e0164564.
3. Stergios Soulaïdopoulos, Elena Nikiphorou, Theodoros Dimitroulas, and George D Kitas. The Role of Statins in Disease Modification and Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis. 2018 Feb 8;5:24. doi: 10.3389/fmed.2018.00024.
4. Kathrin Danninger, Uta C Hoppe, and Herwig Pieringer. Do statins reduce the cardiovascular risk in patients with rheumatoid arthritis?. *Int J Rheum Dis* 2014 Jul;17(6):606-11. doi: 10.1111/1756-185X.12415
5. Koray Tascilar, Sophie Dell'Aniello, Marie Hudson, and Samy Suissa. Statins and Risk of Rheumatoid Arthritis: A Nested Case-Control Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Nov;

- 68(11):2603–2611. doi: 10.1002/art.39774.
6. Mary A. De Vera, Hyon Choi, Michal Abrahamowicz, Jacek Kopec, and Diane Lacaille. Impact of statin discontinuation on mortality in patients with rheumatoid arthritis: A population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Jun;64(6):809–16. doi: 10.1002/acr.21643.
 7. Lisandro D. Colantonio, Robert S. Rosenson, Luqin Deng et al. Adherence to Statin Therapy Among US Adults Between 2007 and 2014. *Journal of the American Heart Association*. 8(1). DOI: 10.1161/JAHA.118.010376.
 8. Patricia Maningat, Bruce R Gordon, and Jan L Breslow. How Do We Improve Patient Compliance and Adherence to Long-Term Statin Therapy?. *Curr Atheroscler Rep*. 2013 Jan;15(1):291. doi: 10.1007/s11883-012-0291-7.
 9. Peter Lansberg, Andre Lee, Zhen-Vin Lee, Kannan Subramaniam, and Sajita Setia. Nonadherence to statins: individualized intervention strategies outside the pill box. *Vasc Health Risk Manag*. 2018; 14: 91 - 102. doi: 10.2147/VHRM.S158641.
 10. J Richard Ofori-Asenso, Jenni Iloäki, Mark Tacey and et al. Predictors of first-year nonadherence and discontinuation of statins among older adults: a retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;85(1):227–235. doi: 10.1111/bcp.13797.
 11. Karen Krüger, Niklas Leppkes, Sabine Gehrke-Beck, and et al. Improving long-term adherence to statin therapy: a qualitative study of GPs’ experiences in primary care. *British Journal of General Practice* 2018; 68 (671): e401–e407. Doi.org/10.3399/bjgp18X696173.
 12. Anat Fisher, Ken Bassett, James M Wright, M Alan Brookhart, Hugh J Freeman, and Colin R Dormuth. Prescriber preference for a particular tumour necrosis factor antagonist drug and treatment discontinuation: population-based cohort. *BMJ Open*. 2014 Sep 30;4(9):e005532. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005532.
 13. Liu, Qiang, Sachin Gupta, Sriram Venkataraman, and Hongju Liu (2016), “An empirical model of drug detailing: Dynamic competition and policy implications,” *Management Science*, 62 (8), 2321 - 40.
 14. Ellickson, Paul, Scott Stern, and Manuel Trajtenberg (2001), “Patient Welfare and Patient Compliance—An Empirical Framework for Measuring the Benefits from Pharmaceutical Innovation,” in *Medical Care Output and Productivity*, University of Chicago Press, 539 - 64.
 15. Sabaté, Eduardo (2003), *Adherence to long-term therapies: evidence for action*, World Health Organization.

16. Venkataraman, Sriram and Stefan Stremersch (2007), “The debate on influencing doctors’ decisions: are drug characteristics the missing link?,” *Management Science*, 53 (11), 1688 - 1701.
17. Doyle Joseph J, Jr. (2020), “Physician Characteristics and Patient Survival: Evidence from Physician Availability,” NBER Working Paper Series No. 27458, [available at <http://www.nber.org/papers/w27458>].
18. Camacho, Nuno, Martijn De Jong, and Stefan Stremersch (2014), “The effect of customer empowerment on adherence to expert advice,” *International Journal of Research in Marketing*, 31 (3), 293 - 308.
19. Dellande, Stephanie, Mary C Gilly, and John L Graham (2004), “Gaining compliance and losing weight: The role of the service provider in health care services,” *Journal of marketing*, 68 (3), 78 - 91.
20. Madden, Jeanne M, Amy J Graves, Fang Zhang, Alyce S Adams, Becky A Briesacher, Dennis Ross-Degnan, Jerry H Gurwitz, Marsha Pierre-Jacques, Dana Gelb Safran, Gerald S Adler, and others (2008), “Cost-related medication nonadherence and spending on basic needs following implementation of Medicare Part D,” *JAMA*, 299 (16), 1922 - 28.