

Cost-effectiveness of the Use of Statins in the Korean Population

Ki-Hoon Han, Hyo-Jin Kim, Jae Joong Kim

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

한국인 이상지질혈증의 조절을 위하여 투여되는 스타틴 간의 비용-효과 분석

한기훈, 김효진, 김재중

울산대학교 의과대학 서울아산병원 심장내과

Objective: Statins reduce risk of cardiovascular disease through lowering of LDL-C (Low Density Lipoprotein cholesterol). We analyzed cost-effectiveness of statins in the reduction of serum LDL-C level among Korean population at high cardiovascular risk.

Methods: Rosuvastatin (5, 10, and 20 mg), atorvastatin (10, 20, 40, and 80 mg) and simvastatin (20, 40, and 80 mg) were included for the analysis, because those statins and doses were mostly prescribed in Korea. We determined effectiveness as % reduction of LDL cholesterol (LDL-C) levels per mg dose and % population reached to the ideal LDL-C level (< 100 mg/dL), which is the target goal of LDL-C level for the high cardiovascular risk group as recommended by NCEP-ATP III guideline. The annual cost, which included overall cost for the drug price and management during follow up, was calculated. Average cost-effectiveness ratio (ACER) was calculated and used as the parameter representing cost-effectiveness of each statins.

Results: The lowest dose of each statins showed that achieving LDL-C target level was not high even in subjects showing relatively low basal LDL-C levels (<160 mg/dL). Also in case basal LDL-C level was over 160 mg/dL, the majority of statins were not sufficient to control LDL-C levels except atorvastatin 80 mg. In case of basal LDL-C level was lower than 160 mg/dL, atorvastatin 20 mg was the most cost-effective statin for LDL-C reduction regardless of considering basal LDL-C level. Simvastatin 40 mg was also cost-effective if basal LDL-C levels were between 100-129 mg/dL.

Conclusions: For the reduction of LDL-C level in high risk subjects showing moderately elevated basal LDL-C level, atorvastatin 20 mg is the most cost-effective statin treatment strategy and then simvastatin 40 mg or rosuvastatin 10 mg was the second best option.

Key Words: Statins, LDL cholesterol, Cost-effectiveness, Average cost-effectiveness ratio (ACER), Korea

서론

한국의 허혈성 심장질환 및 허혈성 뇌졸중의 유병률과 이로 인한 사망률이 급격하게 증가하고 있다. 이상지질혈증은 흡연,

고혈압, 당뇨병, 비만과 더불어 심혈관질환의 주요 위험인자이며 혈중 지질농도의 개선을 통해 심혈관 질환을 예방할 수 있다는 것이 스타틴을 중심으로 한 투여 연구들에서 밝혀지면서 심혈관 질환의 예방을 위한 이상지질혈증의 치료지침들이 발표되었다.

Received: November 26, 2012

Revised: November 30, 2012

Accepted: December 3, 2012

Corresponding Author: Ki-Hoon Han, Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Tel: +82-2-3010-3150, Fax: +82-2-486-5918, E-mail: steadyhan@amc.seoul.kr

한국의 이상지질혈증 치료지침 역시 소위 NCEP-ATP (National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel) 지침을 상당 반영하여 수립되었다. 2001년 공표된 NCEP-ATP III 치료지침 및 2004년 개정판에서는 높은 LDL-C (Low Density Lipoprotein-Cholesterol) 수치를 관상동맥 심혈관 질환의 주요한 원인으로 여기어, LDL-C의 개선을 이상지질혈증 치료의 일차적인 목표로 설정하고 있으며 이는 아직도 준용되고 있다.^{1,2}

과거의 임상시험 결과들은 특히 심혈관질환력을 가지고 있는 고위험군에게 LDL-C의 수치를 더욱 낮추어야 하며 이를 위하여 상대적인 고용량의 스타틴 치료가 저용량에 비해 심혈관 질환 재발의 방지에 더욱 효과적임을 보이는 것으로 일관된 언급을 하고 있다.^{3,4} 또한 당뇨가 있거나, 고혈압이 있으면서 위험인자의 중첩을 보이는 고위험군에서 역시 LDL-C의 수치를 어떠한 역치 이하로 낮추는 것이 더욱 효과적일 수 있음이 제시되고 있다.^{5,6}

따라서 스타틴의 일차적 투여용량을 결정할 때에는 복용자의 임상상태에 따라 투여 후의 LDL-C 수치를 이상적으로 유지하기 위한 최대효과를 보이는 최소역가(minimal-effective dose)를 선택하여야 함과 동시에 총 비용측면에서도 최고의 비용-효과성을 보이는 방향으로 선택하여야 하며 이를 바탕으로 한 최적의 약물치료를 유지하여야 할 것이다.

본 연구의 목적은 현재 상황에서 어떠한 용량의 스타틴이 비용 대비 최적의 효과를 지니고 있을지를 국내의 이상지질혈증 치료에 있어 실제적으로 사용되고 있는 스타틴 치료제들을 중심으로 분석함으로써 스타틴의 종류/역가에 따른 비용-효과성을 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 비용-효과 모형

본 연구는 경제성평가 방법 중 비용-효과 분석을 이용하여 이상지질혈증 약물치료대안의 비용-효과성을 평가하였으며, 치료대안은 아토르바스타틴 10, 20, 40, 80 mg (Atorvastatin; A10, A20, A40, A80), 로수바스타틴 5, 10, 20 mg (Rosuvastatin; R5, R10, R20), 심바스타틴 20, 40, 80 mg (Simvastatin; S20, S40, S80)을 포함하여 분석하는 것으로 설정하였다. 본 연구에서의 효과의 정의는 LDL-C 수치가 기저치로부터 투약 후 감소되는 율(%)과 LDL-C 치료목표수치에 달성하는 복용자의 분율(%)로 하였다.

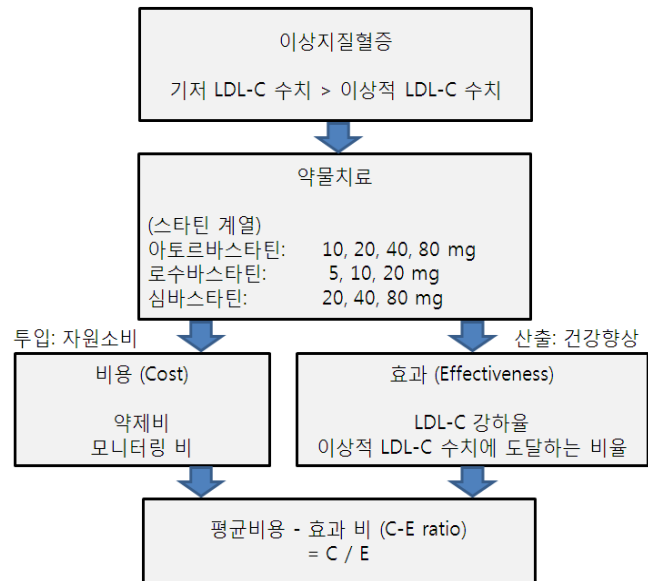


Fig. 1. Model of analyzing cost-effectiveness of statin medication.

NCEP-ATP III 치료지침 및 2004년 개정판에서는 스타틴의 투여를 통하여 심혈관질환을 예방하는 가장 중요한 환자군으로서 소위 향후 10년내 심혈관질환의 발생위험도가 20%를 초과하는 고위험군을 설정하였으며 이들에 대한 이상적인 LDL-C 수치를 100 mg/dL 미만으로 강력히 권고하고 있다. 따라서 본 연구역시 고위험군에서의 이상적인 LDL-C수치로서 100 mg/dL 미만을 상정하여 분석하였다.

비용의 정의는 이상지질혈증 치료에 있어서 1년간 소요되는 의료비용으로 고려하였다. 이들의 분석을 통하여, 각 치료대안의 용량 별 평균 비용-효과 비(Average Cost-Effectiveness Ratio, ACER)를 산출하여 비교하였다.⁷ ACER는 LDL-C 수치가 기저치로부터 투약 후 변화 한 단위(본 연구에서는 %)당 소요되는 비용과 심혈관질환 발생의 고위험군에서의 LDL-C 목표수치인 100 mg/dL 미만에 달성하는 복용자 분율(본 연구에서는 %)당 소요되는 비용 두 가지로 정의하였다. 이상지질혈증 치료제들의 비용-효과 분석에 관한 기본 모형은 Fig. 1에 요약되었다.

2. 자료원

본 연구에서는 앞서 언급한 스타틴 계열들의 효과값을 얻기 위해 최근의 스타틴 계열들의 메타분석 결과를 이용하였다.⁸ 비용 추정에 포함된 항목들은 약제비용과 모니터링 비용이며, 모니터링

Table 1. Annual monitoring cost of monitoring statin medication

Variable	Annual cost (₩)
Hospital visit	77,925
General laboratory test glucose, uric acid, electrolytes, bilirubin, protein, albumin, BUN, creatinine	98,363
Lipid battery total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol	122,450
Liver enzymes AST and ALT	23,985
Muscle enzyme CPK	28,824
Annual total monitoring cost	351,547

ALT: Alanine transaminase, AST: Aspartate transaminase, BUN: Blood urea nitrogen, CPK: Creatine phosphokinase

비용에는 의사방문비용과 검사비용(일반검사; glucose, uric acid, electrolytes, bilirubin, protein, albumin, BUN, creatinine 검사, 지질검사; total cholesterol, triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol 검사, 간기능검사; AST and ALT 검사, 근효소검사; CPK)을 포함시켰다. 스타틴 계열 약물간의 부작용 발생 및 부작용의 치료비용은 그 차이가 크지 않다는 가정 하에 본 연구의 분석에서는 부작용의 발생 및 비용을 고려하지 않았다.

약제비용은 2012년 11월 1일 기준으로 건강보험 약가를 이용하였으며 각 성분의 스타틴이 1일 1회 투여되며 각 용량이 1정의 오리지널 제형에 포함되는 것을 전제로 하였으며, 이러한 복용법이 1년간 동일하게 약제 투여 용량의 조절 없이 유지된다고 가정하였다. 모니터링 과정은 현재 치료관행적으로 이루어지는 항목들로 설정하였고 건강보험 요양급여비용 자료를 이용하여 산출하였다. 모니터링 과정은 투여되는 스타틴 계열 약물의 종류나 용량에 관계없이 동일하고 복용자들의 병원 방문은 2개월 간격으로 이루어지며(즉, 1년에 6회 방문) 방문마다 모든 모니터링 검사를 받는다고 가정하였다. 이상지질혈증 치료를 위해 약물치료를 받는다는 것은 이미 상당기간 전 이상지질혈증의 진단이 이루어진 상태이므로 초진료는 고려하지 않았고 모니터링 과정은 종합병원에서 이루어지는 것으로 가정하였다.

3. 분석기간

본 연구는 이상지질혈증의 약물치료 시작 후 1년 동안의 평균 비용-효과 비를 분석하였다.

결 과

1. 비용

스타틴의 투여 이후 용량조절 없이 이상지질혈증을 모니터링하기 위한 1년간 추적 관찰시의 비용 산정치는 Table 1과 같다. 스타틴의 상대적인 고용량에서 AST 및 ALT 수치의 상승으로 대변되는 간독성과 CPK 수치의 상승으로 대변되는 근육병증 등의 위험도가 증가한다고 알려져 있다. 그러나 이러한 이상반응들은 대부분 그 정도가 경미하며 심각한 이상반응의 빈도 또는 당뇨병 발생의 위험도 등은 매우 드물어⁹⁻¹² 총 기회비용의 상승은 미미한 것으로 산정되었으므로, 스타틴의 부작용 발생을 관리하기 위한 별도 비용으로서 본 연구에는 반영하지 않았다.

각 스타틴의 용량 별 현재 약제비는 Table 2에 제시된 바와 같으며, 1일 약가는 최소 626원(로수바스타틴 5 mg; R5)에서 1,591원(아토르바스타틴 80 mg; A80)의 범위로 분포되어 있다. 본 분석에서는 이상지질혈증 치료를 위해 1년 동안 정기적으로 동일하게 모니터링을 실시하였다고 가정하였고, 이들의 총 비용을 1년 간 351,547원으로 동일하게 적용했을 때 LDL-C 수치를 강하하기 위한 스타틴 복용자의 1년 간의 총 의료비용은 약제비용과 모니터링 비용을 합한 값으로서 연 최소 580,037원(R5)부터 최대 932,262원(A80)의 범위를 갖는다.

2. 효과

스타틴의 종류 및 용량에 따른 LDL-C 수치의 강하율(%)은 LDL-C 기저수치의 고저와 상관없이 일정한 것으로 알려져 있으며^{13,14} Table 2에 정리하였다.

한편 NCEP-ATP III 지침에 따른 고위험군의 LDL-C 수치의 조절은 100 mg/dL 미만으로 유지하도록 권고되고 있다.^{1,2} LDL-C 수치가 100 mg/dL 미만으로 가장 이상적인 수치에 도달하는 복용자의 분율은 전적으로 스타틴의 종류 및 용량뿐 아니라 복용 전 LDL-C 기저수치의 절대값의 영향을 받는다. 따라서 본 연구는 LDL-C 기저수치를 130 mg/dL 미만, 130-160 mg/dL, 160 mg/dL 초과였던 그룹으로 나누어 스타틴의 종류 및 용량

Table 2. Cost-effectiveness ratio of each statins

Statin		Annual Cost (₩)			Achieving LDL-C Goal < 100 mg/dL (%)			ACER by LDL-C goal achievement (₩/%)			LDL-C Least Squares Mean (SE) % Change from Baseline		ACER by LDL-C reduction (₩/%)
Daily dose	Daily cost (₩)	Drug	Monitoring	Total	Baseline LDL-C (mg/dL)			Baseline LDL-C (mg/dL)			Mean (%)	S.D. (%)	
					<130	130-160	≥160	<130	130-160	≥160			
A10	663	241,995	351,547	593,542	71.4	62.1	28.7	8,313	9,558	20,681	35.5	0.6	16,719
A20	712	259,880	351,547	611,427	91.2	83.8	45.0	6,704	7,296	13,587	41.4	0.5	14,769
A40	1,391	507,715	351,547	859,262	97.4	91.1	56.6	8,822	9,432	15,181	46.2	0.5	18,599
A80	1,591	580,715	351,547	932,262	94.2	86.4	71.4	9,897	10,790	13,057	50.2	0.4	18,571
R5	626	228,490	351,547	580,037	n/a	66.7	38.0	n/a	8,696	15,264	38.8	0.9	14,949
R10	995	363,175	351,547	714,722	82.0	75.9	56.8	8,716	9,417	11,890	44.1	0.6	15,493
R20	1,138	415,370	351,547	766,917	94.6	90.1	64.5	8,107	8,512	11,890	49.5	0.5	15,493
S20	670	244,550	351,547	596,097	51.0	57.3	24.0	11,688	10,403	24,837	33.0	0.6	18,064
S40	712	259,880	351,547	611,427	87.5	76.7	34.2	6,988	7,972	17,878	38.9	0.9	15,718
S80	1,279	466,835	351,547	818,382	n/a	n/a	38.5	n/a	n/a	21,257	45.0	1.0	18,186

A: Atorvastatin, R: Rosuvastatin, S: Simvastatin, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, ACER: average cost-effectiveness ratio

별로 치료 목표(LDL-C 100 mg/dL 미만)에 도달하는 복용자의 비율(%)을 고찰하여 Table 2에 정리하였다.

Table 2에서 알 수 있듯이, 아토르바스타틴 10 mg, 로수바스타틴 5 mg, 심바스타틴 20 mg의 1일 복용량으로는 LDL-C의 목표치 도달률이 LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 이하로 높지 않은 복용자에게서도 70% 미만으로 낮게 나타난다(A10: 62-71%, R5: 67%, S20: 51-57%). 한편 LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 초과로 매우 높은 경우 대부분의 약제/용량이 LDL-C의 목표치인 100 mg/dL 미만으로 도달하기에는 미흡한 것으로 나타나며, 아토르바스타틴 80 mg만이 LDL-C의 목표치 도달률 70%를 상회한다.

3. 비용-효과

효과단위당 비용 즉, 평균 비용-효과 값(ACER)이란 본 연구에서 LDL-C의 목표수치(100 mg/dL 미만)에 도달하는 복용자 1% 증가 당 발생하는 비용 또는 LDL-C 수치가 기저치로부터 1% 하강하는 데 발생하는 비용으로 정의하였다. 따라서 ACER 값이 작을수록 LDL-C의 조절에 비용을 반영한 상황에서 더욱 효율적인 약물임을 뜻한다. Table 2에 제시하였듯이 LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 초과로 높은 경우 ACER 값이 급격한 상승을 보인다. 반면 LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 이하인 경우 ACER

값의 상호간의 차이는 벌어지지 않으나, 아토르바스타틴 20 mg, 심바스타틴 40 mg의 1일 복용의 경우가 가장 적은 값을 나타낸다. 이러한 경향은 도시한 Fig. 2 (A-C)에서도 명확히 나타난다. 또한 로수바스타틴의 경우 용량과 관계없이 ACER 값이 일정한 경향을 보이는 반면 아토르바스타틴, 심바스타틴은 용량간 편차가 존재하여 각각 20 mg, 40 mg에서 최소값을 나타낸다.

실제 임상에서 환자를 치료하기 위하여 약물을 선택하고자 할 때에는 비용-효과 비(ACER)만으로는 가장 합리적인 대안을 선택하는 데 있어 유용하지 못할 수 있다. 비용-효과 비가 낮아 비용-효과적이라 판단되는 약물 중 낮은 비용에 낮은 효과를 가지는 것과 높은 비용에 높은 효과를 가지는 것 두 가지의 경우가 있기 때문이다. 그러므로 실제 임상에서는 비용과 함께 효과의 크기를 고려해야 하므로 효과의 크기에 따른 비용을 비교하여 약물 선택의 기준을 정하는 것이 보다 타당할 수 있고 이는 Fig. 2 (D-F)에 제시한 바와 같이 비용과 효과 측면을 동시에 확인할 수 있다. 이 경우 우측 하방에 위치할수록 높은 비용-효과 값을 나타내면서 치료성공률이 높다고 할 수 있다. LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 미만인 경우 유사한 역가를 보이는 아토르바스타틴 20 mg, 로수바스타틴 10 mg, 심바스타틴 40 mg들이 가장 이상적이 위치에 놓여 있음이 드러난다. LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 초과에서는 전반적으로 효과는 상대적으로 높지는 않지

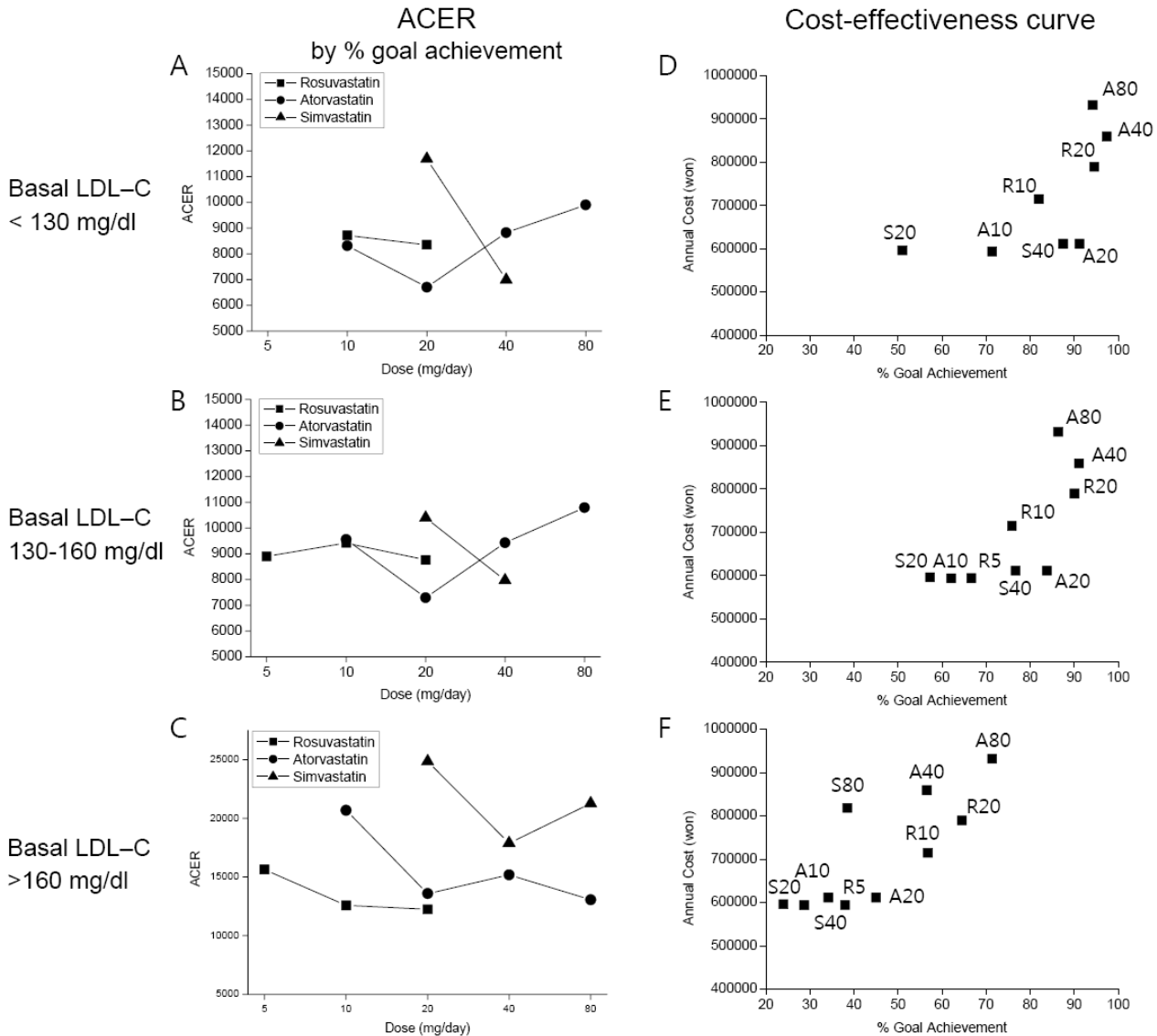


Fig. 2. (A-C) ACER by LDL-C goal achievement percent according to basal LDL-C level. (D-F). LDL-C goal achievement percent (effectiveness on X-axis) and annual cost (cost on Y-axis) of statins according to LDL-C level. A: Atorvastatin, R: Rosuvastatin, S: Simvastatin, LDL-C: low density lipoprotein-cholesterol, ACER: average cost-effectiveness ratio

만, 이 중 로수바스타틴 20 mg 정도가 다소의 상대적 우위를 보이는 것으로 보인다.

스타틴은 최초용량의 투여에서 LDL-C 수치의 저하효과가 뛰어난 반면, 용량을 배로 증량하였을 때의 LDL-C 강하치는 추가적으로 5-7% 정도로 적다.¹⁴ Fig. 3은 스타틴 제제들의 용량 별 LDL-C 강하율을 반영한 ACER 값을 제시한 것이다. LDL-C 기저치에 상관없이 아토르바스타틴 20 mg가 가장 낮은 ACER 값을 보여 LDL-C 강하율 대비 낮은 비용의 대안으로 가장 비용-효과적인

결과를 보였다. 로수바스타틴은 용량에 관계없이 LDL-C 강하율 대비 ACER 값들이 유사한 것으로 나타났다. 아토르바스타틴의 경우, 10 mg보다는 20 mg가, 40 mg보다는 80 mg가 더 낮은 ACER 값을 보여 같은 제제 내에서 상대적으로 고 용량일수록 비용-효과성을 보였다. 심바스타틴의 경우에는 20 mg보다 40 mg에서 비용-효과성을 보였지만 80 mg의 경우 ACER값이 가장 높은 것을 확인할 수 있었다.

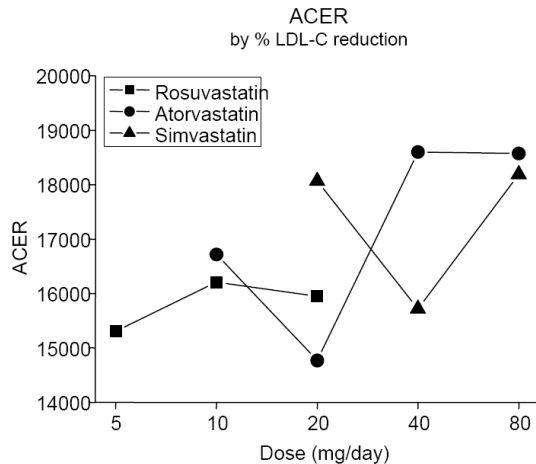


Fig. 3. Statins' ACER by LDL-C reduction percent. LDL-C; low density lipoprotein-cholesterol, ACER; average cost-effectiveness ratio

고찰

본 연구에서는 주로 LDL-C의 저하를 목적으로 사용되는 스타틴들 중 한국에서 많이 처방되고 있으면서, 용량별 지질 강화효과가 상대적으로 일관성 있게 보고되어 있는 아토르바스타틴, 로수바스타틴, 심바스타틴을 대상으로 하여 비용-효과 분석을 시도하였다. 비용 측면으로는 1년 동안의 약제비와 의사방문 및 검사항목을 고려하여 추정된 모니터링 비용이 포함되었고 효과로는 LDL-C 수치가 고위험군에서의 치료 목표(100 mg/dL 미만)에 도달하는 복용자의 비율과 기저치 대비 복용 이후의 LDL-C 값의 변화율 %를 적용하였다.

본 연구 결과, 고 위험군에 속한 한국인 복용자의 LDL-C 기저수치가 160 mg/dL 초과로 매우 높은 경우가 아니라면 스타틴의 1일 복용 용량은 아토르바스타틴 20 mg, 그리고 차선으로서 심바스타틴 40 mg 및 로수바스타틴 10 mg 선에서 최초의 치료로 시도되는 것이 LDL-C 수치를 이상적인 수치로 낮추는 데 가장 성공률이 높은 profile로 나타난다. 이러한 결과는 효과뿐만 아니라 비용적인 측면을 고려하여 분석하였을 때 더욱 구체적으로 나타나며, 아토르바스타틴 1일 20 mg의 복용이 상대적으로 가장 좋은 비용-효과성을 보이고 있다. 심바스타틴 40 mg의 복용의 경우, LDL-C 기저수치가 130 mg/dL 미만이었던 경우에 한하여 비용-효과성을 보이지만 한국에서는 이러한 처방 행태가 상대적으로 드문 상황이다.

한편, 1일 복용용량을 상대적으로 한 단계 낮은 로수바스타틴 5 mg 또는 아토르바스타틴 10 mg으로 개시할 경우, LDL-C의 기저수치가 160 mg/dL 미만이라 하더라도 이상적 LDL-C 수치에 도달하지 못할 확률이 30% 또는 그 이상에 이르게 된다. 본 연구에서는 1년 동안에 스타틴의 1일 복용량은 변화하지 않으며 같은 간격으로 모니터 된다는 것을 전제로 설정하여 모니터 비용을 산출하였기 때문에 본 연구에서는 반영하지 않았지만 추후 LDL-C 수치의 조절을 위한 추가적인 치료 및 모니터 비용이 반영된다면 총 비용 증가의 결과를 야기할 수 있을 것이다. 이렇게 상대적 저용량 스타틴의 투여가 비용적인 측면만 고려해 보았을 때 유리한 조건임에도 불구하고, 상대적으로 한 단계 높은 용량(1일, 아토르바스타틴 20 mg, 심바스타틴 40 mg, 로수바스타틴 10 mg)의 투여로 인한 높은 LDL-C 조절효과를 상쇄하지 못함을 보여준다.

LDL-C 강화에 따른 비용이 상이한 외국의 비용-효과결과를 한국의 현실에 직접적으로 반영하는 것은 불가능하다. 또한 한국인을 대상으로 하여 과연 스타틴이 효과성면에서 이득을 보이는 지에 대하여 소위 심혈관질환의 발생등의 최종 결과지표를 반영하여 최근에 발표된 보고는 매우 드물다. 강 등¹⁵은 스타틴의 투여로 인하여 연장될 것으로 추정되는 기대여명, 즉 quality-adjusted life-year (QALY) gained, 또는 life-year gained (LYG)를 통하여 스타틴 치료를 받지 않는 것에 비해 스타틴 치료의 비용-효과성을 분석하였다. 그러나 연구 대상자 설정시 총콜레스테롤 수치 250 mg/dL 이상으로서 스타틴을 복용하는 모든 경우를 대상으로 하여 스타틴 각 성분별 용량 및 LDL-C의 강하기대치를 반영하지 않았다. Conly 등¹⁶은 여러 스타틴 제제들을 대상으로 비용-효용 분석(cost-utility analysis)를 실시하였고, 연구결과에 따르면 심혈관위험이 낮은 환자에서 아토르바스타틴과 로수바스타틴의 사용이 QALY gained 당 비용측면에서 효과적인 대안이라고 하였다. 하지만 각 스타틴별 용량을 고려하지 않았고 각 스타틴 제제들을 직접 비교한 결과가 아니고 스타틴을 치료하지 않는 대안과 비교한 결과였다. 본 연구의 제한점이기도 한 점은 불행하게도 한국인에게 나타나는 이상지질혈증을 포함한 위험도 존재여부에 따른 심혈관질환의 절대위험도가 어느 정도인지, 더 나아가서 LDL-C 수치를 강하시킴으로써 어떠한 정도의 예방효과를 보이는 지 현재로서는 확실한 결과보고가 부족하다는 점이다.¹⁷ 이러한 상황에서의 최선의 방법론적인 접근으로서, 심혈관질환의 예방효과는 LDL-C 강하율이 높을수록 비례하며, 그리고 이상적인 조절수치에 도달하면 최대에 달한다는 가정으로 수행되었다. 특히

본 연구는 스타틴의 효과를 위약 또는 비투약 대비로 비교하는 구조가 아니고 상대적으로 비교하는 접근이므로 심혈관질환의 예방효과가 반영되지 않았을 때에 발생할 수 있는 오류는 최소화 될 수 있을 것으로 판단된다.

본 연구결과들 중 특기할 만한 사항은 본 연구에서 가장 비용-효과성이 높은 것으로 도출되는 1일 기준 아토르바스타틴 20 mg, 심바스타틴 40 mg 및 로수바스타틴 10 mg 복용의 경우에는 연간 모니터 비용이 약제비를 상회하는 것으로 분석된 것이다. 따라서 향후 약제의 비용-효과성을 정책적으로 고려하여야 할 경우 일괄적인 약가의 조정에만 의존하는 것보다는 보다 차별화된 접근이 더욱 필요할 것으로 판단된다. 즉, 아토르바스타틴 20 mg, 심바스타틴 40 mg 및 로수바스타틴 10 mg 이하에서는 스타틴 부작용 빈도의 발생 및 상대적인 차이가 없으므로 이러한 상대적 저용량에서는 약가보다는 모니터 비용의 비중을 줄이는 방향에 비중을 두어야 하겠다. 또한 상대적 저용량 스타틴을 사용할 경우, 추후 LDL-C 수치의 조절을 위한 추가적인 치료 및 모니터 비용발생으로 인해 장기적으로는 비용-효과적인 대안이 아닐 수도 있을 것이다. 이를 위해, 초기에 적절한 상대적 고용량의 스타틴을 사용하여 치료하는 것이 환자의 LDL-C 수치 조절하는 것이 장기적으로 보았을 때 심혈관질환을 예방하기 위한 비용-효과적인 대안이 될 수 있을 것이다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 본 연구는 LDL-C 수치가 이상적인 수준으로 하강하였을 경우 심혈관질환의 발생이 최소한다는 가정하에 시행되었다. 따라서 사망률 또는 심혈관질환의 발생률 등의 최종효과지표로 분석한 것이 아니라, 중간효과지표인 LDL-C 수치를 적용하여 분석하였기 때문에 약물의 실질적인 심혈관 질환 예방효과가 반영되지 못하였다. 향후, 임상적인 최종지표를 포함한 비용-효과분석이 시행되어야 할 것이다. 둘째, 본 연구결과는 현재의 수가를 적용하여 약제비용 및 모니터링비용을 반영한 것으로서 향후 이러한 비용의 변동에 따라 분석되는 비용-효과성이 변화할 소지가 있다는 점을 염두에 두어야 할 것이다. 셋째, 본 연구는 로수바스타틴 5 mg의 분석을 충분히 분석하지 못하였다. 현재 로수바스타틴 5 mg이 단일 약제로 인정되어 처방되는 증례는 많지 않으므로 현실적인 비중은 높지 않다고 할 수 있으나 특히 LDL-C기저치가 160 mg/dL 이하인 경우에 상기 약제/용량이 미치는 결과에 대하여 추가적인 분석이 필요할 것이다. 이와 함께 현재 투약 가능한 콜레스테롤 흡수억제제 단독 및 복합제 역시 본 연구에서는 분석되지 않았다. 이를 포함한 효율적인

LDL-C 수치의 관리여부 역시 향후 분석될 것으로 기대된다.

고용량의 스타틴 치료가 이상지질혈증 환자에 있어 의학적으로 중요하다는 증거는 많이 제시되고 있지만, 특히 한국에서 환자가 치료하는 과정에서 소요되는 비용까지 함께 고려한 비용-효과적인 측면을 검토한 연구는 드물다. 본 연구는 다른 LDL-C 수치를 보이는 개개인의 경우에서의 효과뿐만 아니라 비용측면까지 고려한 최적의 약제/용량을 도출하여 제시하였다. 특히 스타틴의 치료가 장기적으로 시행되어야 하는 고위험군에게 스타틴의 효과적인 투여를 위하여 본 연구결과들이 이상지질혈증의 합리적인 보험급여기준이나 효과적인 치료지침개발에 참고가 될 수 있을 것으로 기대된다.

참고문헌

1. Fedder DO, Koro CE, L'Italien GJ. New National Cholesterol Education Program III guidelines for primary prevention lipid-lowering drug therapy: projected impact on the size, sex, and age distribution of the treatment-eligible population. *Circulation* 2002;105:152-156.
2. Grundy SM, Cleeman JJ, Merz CMB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004;110:227-239.
3. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, Deedwania P, Breazna A, Dobson S, Wilson DJ, Zuckerman A, Wenger NK. TNT (Treating to New Targets) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1448-1454.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, Larsen ML, Bendixen FS, Lindahl C, Szarek M, Tsai J. Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-2445.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA,

- Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-696.
6. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-1158.
7. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine, 1st ed. New York (NY): Oxford University Press; 1996.
8. Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of Comparative Efficacy of Increasing Dose of Atorvastatin Versus Rosuvastatin Versus Simvastatin on Lowering Levels of Atherogenic Lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
9. Catapano AL. Statin-induced myotoxicity: pharmacokinetic differences among statins and the risk of rhabdomyolysis, with particular reference to pitavastatin. *Curr Vasc Pharmacol* 2012;10:257-267.
10. Preiss D, Sattar N. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. *Curr Opin Lipidol* 2011;22:460-466.
11. da Silva PM. Are all statins the same? Focus on the efficacy and tolerability of pitavastatin. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:93-107.
12. Koh KK, Quon MJ, Waclawiw MA. Are statins effective for simultaneously treating dyslipidemias and hypertension? *Atherosclerosis* 2008;196:1-8.
13. Teramoto T. The clinical impact of pitavastatin: comparative studies with other statins on LDL-C and HDL-C. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:859-865.
14. Gotto A, Pownall H. Manual of lipid disorders 3rd ed. New York: Lippincott and Williams; 2003. 305-308.
15. Kang HY, Ko SK, Liew D. Results of a Markov Model Analysis to Assess the Cost-Effectiveness of Statin Therapy for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Korea: The Korean Individual-Microsimulation Model for Cardiovascular Health Interventions. *Clin Ther* 2009;31:2919-2930.
16. Conly J, Clement F, Tonelli M, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Lloyd A, McAlister FA, Husereau D, Wiebe N, Au F, Manns B. for the Alberta Kidney Disease Network. Cost-effectiveness of the use of low- and high-potency statins in people at low cardiovascular risk. *CMAJ* 2011.
17. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. *JAMA* 1999;282:2149-2155.