

ปัจจัยที่มีผลต่อต้นทุน-ประสิทธิผลของสเตตินในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิด
โรคหลอดเลือดหัวใจ

FACTORS AFFECTING THE ASSESSMENT OF THE COST EFFECTIVENESS OF STATINS
IN THE PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE

หทัยรัตน์ รัตนคุณุประการ¹ และ กรณ์รัตน์ ทิวถนอม^{2*}

¹กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลจันทบุรุษเบกษา นครปฐม

²ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร พระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

*ติดต่อผู้พิมพ์ : karunrat@su.ac.th

HATHAIRAT RATTANAKUNOOPRAKARN¹ AND KARUNRAT TEWTHANOM^{2*}

¹Pharmacy Section, Chandrubeksa Hospital, Nakhon Pathom

²Department of Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace, Nakhon Pathom

*Corresponding Author: karunrat@su.ac.th

บทคัดย่อ

ยากลุ่มสเตตินช่วยลดอัตราการตายและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งในผู้ที่มีและไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ ดังนั้นจึงนำยากลุ่มนี้มาใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ โดยพบหลักฐานความคุ้มค่าในการป้องกันแบบทุติยภูมิ แต่ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนในการป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การพิจารณาปัจจัยที่เกี่ยวข้องต่อการประเมินต้นทุนประสิทธิผลรวมถึงวิธีการประเมินประสิทธิผลด้วยเพื่อให้การสรุปผลชัดเจนขึ้นจึงเป็นสิ่งจำเป็น แนวทางการเริ่มใช้ยาลดระดับไขมันในเลือดในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจของแต่ละประเทศมีรายละเอียดที่แตกต่างกัน แต่สิ่งที่เหมือนกันคือแนะนำให้เลือกใช้กลุ่มสเตตินเป็นอันดับแรก แต่ยาในกลุ่มนี้มีหลายชนิด ดังนั้นการเลือกใช้ยาควรพิจารณาจากความปลอดภัยของยาสเตตินแต่ละชนิด และความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย นอกจากนี้การใช้ยาป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งเป็นโรคเรื้อรังต้องได้รับยาเป็นเวลานาน ดังนั้นจึงควรพิจารณาถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ร่วมด้วย โดยปัจจัยที่ควรพิจารณาได้แก่ ระดับความเสี่ยง โดยใช้ Framingham risk score ของผู้ป่วยแต่ละรายโดยเฉพาะด้านอายุ ประสิทธิภาพ ความปลอดภัยจากยาที่เลือกใช้ในขนาดที่เหมาะสม ความร่วมมือในการรักษาและค่าใช้จ่ายในการดูแลผู้ป่วยทั้งค่าใช้จ่ายจากการรักษาโรคและค่าใช้จ่ายจากการรักษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาเมื่อใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานาน การศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ควรเป็นการวิจัยแบบไปข้างหน้า โดยเปรียบเทียบกับสเตตินชนิดอื่น เพื่อประเมินผลลัพธ์ทางคลินิก ระยะเวลาการศึกษาควรนานกว่า 10 ปี เพื่อจะได้สามารถประเมินความคุ้มค่าได้ชัดเจนขึ้น จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา rosuvastatin เป็นยาที่มีความน่าสนใจที่จะนำมาประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากยาดังกล่าวมีการใช้มากขึ้นและมีราคาสูง เมื่อพิจารณาด้านต้นทุน-ประสิทธิผลโดยปัจจัยที่ควรพิจารณารวม ได้แก่ ระดับความเสี่ยงเมื่อประเมินจาก Framingham risk score ช่วง

อายุที่เหมาะสม ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา รูปแบบการศึกษา ระยะเวลาการศึกษา เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ทางคลินิก และการใช้แบบจำลองมาร์คอฟในการอธิบายการดำเนินไปของโรค สรุป ในการใช้ยากลุ่มสแตตินป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจพบ ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ขึ้นกับอายุและระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย

คำสำคัญ : สแตติน, ต้นทุนประสิทธิผล, การป้องกันปฐมภูมิ, โรคหลอดเลือดหัวใจ

Abstract

The statins can decrease mortality and incidence of coronary heart disease (CHD) in both of patients with or without history of CHD. Therefore, this group of drugs has been used for either primary or secondary prevention of CHD. The strong evidence for cost-effectiveness of secondary prevention has been found, while there is no consensus agreement of utility for primary prevention. The factors that involve cost-effectiveness and the efficacy evaluation are needed to confirm for more clear assumption. Although the guideline of starting statins in each countries have different details, the similar guideline is using statins as first-line drugs. According to varieties of this groups, Selection of the drugs should be concerned about safety of each drugs and patients' tolerance. In addition, since it has been used for CHD prevention which require long-term administration, therefore the cost-effectiveness should be concerned. The factors that should be considered for cost-effectiveness determination such as, risk factors of each patients evaluated by Framingham risk score, especially; age, efficacy and safety of appropriate dose, patients' compliance and patients' expenditures; (both for disease and adverse events management for long-term use). Therefore, the prospective cost-effectiveness analysis should be used by comparison with other statins to evaluate clinical outcome. The duration of study should longer than 10 years for more clearly cost-effectiveness evaluation. From previous studies, rosuvastatin is an interesting drug for economic evaluation when concern about cost-effectiveness because of more frequent use and high cost. The factors that should be involved such as risk levels determined by Framingham risk score, age, dose of drug used without adverse drug reaction (ADR), study design, duration of study to gain clinical outcome, and using of Markov model to explain disease progression. Conclusion, in primary prevention of CHD by statins, the variation of increment of cost effectiveness are found which depends on age and risk level of each patients.

Keywords: statins, cost effectiveness, primary prevention, cardiovascular diseases

บทนำ

โรคหลอดเลือดหัวใจเป็นโรคเรื้อรังที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตและการเจ็บป่วยของประชากรโลก โดยความเสี่ยงที่ใช้ในการพิจารณาโอกาสเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอีก 10 ปีข้างหน้าในประเทศไทยใช้การประเมินจาก Framingham risk score ซึ่งประกอบด้วย ความเสี่ยงที่ควบคุมไม่ได้ ได้แก่ อายุ เพศ และความเสี่ยงที่ควบคุมได้ ได้แก่ ระดับไขมัน total cholesterol (TC) high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) การสูบบุหรี่ และระดับ

systolic blood pressure ปัจจัยอย่างหนึ่งซึ่งมีผลต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้แก่การเพิ่มขึ้นของระดับ low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) โดยการลดลงของ LDL - C ร้อยละ 1 สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ ร้อยละ 1 เช่นกัน ดังนั้นค่า LDL-C จึงใช้เป็นเกณฑ์ร่วมกับปัจจัยเสี่ยงอื่นในการกำหนดแนวทางการรักษา^{1,2} ตาม National Cholesterol Education Program ATP III² (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 แนวทางการรักษาตาม National Cholesterol Education Program ATP III²

If Your Cholesterol Level is:	This is considered
less than 200 mg/dL	Desirable
200-239 mg/dL	Borderline
240 mg/dL and above	High
If Your LDL Cholesterol Level is:	This is considered
less than 100 mg/dL	Optimal
100-129 mg/dL	Near Optimal / above Optimal
130-159 mg/dL	Borderline high
160-189 mg/dL	High
190 mg/dL and above	Very High
If Your HDL Cholesterol Level is:	This is considered
less than 40 mg/dL	Low, increase risk
41-59 mg/dL	OK, but less than optimal
60 mg/dL and above	Good, helps lower risk

* This table applies primarily to people with no other risk factors for heart diseases. Source: Adapted from the National Cholesterol Education Program, High Blood Cholesterol- What You Need to Know, revised June 2005. NIH Publication No. 05-3290.

ที่มา: The National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227-39.

ยากกลุ่มสแตตินมีประสิทธิภาพในการลดระดับ LDL - C เพิ่มระดับ HDL - C และจากการศึกษา พบว่ายาในกลุ่มสแตตินช่วยลดอัตรา

การตายและการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งในผู้ที่ไม่มีและมีโรคหลอดเลือดหัวใจ² ดังนั้นจึงนำยากกลุ่มนี้มาใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือด

เลือดหัวใจทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ ทั้งนี้ องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และ American Heart Association (AHA) / American College of Cardiology (ACC) ได้รับรองการใช้ยาสำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยกลุ่มอาการโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน ด้วยยา 4 กลุ่ม ได้แก่ ยาต้านการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (antiplatelet agents), beta blockers, angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs)/angiotensin II receptor blockers (ARBs) และสเตตินซึ่งสเตตินเป็นยาที่แนะนำให้ใช้และพบความคุ้มค่าสำหรับการป้องกันแบบทุติยภูมิ ในขณะที่ความคุ้มค่าจากการใช้สเตตินในการป้องกันแบบปฐมภูมิ จากการศึกษาโดยพิจารณาเฉพาะ direct medical cost นั้นไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนต่อการลดอัตราการตาย หรือประโยชน์ที่ได้รับต่อค่าใช้จ่ายที่เสียไป

การศึกษาของ Mitchell P. และ Simpson R.³ พบว่าการใช้สเตตินที่มีราคาแพงจะมีความคุ้มค่าน้อยกว่าการใช้สเตตินที่มีราคาถูก ดังนั้นราคายาจึงเป็นปัจจัยอันดับแรก ๆ ในการพิจารณาความคุ้มค่าทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ โดยเฉพาะมุมมองของผู้ป่วย และมุมมองของผู้จ่ายค่ายา

การศึกษาของ Taylor F และคณะ⁴ ให้พิจารณาระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยโดยกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำอาจไม่พบความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อใช้สเตตินในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิ

การศึกษาของ Ward F และคณะ⁵ ได้รวบรวมงานวิจัยการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์อย่างเป็นระบบของการใช้สเตตินในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ ในประเทศ

อังกฤษ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับสเตติน กับยาหลอกพบว่ากลุ่มที่ได้รับสเตตินมีความเสี่ยงต่ออัตราการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยการเลือกใช้สเตตินนั้นต้องพิจารณาจากความปลอดภัยของยาแต่ละชนิด และความทนต่อยาของผู้ป่วยแต่ละราย ในกรณีที่ใช้สเตตินในการป้องกันแบบทุติยภูมิพบว่าอัตราส่วนค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นต่อประสิทธิภาพที่เพิ่มขึ้น (incremental cost-effectiveness ratios ; ICERs) จะเพิ่มขึ้นเมื่ออายุเพิ่มขึ้น และในการป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจมีค่าของ ICERs ที่หลากหลายขึ้นกับอายุและระดับความเสี่ยงของผู้ป่วยแต่ละราย ซึ่งเมื่อหาค่าเฉลี่ยของ ICERs ตามระดับความเสี่ยงพบว่า ICERs ต่ำกว่า 20,000 ปอนด์ต่อระดับความเสี่ยงที่ลดลงร้อยละ 0.5 ดังนั้นการเลือกใช้สเตตินในการป้องกันปฐมภูมินั้นต้องพิจารณาปัจจัยดังกล่าวข้างต้นร่วมด้วยเพื่อให้การรักษามีความคุ้มค่ามากที่สุด⁵

คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุสมผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติกล่าวว่า การวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ที่ดีควรพิจารณาปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น ค่าใช้จ่ายที่พิจารณา ลักษณะของกลุ่มผู้ป่วย และความคุ้มค่านั้นพิจารณาจากมุมมองของใคร ซึ่งควรยึดถือมุมมองแบบองค์รวม หรือมุมมองทางสังคม (societal perspective) เป็นสำคัญ คือต้องพิจารณาทั้งมุมมองของผู้ป่วย (patient) มุมมองของผู้รักษา (provider) และมุมมองของผู้จ่ายค่ายา (payer) ร่วมกัน กล่าวคือผู้ป่วยต้องได้รับประโยชน์ซึ่งความพอใจของผู้ป่วยแต่ละรายก็มีความแตกต่างกัน บางรายไม่ว่าค่าใช้จ่ายเท่าใดก็มีความคุ้มค่าเสมอเพราะไม่ต้องการให้เกิดผลข้างเคียงกับตนเอง แพทย์มี

ความพึงพอใจต่อผลการรักษา และผู้จ่ายค่ายา ต้องไม่เกิดความสิ้นเปลืองหรือใช้ทางเลือกที่ประหยัดมากที่สุด เพื่อบริหารงบประมาณทั้งระบบให้เพียงพอในการดูแลปัญหาสุขภาพของประชาชน⁶ จากการศึกษาการใช้สเตตินในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมินั้นยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนต่อการลดอัตราการตาย หรือประโยชน์ที่ได้รับต่อค่าใช้จ่ายที่เสียไปเมื่อพิจารณาในมุมมองทางสังคม ดังนั้นจำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการประเมินต้นทุนประสิทธิผลจากการใช้สเตตินในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิ เพื่อให้การใช้สเตตินมีความเหมาะสมโดยผู้ป่วยได้รับประโยชน์ และเสียค่าใช้จ่ายน้อยที่สุด ซึ่งก่อนจะกล่าวถึงปัจจัยดังกล่าวจะทบทวนถึงแนวทางการใช้สเตตินในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมินี้

แนวทางการใช้สเตตินในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิของแต่ละประเทศ

เมื่อพิจารณาตามแนวทางการรักษาสากลที่ได้แนะนำไว้ แต่ละประเทศจะมีรายละเอียดและความชัดเจนที่แตกต่างกันดังนี้ในประเทศไทย การพิจารณาด้านทุน-ประสิทธิผลที่คุ้มค่าในมุมมองทางสังคมของการใช้สเตตินเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมิจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า simvastatin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ดีที่สุดโดยมีค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ 0.58 (0.51-0.65) รองลงมาเป็น atorvastatin 0.59 (0.51-0.71) เมื่อพิจารณาด้านทุนประสิทธิผลที่คุ้มค่าโดยใช้เส้นแบ่งความคุ้มค่าสำหรับประเทศไทยถ้าไม่เกิน 100,000 บาทต่อ QALY ที่ได้รับ

(quality adjusted life year) จัดให้ยานั้นเป็นยาที่มีความคุ้มค่าทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ แต่ถ้าฐานะทางเศรษฐกิจของประเทศดีขึ้น เส้นแบ่งความคุ้มค่าจะได้รับการปรับเปลี่ยนให้สอดคล้องกับความสามารถในการจ่ายของประเทศ ซึ่งพบว่ายาสามัญ simvastatin เท่านั้นที่มีต้นทุนประสิทธิผลที่คุ้มค่า เมื่อพิจารณาในมุมมองทางสังคมโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ร้อยละ 30 ขึ้นไปตามการประเมินจาก Framingham risk score แต่เมื่อให้ยาแก่ผู้ป่วยที่มีระดับความเสี่ยงที่ลดลงจะทำให้ภาระการคลังของประเทศเพิ่มขึ้น เนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่ต้องให้การรักษาเพิ่มขึ้น ดังนั้นการใช้ยาสามัญ simvastatin อย่างคุ้มค่าในประเทศไทยนั้นต้องพิจารณาข้อบ่งใช้อย่างมีหลักเกณฑ์ คือต้องมีการคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจในอีก 10 ปีของผู้ป่วยที่ประสงค์จะให้ยาเพื่อป้องกันปฐมภูมิ โดยพิจารณาให้ยากับผู้ป่วยที่มีระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตั้งแต่ร้อยละ 30 และใช้ในขนาดเฉลี่ย 10 mg^{6,7} แต่จากการศึกษาของ Ward S. คณะ⁵ ได้ทบทวนการศึกษาที่เกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาสเตตินในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างเป็นระบบ (systematic review) ตามมุมมองของผู้ให้บริการพบว่าไม่มีการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของ simvastatin 10 mg เพื่อใช้ในการป้องกันทางคลินิก⁵

หากพิจารณาเกณฑ์ตาม National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE guideline) ของประเทศอังกฤษ ซึ่งแนะนำให้ใช้สเตตินเมื่อผู้ป่วยมีระดับความเสี่ยงตั้งแต่ร้อยละ 20 ขึ้นไปจะมีต้นทุน-ประสิทธิผลที่

คุมค่าและอยู่ในเกณฑ์ที่ประเทศอังกฤษยอมรับได้ (เส้นแบ่งความคุมค่าใช้ค่า 1 - 2 ล้านบาทเป็นเกณฑ์) ระบุให้ simvastatin เป็นยาตัวแรกที่ใช้ เนื่องจากมีราคาต่ำที่สุด แนะนำให้เริ่มใช้ในขนาด 40 mg และไม่แนะนำให้ติดตามระดับของ LDL - C เป็นระยะเนื่องจากการให้ยาในการป้องกันปฐมภูมินั้นไม่จำเป็นต้องกำหนดเป้าหมายของ LDL - C ซึ่งหมายความว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้นั้นเป็นขนาดที่เหมาะสมแล้ว การปรับขนาดและการติดตามระดับ LDL - C จะเพิ่มค่าใช้จ่ายในการป้องกันปฐมภูมิทำให้ความคุมค่าลดลง⁸

การใช้สเตตินตาม New Zealand and International guidelines สำหรับการจัดการความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจขึ้นกับระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอีก 5 ปีข้างหน้า แนะนำให้ใช้สเตตินในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ โดย simvastatin เป็นยาตัวแรกที่ใช้⁹

สำหรับประเทศสหรัฐอเมริกาเป็นประเทศที่มีเส้นแบ่งความคุมค่าที่ประมาณ 2 - 4 ล้านบาทเป็นเกณฑ์ ดังนั้น แนะนำให้ใช้สเตตินในผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจปฐมภูมิเมื่อผู้ป่วยมีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 10 จัดว่ามีต้นทุนประสิทธิผลที่คุมค่าของประเทศสหรัฐอเมริกา¹⁰

สิ่งที่เหมือนกันของทุกประเทศที่แนะนำคือให้เริ่มใช้ยาสเตตินหลังจากจัดการความเสี่ยงอื่น ๆ ต่อเนื่องเป็นเวลา 3 - 6 เดือนก่อนได้แก่ การปรับวิธีการดำเนินชีวิต ควบคุมระดับความดันโลหิต เลิกการสูบบุหรี่ จำกัดการดื่มเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ควบคุมอาหาร จำกัดเกลือ เพิ่มการทานอาหารที่มีกากใย เพื่อ

ควบคุมระดับไขมันในเลือด ควบคุมน้ำหนัก ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และเพิ่มการออกกำลังกาย⁸

สำหรับผู้ป่วยเบาหวานซึ่งมีความเสี่ยงเทียบเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจนั้น จัดเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงมาก โดยมีระดับความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 20 ตามคำแนะนำของ American Diabetic Association (ADA) แนะนำการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจด้วยสเตตินทุกรายที่มีโรคเบาหวาน ยกเว้นผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีอายุน้อยกว่า 32 ปีในเพศชายหรือ 38 ปีในเพศหญิง หรือผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 ที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี มีประวัติเป็นโรคเบาหวานน้อยกว่า 10 ปีและไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอื่น ๆ¹¹ สรุปเปรียบเทียบแสดงดังตารางที่ 2

ปัจจัยที่มีผลต่อผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

จากชนิดของกระบวนการประเมินความคุมค่าทางเศรษฐศาสตร์คือ กระบวนการศึกษาเพื่อลดค่าใช้จ่าย (cost minimization analysis), การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost effectiveness analysis), การวิเคราะห์ต้นทุน - อรรถประโยชน์ (cost utility analysis), และการวิเคราะห์ต้นทุนต่อกำไร (cost benefit analysis) การศึกษาเภสัชเศรษฐศาสตร์โดยวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล (cost-effectiveness analysis : CEA) เป็นวิธีการหนึ่งในกระบวนการวิเคราะห์ความคุมค่าของยา ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังเนื่องจากต้องใช้เวลาต่อเนื่องกันเป็นเวลานาน จึงเป็นวิธีการที่นำมาใช้มากที่สุดซึ่งตัวชี้วัดที่ใช้ประเมินโดยสรุป คือ ค่าใช้จ่าย (cost) และ

ตารางที่ 2 สรุปแนวทางการแนะนำการควบคุมไขมันของประเทศต่าง ๆ⁶⁻¹⁰

หัวข้อ	ประเทศไทย	ประเทศอังกฤษ	ประเทศนิวซีแลนด์	ประเทศสหรัฐอเมริกา	
				ผู้ป่วยทั่วไป	ผู้ป่วยเบาหวาน
Guideline	HITAP	NICE	NZGG	AHA	ADA
Management	Lifestyle modification and management of other risk factor			Start lipid modification with lifestyle modification	
Drug of choice	Simvastatin				
Lipid modification	Base on 10-year risk : 30% risk	Base on 10-year risk : 20% risk	Base on 5-year risk : 15-20% risk	Base on 10-year risk : 10% risk	Initial Dose : 40 mg/day
	Dose : 10 mg/day	Dose : 40 mg/day	Dose : 20 mg/day (trirate dose)	Dose : 40 mg/day	ยกเว้น
	(trirate dose)		If 5-year risk : 10% = 10-year risk 20%		DMII age < 32 years (38 years in women) DMI age < 30 years and duration of DM < 10 years and no apparent CVD risk factors

หมายเหตุ HITAP: Health Intervention ang Technology Assessment Program ,NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence, NZGG : New Zealand guidelines group cardiovascular guideline , AHA : American Heart Association , ADA : American Diabetic Association

คุณค่าทางคลินิก (clinical value) หรืออายุขัยที่ยืนยาวขึ้น (life year gain) และประเมิน ICER ดังนั้นการพิจารณาการประเมินต้นทุนประสิทธิผลต้องพิจารณาปัจจัยหลัก ๆ ดังนี้

2.1 ปัจจัยด้านกลุ่มผู้ป่วย

การศึกษาความคุ้มค่าทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ของการใช้สเตตินในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจนั้นต้องมีการกำหนดลักษณะของกลุ่มประชากรให้ชัดเจนหรือแคบมากที่สุด เพื่อลดตัวแปรปนต่าง ๆ ที่มีผลต่อการศึกษาเนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่มีความหลากหลายในการศึกษานั้นจะมีความแตกต่างกันของเภสัชจลนพลศาสตร์ และความแตกต่างทางพันธุกรรม ดังนั้นการกำหนดเกณฑ์คัดเลือกอย่างชัดเจน ทำให้สามารถกำหนดวิธีการศึกษาระบุรายการยาและขนาดยาที่ใช้ร่วมให้ชัดเจนได้¹³

2.1.1 ปัจจัยของผู้ป่วยได้แก่ เพศ และอายุ

โดยในเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชาย

ตามคำแนะนำของ U.S. preventive services task force แนะนำให้มีการตรวจระดับไขมันในเลือดไว้ดังนี้ ในเพศหญิงและเพศชายอายุมากกว่า 20 ปีทุกรายที่มีความเสี่ยงร่วมหรือผู้ป่วยทั่วไปในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 35 ปี และในเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 45 ปี รวมทั้งผู้ป่วยสูงอายุทุกรายควรตรวจระดับไขมันในเลือดโดยเฉพาะระดับ total cholesterol ซึ่งจะรวม LDL-C, HDL-C และ VLDL (TG/5)¹²

NICE guideline แนะนำการใช้การปรับระดับไขมัน (lipid modification) เพื่อป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจระดับปฐมภูมินั้นโดยในกลุ่มผู้ป่วยช่วงอายุ 40 - 74 ปี โดยพิจารณาตามระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและผู้ป่วยเหล่านั้นได้มีการ

จัดการกับความเสี่ยงอื่นที่มีผลต่อโรคหลอดเลือดหัวใจมาแล้ว⁸

U.S. FDA แนะนำให้ใช้การปรับระดับไขมัน (lipid modification) ด้วยสเตตินเพื่อการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจแบบปฐมภูมิในเพศชายที่มีอายุมากกว่า 50 ปี และเพศหญิงที่มีอายุมากกว่า 60 ปี ที่มีระดับ LDL-C ปกติ (LDL-C <130 mg/dl) แต่มีระดับ C-reactive protein (CRP) สูงขึ้น ร่วมกับมีความเสี่ยงอื่นเพิ่มอีก 1 ข้อ⁹

จากข้อมูลข้างต้นแสดงให้เห็นว่าระดับอายุและเพศมีผลต่อการพิจารณาการเลือกใช้ยาในกลุ่มสเตตินในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ เนื่องจากอายุและเพศเป็นปัจจัยหนึ่งที่ใช้ประเมินความเสี่ยงใน Framingham risk score ซึ่งเป็นปัจจัยที่ไม่สามารถควบคุมได้จากการศึกษาของ Ward S. และคณะ⁵ ได้ทบทวนการศึกษาที่เกี่ยวกับความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้สเตตินในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอย่างเป็นระบบ พบว่าควรทำการศึกษาในช่วงอายุ 45 - 85 ปี และศึกษาต่อเนื่องนาน 10 ปี⁵

2.1.2 โรคร่วม และการรักษาโรคร่วมมีผลต่อเภสัชจลนพลศาสตร์ และปฏิกิริยาระหว่างยาด้วย

เช่นพบความเสี่ยงต่อการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อก้ามเนื้อมากขึ้นเมื่อใช้สเตตินร่วมกับ amlodipine หรือ diltiazem ดังนั้นควรพิจารณาปรับขนาดยาสเตตินให้ลดลงเพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าว ทำให้เกิดค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นในการติดตามผลการปรับขนาดยาตามมา¹⁴

2.1.3 ระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจในอีก 10 ปีข้างหน้า

พิจารณาจากปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ได้แก่ อายุ (ผู้ชาย ≥ 45 ปี ผู้หญิง ≥ 55 ปี), มีประวัติคนในครอบครัวเสียชีวิตด้วยโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยเพศชาย เสียชีวิตก่อน 55 ปี และเพศหญิงเสียชีวิตก่อน 65 ปี, สูบบุหรี่, มีความดันโลหิตสูง (ความดันโลหิต $\geq 140/90$ mmHg หรือใช้ยาลดความดันโลหิตอยู่) และ HDL-C < 40 mg/dl ถ้าผู้ป่วยมีความเสี่ยงตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ต้องประเมิน Framingham risk score เพื่อหาคะแนนความเสี่ยงใน 10 ปี ต่อไป

การประเมินความเสี่ยงจาก Framingham risk score หากผู้ป่วยยังมีระดับความเสี่ยงมากจะได้รับประโยชน์จากการใช้ยาสเตตินที่มีขนาดสูง หรือความแรงสูง ๆ ซึ่งระดับความเสี่ยงที่ต้องพิจารณานอกจากอายุและเพศ แล้วต้องพิจารณาระดับ TC, HDL-C, ประวัติการสูบบุหรี่ และระดับ systolic blood pressure อีกด้วย

2.2 ปัจจัยด้านความเหมาะสมของขนาดยา

2.2.1 equivalent dose ขนาดยาที่ให้ผลในการรักษานั้นต้องสัมพันธ์กับประสิทธิผลและความปลอดภัยของการรักษา จากการศึกษาของ Kendrach MG และ Kelly FM¹⁵ พบว่าขนาดยาของ rosuvastatin มีความแรงมากกว่า atorvastatin, simvastatin เป็น 2 และ 4 เท่าตามลำดับ และมีความแรงมากกว่า pravastatin และ lovastatin เป็น 8 เท่า¹⁵ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Farahani P¹³ พบว่า ขนาดยาของ rosuvastatin 5 mg = atorvastatin 10 mg = simvastatin 20 mg = pravastatin 40 mg = lovastatin 40 mg¹³ ดังนั้นการศึกษาเปรียบเทียบจึงควรใช้ขนาดที่อยู่ในระดับเดียวกัน และตาม NICE guideline แนะนำให้เริ่มในขนาดปาน

กลางสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแบบปฐมภูมิ

2.2.2 การปรับขนาดยาในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตาม NICE guideline ไม่แนะนำให้ติดตามระดับของ LDL-C เป็นระยะเนื่องจากการให้ยาในการป้องกันปฐมภูมินั้นไม่จำเป็นต้องกำหนดเป้าหมายของ LDL-C ซึ่งหมายความว่าขนาดที่แนะนำให้ใช้นั้นเป็นขนาดที่เหมาะสมแล้ว การปรับขนาดและการติดตามระดับ LDL-C จะเพิ่มค่าใช้จ่ายในการป้องกันปฐมภูมิทำให้ความคุ้มค่าลดลง⁸ โดยให้ประเมินผลการรักษาจากอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ยกเว้นในผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูงผิดปกติ (TC และ LDL-C สูง, HDL-C ต่ำ) หรือในกรณีที่ประเมินผลการรักษาจาก Intermediate outcome (ร้อยละของระดับ LDL-C ที่ลดลง หรือร้อยละของผู้ป่วยที่ลดระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย) จำเป็นต้องประเมินผลของระดับ LDL-C ซึ่งจะมีผลต่อค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้น

2.3 ความร่วมมือในการรับประทานยาและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา

ความไม่ร่วมมือในการทานยามีผลในการลดประสิทธิผลในการรักษา ทำให้เกิดความสูญเสียค่าใช้จ่ายเนื่องจากราคายาไปโดยเปล่าประโยชน์ เมื่อศึกษาความร่วมมือในการรับประทานยา จากการใช้ยาติดต่อกันนาน 2 ปี พบว่ากลุ่มที่ใช้สเตตินเพื่อป้องกันการปฐมภูมินั้นมีความร่วมมือเท่ากับร้อยละ 25.4 สำหรับกลุ่มผู้ป่วยที่เคยมีประวัติเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจมาแล้ว พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นแบบเรื้อรังมีความร่วมมือร้อยละ 36.1 และกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นแบบเฉียบพลันมีความร่วมมือร้อยละ 40.1 ซึ่งปัจจัยที่มีผลต่อความร่วมมือในการใช้ยาได้แก่

เพศ อายุ ระดับการศึกษา โรคร่วม ยาที่ใช้ร่วม ขนาดของยาสเตติน โดยปัจจัยสำคัญที่มีผลต่อความร่วมมือของผู้ป่วยได้แก่ อาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยานำไปสู่การไม่ใช้ยาตามแบบแผนของการรักษาที่กำหนดไว้ ซึ่งขนาดยาสเตตินที่สูง และการเกิดอันตรกิริยาระหว่างยาที่รุนแรงจะมีผลทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ดังกล่าวได้¹³ ดังนั้น U.S.FDA จึงแนะนำให้ใช้ simvastatin 20 mg หรือ alternative drug ในผู้ป่วยที่มีอาการทางกล้ามเนื้อเมื่อใช้ simvastatin 80 mg ในระยะสั้น เนื่องจากขนาดยา simvastatin 80 mg มีความสัมพันธ์ต่อการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดอาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ (myopathy)¹⁶ มากขึ้น ซึ่งเหมือนกับการศึกษาของ Ara R. และคณะ¹⁷ ในประเทศอังกฤษ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin 80 mg/day, rosuvastatin 40 mg/day และ simvastatin 80 mg/day พบว่า rosuvastatin 40 mg/day สามารถลดระดับ LDL-C จากเดิมได้ร้อยละ 56 ในขณะที่ atorvastatin 80 mg/day และ simvastatin 80 mg/day ลดระดับ LDL-C จากเดิมได้ร้อยละ 52 และ 45 ตามลำดับ ซึ่ง simvastatin 80 mg/day พบว่าผู้ป่วยมีความทนต่อยาน้อยที่สุด เนื่องจากเกิดอาการไม่พึงประสงค์ในระดับไม่รุนแรง เช่น อาการปวดเมื่อยกล้ามเนื้อ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ยาในขนาดดังกล่าว

2.4 ลักษณะการศึกษาเพื่อประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาในกลุ่มสเตติน ซึ่งเป็นยาที่มีหลายชนิด และแต่ละชนิดก็มีความแรงและราคาที่แตกต่างกัน จึงควรพิจารณาการศึกษาแบบ Head-to-Head RCT Study design น่าจะเหมาะสมมากกว่าการเปรียบเทียบกับยาหลอก (Placebo-Controlled RCT Study) และควรเป็น

การศึกษาไปข้างหน้าเพื่อควบคุมปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่อการศึกษาได้¹³

2.5 ผลลัพธ์สุดท้ายที่ต้องการวัด (endpoint outcome) และ ช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

การประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์จำเป็นต้องกำหนดขอบเขตหรือระยะเวลาของการศึกษาให้สอดคล้องกับผลลัพธ์ที่ต้องการวัด ดังนี้

ในกรณีที่วัดผลลัพธ์เป็นอัตราการเสียชีวิตหรืออัตราการรอดชีวิตซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่สำคัญทางคลินิก (clinical (hard) endpoints) ดังนั้นช่วงเวลาในการศึกษาต้องนานพอเพื่อให้สามารถประเมินผลของการลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจได้ โดยศึกษาในกลุ่มประชากรจำนวนมาก ทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการศึกษามากและเมื่อศึกษาเป็นระยะเวลานาน อาจมีผลให้จำนวนประชากรที่ศึกษามีจำนวนลดลงได้ ดังนั้นการประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์จึงใช้แบบจำลองของ Markov⁷ เพื่อใช้ในการอธิบายการดำเนินไปของโรคอย่างต่อเนื่อง โดยผู้ป่วยอาจมีความรุนแรงของโรคลดลง หรือเพิ่มขึ้น

ในกรณีที่วัดผลลัพธ์เป็นดัชนีแทนการตอบสนองทางคลินิก (surrogate endpoint) ต้องมีการศึกษายืนยันว่ามีความสอดคล้องกับผลลัพธ์ที่สำคัญทางคลินิก จะทำให้ระยะเวลาในการศึกษาลดลง และถูกต้องตามหลักจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยเป็นผลการตอบสนองทางเภสัชวิทยาภายหลังการใช้สเตตินติดต่อกันประมาณ 4-6 สัปดาห์ ดังนั้นช่วงเวลาในการศึกษาต้องนานพอที่จะเห็นผลทางคลินิกได้ การศึกษาแบบสุ่มโดยควบคุมตัวแปรต่าง ๆ ในระยะสั้นสำหรับการประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคเรื้อรังมักไม่มีความหมายหรือไม่สามารถประเมินผลทางคลินิกได้^{13,18}

สำหรับการประเมินความคุ้มค่าจากการใช้สเตตินเพื่อลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคต่อหลอดเลือดหัวใจนั้น ต้องมีการศึกษาต่อเนื่องอย่างน้อย 2 - 5 ปี เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่สามารถประเมินได้¹⁹

2.6 ปัจจัยด้านราคา และค่าใช้จ่ายในการรักษาที่เหมาะสมของยา

2.6.1 cost-effectiveness threshold หรือเส้นแบ่งความคุ้มค่าควรมีการปรับเปลี่ยนเส้นแบ่งความคุ้มค่าให้สอดคล้องกับความสามารถในการจ่ายของประเทศต่อไป⁶

2.6.2 ค่าใช้จ่ายที่พิจารณา

ค่าใช้จ่ายทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ หมายถึงค่าใช้จ่ายรวมที่เกิดขึ้นจากค่ายา ค่าอุปกรณ์ในการรักษา ค่าจ้างพยาบาล ค่าใช้จ่ายสำหรับแพทย์ ค่าใช้จ่ายในการรักษาผลข้างเคียงที่เกิดขึ้น ค่าห้องพัก ค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยและสังคม เช่น การขาดรายได้ ค่าเดินทาง รวมถึงมูลค่าเปรียบเทียบเป็นตัวเงินของความเจ็บป่วยและความทุกข์ที่เกิดขึ้นจากการรักษา⁶

การศึกษาที่เกี่ยวข้อง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีการศึกษาถึงต้นทุน-ประสิทธิผลของการใช้สเตตินในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ของ Platecher MJ และ คณะ²¹ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผลสำหรับการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจตามแนวทางของ National Cholesterol Lowering Expansion Program, (NCEP ATP III) โดยศึกษาในกลุ่มประชากร อายุ 35 - 85 ปี ใช้แบบจำลอง Markov พบว่า การใช้ยาสามารถป้องกันการเกิดภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย 20,000 เหตุการณ์ / ปี และการเสียชีวิตจากการเสียชีวิต

จากโรคหลอดเลือดหัวใจ 10,000 เหตุการณ์/ปี เมื่อคำนวณ ICER พบว่าใน low potency statin ที่ราคา 2.11 dollar/pill จะได้ค่า ICER = 42,000 dollar/QALY หากมีความต้องการจ่าย 50,000 dollar/QALY การใช้ low potency statin ที่ราคาต่ำจะมีต้นทุนประสิทธิผลมากกว่ากลุ่มที่มีราคาสูง และพบว่าปัจจัยด้านอายุที่นำมาพิจารณาความเสี่ยงสำคัญมากกว่าปัจจัยด้านการลดระดับ LDL การศึกษาในประเทศไทยซึ่งจัดทำโดย HITAP⁷ ได้ประเมินยาในกลุ่มสเตติน (แต่ไม่สามารถนำข้อมูลของ rosuvastatin มาร่วมวิเคราะห์ได้เนื่องจากไม่พบข้อมูลทางคลินิก) พบว่า rosuvastatin จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ 1 เท่าของรายได้ต่อหัวประชากรทั้งในเพศชายและเพศหญิงที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (เมื่อคำนวณ คำนวณความเสี่ยงใน 10 ปี) และความคุ้มค่าจะลดลงตามความเสี่ยงที่ลดลง ผลการศึกษาเป็นไปในทางเดียวกันกับการศึกษาของ Grandhi และคณะ²² ที่ออกแบบการศึกษาโดยมีกลุ่มเปรียบเทียบเป็นยาหลอก ซึ่งใช้กลุ่มประชากรในโครงการ JUPITER ที่ได้รับยา rosuvastatin 20 mg เปรียบเทียบกับยาหลอก ประเมินผลโดยใช้แบบจำลอง Monte calo²³ พบว่าในกลุ่มที่ใช้ rosuvastatin สามารถป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดหัวใจหรือการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจเฉลี่ย 12,073 เหตุการณ์ตลอดช่วงอายุขัย และเมื่อคำนวณ ICER พบว่าการใช้ rosuvastatin 20 mg. ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงระดับปานกลางถึงสูงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ จะมีต้นทุนประสิทธิผลสูงหรือมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เปรียบเทียบกับยาหลอกเมื่อใช้ยาติดต่อกันนานตั้งแต่ 10 ปี แต่การศึกษานี้จะคิดค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการรักษาเท่านั้น ซึ่งไม่รวมค่าใช้จ่ายใน

การรักษาเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา ผลดังกล่าวสอดคล้องกับการศึกษาของ Colony J และคณะ²³ โดยออกแบบการศึกษาแบบไปข้างหน้า ใช้แบบจำลองของ Makov และศึกษาในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งได้รับยาสเตตินที่ราคาแพง (atorvastatin, rosuvastatin) และราคาถูก (fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา โดยการศึกษาจะรวมถึงค่าใช้จ่ายเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาดังกล่าว ผลการศึกษาพบว่าเมื่อประเมินโดย ICER กลุ่มที่ได้รับยาสเตตินราคาแพงจะมีต้นทุน-อรรถประโยชน์ส่วนเพิ่มมากกว่ากลุ่มยาสเตติน ราคาถูกเมื่อใช้ติดต่อกันอย่างน้อย 10 ปี ซึ่งการศึกษานี้เป็นการให้ข้อมูลเพิ่มจากการศึกษาของ Macdonal GP และคณะ²⁴ ซึ่งแบ่งประเภทประชากรจากโครงการ JUPITER ตามความเสี่ยงของ Framingham risk score ที่ไม่เกินร้อยละ 10 และมากกว่าร้อยละ 10 และศึกษาเฉพาะ rosuvastatin พบว่าการเลือกใช้ rosuvastatin ในกลุ่มที่มีระดับไขมันปกติแต่มี hsCRP เพิ่มขึ้นจะพบความคุ้มค่าเมื่อมีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 10 แต่ไม่ได้รวมค่าใช้จ่ายในเรื่องอาการข้างเคียงของยา คือ เบาหวาน ซึ่งจะเกิดได้เมื่อใช้ยานานกว่า 4 ปี และไม่ได้เปรียบเทียบกับยาสเตตินที่ราคาถูกกว่า เมื่อพิจารณาในด้านปัจจัยของการออกแบบการศึกษาพบว่า มีผลต่อการสรุปผล ดังเช่นในการศึกษาของ Ohsfeldt RL และคณะ²⁵ ซึ่งศึกษาย้อนหลัง พบว่า rosuvastatin 20 mg ให้ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากกว่า ยาสามัญ simvastatin 40 mg และยาสามัญ atorvastatin 40 mg ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง (เมื่อระดับความเต็มใจในการจ่าย = 500,000 SEK/ QALY) แต่ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ

ขนาดยา simvastatin ไม่เป็น equivalence dose กับ rosuvastatin สรุปการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากการทบทวนวรรณกรรมดังตารางที่ 3

สรุป

การเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจซึ่งเป็นโรคเรื้อรังนั้นมีความสำคัญเนื่องจากผู้ป่วยต้องได้รับการรักษาเป็นระยะเวลานาน หรือตลอดชีวิต การเลือกใช้นอกจากการคำนึงถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแล้วจำเป็นต้องคำนึงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ด้วย ซึ่งการใช้ยาในกลุ่มสเตตินในการป้องกันปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจนั้น ไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน และในแนวทางเวชปฏิบัติของแต่ละประเทศก็มีเกณฑ์การเลือกใช้ยาที่มีความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งมีความเสี่ยงที่ต่างกัน และยาในกลุ่มสเตตินเองนั้นข้อบ่งชี้ที่ได้รับการยอมรับจาก FDA มีรายละเอียดที่แตกต่างกัน ดังนั้นการเลือกใช้นายในกลุ่มสเตตินที่มีหลายชนิดจึงมีความจำเป็นที่ต้องพิจารณาปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่อผลลัพธ์ทางคลินิก เพื่อให้เกิดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากที่สุด ได้แก่ ปัจจัยของผู้ป่วย (เพศ อายุ โรคร่วม เพื่อประเมินระดับความเสี่ยงของผู้ป่วย) ปัจจัยของขนาดยา (ขนาดยาที่มีผลต่อประสิทธิภาพของการรักษา โดยขนาดยาสูงขึ้นประสิทธิภาพของยาจะเพิ่มขึ้น ซึ่งสัมพันธ์กับอาการไม่พึงประสงค์จากยาดังกล่าว) ผลลัพธ์ทางคลินิกซึ่งมักสัมพันธ์กับระยะเวลาในการรักษาที่นานเพียงพอที่สามารถประเมินผลการรักษาได้ ความร่วมมือในการทานยา และอาการไม่พึงประสงค์จากยา ซึ่งในกรณีที่ใช้นายในขนาดสูงทำให้ผู้ป่วยเกิดอาการไม่พึงประสงค์เพิ่มขึ้น เป็นผลให้ต้องเพิ่มการ

ตารางที่ 3 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลในการใช้สเตตินเพื่อป้องกันแบบประจักษ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ

วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการวิจัย/ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา/ข้อสรุป	เอกสารอ้างอิง
1. เพื่อประเมินต้นทุนประสิทธิผล (อรรถประโยชน์) สำหรับการป้องกันประจักษ์ต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ	1. เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (อรรถประโยชน์) ทำนาย ในช่วง 2010-2040 ในกลุ่มประชากรอายุ 35-85 ปี ที่ใช้สเตตินในสหรัฐอเมริกา โดยแบ่งช่วงอายุ และความเสี่ยง ประเมินต้นทุนประสิทธิผลโดยใช้ ICER ซึ่งจะใช้ Markov model และราคาขายจะอ้างอิงจากปี ค.ศ. 2008 การประเมินทางคลินิกคือผลการป้องกันการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ	พบว่าสเตตินสามารถป้องกันการเกิด Myocardial Infarction (MI) ได้ 2000 event/year, การเสียชีวิตจาก Coronary Heart Diseases (CHD) ได้ 10,000 event/year ค่า ICER = 42,000 dollar/QALY เมื่อใช้ low potency statins (simvastatin) cost = 2.11 dollar/pill และหาราคาที่ผู้ป่วยเต็มใจจ่าย (Willing to pay, WTP) คือ 50,000 dollar/QALY low potency statins จะให้ต้นทุนประสิทธิผลมากกว่า high potency statins และพบว่าปัจจัยด้านอายุมีผลต่อการพิจารณาความคุ้มค่ามากกว่าการลดระดับ LDL	21
	2. เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลองวิเคราะห์ต้นทุนและประสิทธิผล (อรรถประโยชน์) ในกลุ่มประชากรอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 30 ปี ที่มีความเสี่ยงต่างกัน ศึกษาในประเทศไทย การประเมินต้นทุนและประสิทธิผลโดยใช้ ICER และใช้ Markov model และราคาขายหรือต้นทุนจะใช้ค่าเงินในปี 2550 การประเมินทางคลินิกคือการประเมินทางคลินิกคือผลการป้องกันการเกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้วิจัยได้เปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของยา statin ต่างๆ ยกเว้น Rosuvastatin เนื่องจากยังไม่มีข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจ	พบว่า simvastatin อัตราส่วนต้นทุนและประสิทธิผล (อรรถประโยชน์) ที่น้อยกว่ายา สเตตินอื่นคือให้ ค่า ICER = 87.781/QALY ในผู้ป่วยเพศชายที่มีความเสี่ยง (จากการประเมินคะแนนความเสี่ยงของ Framingham) มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ในเพศหญิงที่มีความเสี่ยงอยู่ระหว่าง ร้อยละ 15-20 จะมีค่า ICER = 136,928/QALY โดยหากความเสี่ยงลดลงค่า ICER จะเพิ่มขึ้น และหากนำ simvastatin ในผู้ที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30 จะพบว่าจะมีค่า ICER = 463 ล้านบาทในปีแรก และค่าจะเพิ่มขึ้นตามความเสี่ยงที่ลดลง	7
2. เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการให้ rosuvastatin เปรียบเทียบกับยาหลอก โดยติดตามแบบระยะยาว ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจที่รุนแรงและอัตราการเสียชีวิต	-เป็นการศึกษาโดยใช้หลักการ Montecarlo simulation เปรียบเทียบ ค่า ICER ระหว่าง rosuvastatin (20 mg) และ Placebo โดยอ้างอิงประชากรจาก JUPITER trial ซึ่งประชากรจะเป็นผู้ชายอายุมากกว่าเท่ากับ 50 ปีและหญิงอายุมากกว่าเท่ากับ 60 ปี มี LDL < 130 mg% ไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจมี hs-CRP มากกว่าเท่ากับ 2, มีระดับความเสี่ยงตาม Framingham risk score มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 10) การประเมินประสิทธิผลคือการบันทึก การเกิด cardiovascular disease, (CVD) และอัตราการเสียชีวิต ศึกษาในมุมมองของผู้จ่ายเงิน	ผลการวิจัย พบว่าในกลุ่มที่ใช้ rosuvastatin สามารถป้องกัน Major CVD และ การเสียชีวิตจาก CVD ได้เฉลี่ย 12,073 เหตุการณ์ตลอดช่วงอายุขัย และให้ค่า ICER ตามระยะเวลาการให้ยาดังนี้ ICER (dollar/QALY) 10 ปี = 44,466, 20 ปี = 10,743, ตลอดชีวิต = 7,062 ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ กลุ่มที่เปรียบเทียบคือ placebo และการศึกษาพิจารณาเพียงแค่มุมมองของผู้จ่ายเงินเท่านั้น ไม่รวมค่าใช้จ่ายในการรักษาเมื่อเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา แต่จากการศึกษาพบว่ามีความคุ้มค่าเมื่อใช้เป็นเวลานานมากกว่า 10 ปี	22

ตารางที่ 3 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลในการใช้สเตตินเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (ต่อเนื่อง)

วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการวิจัย/ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา/ข้อสรุป	เอกสารอ้างอิง
3. เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนของอัตราประโยชน์ส่วนเพิ่ม (ICER) ระหว่าง low potency statins และ high potency statins ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ	-ศึกษาในประเทศแคนาดาในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด ไม่เป็นโรคเบาหวาน รูปแบบเป็น Prospective cohort และใช้แบบจำลอง Markov และคำนวณ ICER เปรียบเทียบระหว่าง low potency statins (fluvastatin, lovastatin, pravastatin, simvastatin) และ High potency statins (atorvastatin, rosuvastatin) และกลุ่มที่ไม่ใช้ยา ใช้ราคาขายอ้างอิงปี คศ 2010	ผลการวิจัยพบว่าค่าใช้จ่าย (Canadian Dollars) ในกลุ่มที่ไม่ใช้ยา = 10,100 low potency statins = 15,200, high potency statins = 16,400 และประสิทธิผล (QALY) = 11.18, 11.35, 11.48 ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช้พบว่ากลุ่ม high potency statins จะให้ความคุ้มค่า และมีค่า ICER = 21,300 Canadian dollar/QALY และพบว่า High potency statins จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อใช้เป็นเวลาอย่างน้อย 10 ปี (ICER 3 ปี = 353,500, 10 ปี = 53,900, 20 ปี = 27,300)	23
4. เพื่อศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของ rosuvastatin ในการป้องกันปฐมภูมิโดยพิจารณาระดับความเสี่ยงจาก Framingham risk score (FRS) ในผู้ป่วยที่มี hs-CRP เพิ่มขึ้นและมี LDL ปกติ โดยใช้แบบจำลองในการอธิบายการดำเนินไปของโรคเป็นระยะเวลา 10 ปี	เป็นการศึกษาโดยใช้แบบจำลอง Markov ในกลุ่มประชากรจาก JUPITER trial โดยแบ่งระดับความเสี่ยงตาม FRS เป็น 2 กลุ่มคือ น้อยกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 10 และมากกว่าร้อยละ 10 โดยเปรียบเทียบค่า ICER ระหว่างกลุ่มที่ใช้ rosuvastatin 20 mg กับ standard therapy (ไม่ใช้ สเตติน) ค่าใช้จ่ายจะใช้ราคาในปี คศ 2009 ประกอบด้วย ค่ายา ค่าบริการผู้ป่วยนอก ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคหลอดเลือดหัวใจและอาการไม่พึงประสงค์จากยา แล้วจะติดตามผลการรักษานาน 10 ปี การประเมินประสิทธิผลคือการบันทึก การเกิด Cardiovascular disease, (CVD non fatal MI, non fatal ischemic stroke, arterial revascularization, hospitalization for unstable angina) และอัตราการเสียชีวิต	ผลการวิจัยพบว่า กลุ่ม FRS ที่น้อยกว่าเท่ากับร้อยละ 10 จะมีค่าใช้จ่ายส่วนเพิ่มเท่ากับ 12,700 บาท อัตราประโยชน์ส่วนเพิ่ม = 0.14 /QALY, ICER = 90,714/QALY ส่วนกลุ่ม FRS ที่มากกว่าร้อยละ 10 จะมีค่าใช้จ่ายส่วนเพิ่มเท่ากับ 11,700 บาท อัตราประโยชน์ส่วนเพิ่ม = 0.33 /QALY , ICER = 35,455/QALY และเมื่อคิดที่ความเต็มใจจะจ่ายที่ 50,000 จะพบว่ามีความคุ้มค่าในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงมากกว่าร้อยละ 10 ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือไม่ได้พิจารณาค่าใช้จ่ายในการรักษาโรคเบาหวานที่อาจเกิดจากการใช้ยาเป็นระยะเวลานาน และไม่ได้เปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่ม สเตติน	24

ตารางที่ 3 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลในการใช้สเตตินเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (ต่อเนื่อง)

วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการวิจัย/ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา/ข้อสรุป	เอกสารอ้างอิง
5. เพื่อศึกษาต้นทุนประสิทธิผลในทางคลินิก ปฏิบัติ และศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลระหว่าง rosuvastatin กับ simvastatin และ atorvastatin ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงหรือความเสี่ยงเทียบเท่ากับ Cardiovascular Heart Diseases	-เป็นการศึกษาย้อนหลัง ในกลุ่มประชากรอายุ 18-79 ปี มี CHD หรือมีความเสี่ยงเทียบเท่า CHD ไม่เคยได้รับสเตติน มาก่อนในช่วง 6 เดือน ผู้ป่วยได้รับสเตตินครั้งแรก ระหว่างเดือนกรกฎาคม คศ 2001 ถึง สิงหาคม 2005 มีการปรับขนาดยา ระยะเวลาการรักษา 18 เดือน เปรียบเทียบค่า CER ระหว่าง rosuvastatin กับ simvastatin และ atorvastatin การคิดค่าใช้จ่ายจะคิดแต่ค่ายา ในมุมมองของผู้จ่ายเงินและราคายาอ้างอิงจาก ปี คศ 2006	ผลการวิจัยพบว่า ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ย 61 ± 11.7 ปี กลุ่มที่ได้ atorvastatin = 480 คน rosuvastatin = 63 คน simvastatin = 232 คน ขนาดยาเฉลี่ยเริ่มต้น atorvastatin = 14 mg, rosuvastatin = 10 mg และ simvastatin = 25 mg ค่ามัธยฐานจากการปรับขนาดยาเป็นดังนี้ atorvastatin = 10 mg, rosuvastatin = 10 mg และ simvastatin = 20 mg ความสามารถในการลด LDL: , rosuvastatin = 36.6%, atorvastatin = 28.2% และ simvastatin = 26.7% ร้อยละของผู้ป่วยที่ระดับ LDL ถึงเป้าหมาย rosuvastatin = 58.1% atorvastatin = 43.4% และ simvastatin = 36.9% และจาก CER (dollar/%LDL reduction) เป็นดังนี้ rosuvastatin = 1612, atorvastatin = 2413 และ simvastatin = 4200 แต่ข้อจำกัดคือเนื่องจากการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถพิจารณาปัจจัยอื่นๆ เช่น ยาที่ใช้ร่วมด้วย พฤติกรรม จำนวนกลุ่มผู้ป่วยต่างกัน ค่าใช้จ่ายอื่นๆ และมุมมองอื่นๆ	25
6. เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา atorvastatin, rosuvastatin และ simvastatin ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจ และความเสี่ยงเทียบเท่ากับโรคหลอดเลือดหัวใจ	เป็นการศึกษาแบบภาคตัดขวางในผู้ป่วยที่ได้รับสเตตินครั้งแรก ระหว่าง ตุลาคม 2547 ถึง กันยายน 2550 และไม่เคยได้รับยาในช่วง 6 เดือนก่อน อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหลอดเลือดหัวใจ มีระดับ LDL-C มากกว่า 100 mg/mL ระยะเวลาได้รับยาไม่น้อยกว่า 90 วัน ประเมินผลโดยใช้ ICER การคิดราคายาคิดในปี 2550	ผลการวิจัยพบว่า อายุเฉลี่ยผู้ป่วยคือ 62 ± 10.5 ปี ขนาดยาเฉลี่ย atorvastatin = 17 ± 7.8 mg, rosuvastatin = 10 ± 2.6 mg และ simvastatin = 19 ± 7.4 mg ความสามารถในการลด LDL: , rosuvastatin = 46.1%, atorvastatin = 38.2% และ simvastatin = 38.5% ร้อยละของผู้ป่วยที่ระดับ LDL ถึงเป้าหมาย rosuvastatin = 78.1% simvastatin = 66% atorvastatin = 62.4% และ ค่า ICER rovastatin เมื่อเทียบกับ simvastatin (LDL reduction) = 155,163 บาท กรณี LDL-c achieve goal = 1,633 บาท ข้อจำกัดคือเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังจึงไม่สามารถพิจารณาปัจจัยอื่นๆ ได้	26

ตารางที่ 3 สรุปการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลในการใช้สเตตินเพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (ต่อเนื่อง)

วัตถุประสงค์การศึกษา	วิธีการวิจัย/ตัวชี้วัด	ผลการศึกษา/ข้อสรุป	เอกสารอ้างอิง
7. เพื่อศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของ rosuvastatin 20 mg เปรียบเทียบกับ ยาสมาณ simvastatin 40 mg และ ยาสมาณ atorvastatin 40 mg ในการลดความเสี่ยงต่อการเกิด Cardio vascular event และอัตราการเสียชีวิตของประชากรประเทศสวีเดน เมื่อใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20	-เป็นการศึกษาในประชากรชาวสวีเดน แบ่งระดับความเสี่ยงตาม FRS เป็น 2 กลุ่ม คือ มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 และมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 โดยใช้แบบจำลอง Markov ประเมิน ICER เปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin 20 mg กับ ยาสมาณ simvastatin 40 mg และ ยาสมาณ atorvastatin 40 mg ค่าใช้จ่ายทางการแพทย์จะคิดในปี คศ 2008/2009 (ค่ายา ค่าตรวจ ค่าทางห้องปฏิบัติการ ค่าใช้จ่ายในการรักษาโรค ค่าใช้จ่ายในการนอนโรงพยาบาล ประสิทธิภาพประเมินจาก Major CVD event (CEV fatal-non fatal MI, fatal-non fatal Ischemic Stroke, Arterial revascularization, Hospitalization for unstable angina, บันทึก อัตราการตาย	ผลการวิจัยพบว่า ค่า ICER ของทั้ง 2 กลุ่มเป็นดังนี้ 1. Rosuvastatin 20 mg กับ ยาสมาณ Simvastatin 40 mg FRS มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ICER = 151,323 SEK ป้องกัน CEV = 28/1000 patients FRS มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ICER = 88,113 SEK ป้องกัน CEV = 34/1000 patients 2. Rosuvastatin 20 mg กับ ยาสมาณ Atorvastatin 40 mg FRS มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 20 ICER = 497,542 SEK ป้องกัน CEV = 11/1000 patients FRS มากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ICER = 342,403 SEK ป้องกัน CEV = 14/1000 patients ถ้าความเต็มใจจ่าย 500,000 SEK/QALY rosuvastatin จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ มากกว่า ยาสมาณ simvastatin และ ยาสมาณ atorvastatin ข้อจำกัดคือ ขนาดของ simvastatin ที่ศึกษาไม่เป็น equivalence dose กับ rosuvastatin	27

รักษาและเพิ่มการติดตามผลการรักษา ซึ่งทำให้ค่าใช้จ่ายเพิ่มมากขึ้น หรือทำให้ผู้ป่วยไม่ให้ความร่วมมือในการรับประทานยาเช่นกัน

จากหลักฐานการศึกษาต่างๆ พบว่า rosuvastatin เป็นยาที่มีความน่าสนใจที่จะนำมาประเมินความคุ้มค่าเมื่อพิจารณาจาก ต้นทุน-ประสิทธิผล ปัจจัยที่ควรพิจารณาร่วม ได้แก่ ระดับความเสี่ยงเมื่อประเมินจาก Framingham risk score ของผู้ป่วยแต่ละรายโดยเฉพาะช่วงอายุที่เหมาะสม ขนาดยาที่ใช้ในการรักษาโดยไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยา เป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้า เปรียบเทียบกับสเตตินชนิดอื่น มีระยะเวลาการศึกษาอย่างน้อย 10 ปี เพื่อให้ได้ผลลัพธ์ทางคลินิกโดยใช้แบบจำลอง Markov ในการอธิบายการดำเนินไปของโรค

เอกสารอ้างอิง

1. National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference [online] 2001 [cited 2013 Jan 15]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf>
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB ,et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
3. Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC research notes*.2012;5:373-9.
4. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Davey SG, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease [abstract]. *Cochrane database of systematic review* [online] 2012 May [cited 2013 Jan 17]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2124966>.
5. Ward S, Loyd JM, Pandor A, Holmes M, Ryan A, Yeo W, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events [abstract] . *Health Technol Assess* [online] 2007 Apr [cited 2013 Jan 17];11(14):1-160. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408535>.
6. พิสนธิ์ จงตระกูล. การใช้ยาอย่างคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข.คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี จ (2) พ.ศ.2553;1-54.
7. ยุพิน ตามธีรนนท์, ปัทมรสี ขอนพุดชา, อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระพัฒน์นนท์, Lim S. การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยากุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดปฐมภูมิ.โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ.กรุงเทพมหานคร:กราฟิโกซิสเต็มส์: 2551.
8. Walker R, Donnelly A, Hill M, Harley J. Lipid modification cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary prevention and

- secondary prevention of cardiovascular disease. NICE. 2010;67 : 1-37.
9. Sharpe N. An update on statins. The New Zealand guidelines group cardiovascular guideline. [online] 2010 Aug [cited 2013 Jan 17]:1-12. Available from: http://www.bpac.org.nz/.../BPJ_30_statins_pages16-27.pdf
 10. Heart protection study collaborative group. Statin cost effectiveness in the United States for people at different vascular risk levels. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2009;2:65-72.
 11. Eldor R, Raz I. American Diabetes Association indications for statins in diabetes. Diabetes care. 2009;32 (2):s384-91.
 12. Consumer reports best buy drug. Cholesterol and Heart Disease Comparing Effectiveness, Safety, and Price. Consumers union of US. 2012:1-24.
 13. Farahani P. A perspective on principles of comparative cost effectiveness studies for pharmacotherapy of chronic disease. Clinical Diabetes. 2012;30(2):54-60.
 14. Willacy H. Prevention of cardiovascular disease. EMIS 2012;24:1-7.
 15. Kendrach MG, Kelly FM. Approximate equivalent rosuvastatin dose for temporary statin interchange programs [abstract]. Ann Pharmacother [online] 2004 Jun [cited 2013 Jan 17]. Available from :<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15187217>
 16. U.S. FDA. FDA modifies simvastatin guidelines to reduce risk of muscle injury[abstract]. Cardio smart [online] 2011 June [cited 2013 Jan 17]. Available from: <http://www.cardiosmart.org/News/Default.aspx?id=3756>
 17. Ara R, Pandor A, Stevens J, Rees A, Rafia R. Early high dose lipid lowering therapy to avoid cardiac events:a systematic review and economic evaluation [abstract]. Health Technol Assess. 2009;13 (34):1-74.
 18. สุระรอง ชินวงศ์.การประยุกต์ใช้เครื่องมือวิจัยและการรวบรวมข้อมูล.การประชุมเชิงปฏิบัติการเภสัชกรรมคลินิก ครั้งที่ 6/2554;28 มีนาคม-1 เมษายน 2554;เขื่อนทارا ดวงตะวันตก. เชียงใหม่.หน้า 1-16.
 19. Hlatky M. The cost effectiveness of rosuvastatin therapy; Jupiter (justification for the use of statin for prevention:an intervention trial evaluating rovastatin). JACC. 2010;57(7):792-3.
 20. Charles F, Lora L, Morton P, Leonard L. Drug information handbook with international trade names index. 1^{9th} ed. The United State of America : Lexi-comp; 2010.
 21. Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins DK, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al.Compareing impact and cost effectiveness of primary prevention

- strategies for lipid lowering [abstract]. J Ann Int Med [online] 2009 [cited 2013 Jan 27]; 150(4):243-54 Available from :[http:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221376](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19221376).
22. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Smolen LJ, Jensen MM, Fox KM, Gold A, et al. Cost effectiveness of rosuvastatin in patients at risk of cardiovascular disease base on finding from the JUPITER trial. [abstract]. J Med Econ. 2010;13(3):428-37.
 23. Wittwer,J.W.,”Monte Carlo Simulation Basic” From *Vertex42.com*, June 1, 2004 <http://www.vertex42.com/ExcelArticles/mc/MonteCarloSimulation.html>.
 24. Conly J, Clement F, Tonelli M, Hemmelgarn B,Klarenbach S,Lloyd A,et al.Cost effectiveness of the use of low and high potency statins in people at low cardiovascular risk. Can Med Assoc J. 2011;183 (16):E1180-E1188.
 25. Macdonald GP. Cost effectiveness of rosuvastatin for primary prevention of cardiovascular events according to Framingham risk score in patients with elevated c-reactive protein. J Am Osteopath Assoc.2010;110(8) : 427-36.
 26. Ohsfeldt RL, Gandhi SK, Fox KM, Stacy TA, Mckenney JM. Effectiveness and cost effectiveness of rosuvastatin atorvastatin and simvastatin among high risk patients in usual clinical practice. Am J Manag Care 2006;12:s412-23.
 27. อุษณีย์ กิตติวงสุนทร,วิทยา กุลสมบูรณ์. ประสิทธิภาพของยาอะทอร์วาสทาติน โรซุวาสทาติน และซิมวาสทาติน ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจขาดเลือดและผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงเทียบเท่าโรคหัวใจขาดเลือดในเวชปฏิบัติทั่วไป. วารสารเภสัชกรรมโรงพยาบาล 2552;19(2):93-101.
 28. Gandhi SK , Jensen MM, Fox KM, Smolen L, Olsson AG, Paulsson T.Cost-effectiveness of rosuvastatin in comparison with generic atorvastatin and simvastatin in Swedish population at high risk of cardiovascular event. Clinico Economics and Outcomes Research 2012;4:1-11.