

ต้นทุนประสิทธิผลของยาอโทรวาสเตตินรูปแบบผลึก และอสัณฐาน ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ

สุภาพร อ่อนสนธิ¹, เกศินี วาณิชชัง², ไกรสร อนูตรพงษ์พันธ์^{2*}

¹ฝ่ายเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Cost-Effectiveness of Crystalline and Amorphous Atorvastatin in the Secondary Prevention of Cardiovascular Disease

Supabhorn Onsanit¹, Kesinee wanichang², Kraisorn Anutarapongpan^{2*}

¹Pharmacy department, Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khonkaen University, Thailand

²Division of Cardiology, Faculty of Medicine, Khonkaen University, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: ยาอโทรวาสเตติน (Atorvastatin) เป็นยาที่ถูกสั่งใช้เป็นจำนวนมากในผู้ป่วยที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เมื่อมีการผลิตยาชื่อสามัญ ซึ่งเป็นยาที่มีความเท่าเทียมกับยาต้นแบบทางด้านเภสัชกรรม ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ จึงได้นำยาชื่อสามัญ เพิ่มเข้ามาในบัญชียา โดยยังคงมียาต้นแบบไว้ด้วย แต่เนื่องจากยาต้นแบบเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบผลึก (crystalline form) ส่วนยาชื่อสามัญอยู่ในรูปแบบอสัณฐาน (amorphous form) การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาด้านต้นทุนประสิทธิผลของยาอโทรวาสเตตินรูปแบบผลึก และอสัณฐานในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิในผู้ป่วยศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

วิธีการศึกษา: เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังโดยเก็บข้อมูลจากระบบฐานข้อมูลและแฟ้มประวัติการรักษา ในผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนยาอโทรวาสเตตินจากรูปแบบผลึก เป็นรูปแบบอสัณฐาน โดยผู้ป่วยต้องได้รับยาทั้งสองรูปแบบอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ประเมินผลลัพธ์การรักษาจากสัดส่วนผู้ป่วยที่ควบคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย อ้างอิงแนวทางของ ESC/EAS ปี ค.ศ. 2016 (ระดับ LDL-C เป้าหมาย < 70 mg/dL) คำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผล 1 หน่วย (Cost-effectiveness ratio target achievement rate; CER-TA) ร่วมกับต้นทุนค่ายา

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยที่ได้รับยาอโทรวาสเตตินรูปแบบอสัณฐานทั้งหมด 2,185 ราย มี 951 ราย ที่ได้ยาสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ แล้วได้รับการเปลี่ยนรูปแบบยาจากรูปแบบผลึก ค่าเฉลี่ยระดับ LDL-C ของผู้ป่วยหลังเปลี่ยนยาเป็นรูปแบบอสัณฐาน น้อยกว่าขณะได้รับยารูปแบบผลึก แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (mean ± SD: 92.24 ± 40.2, 96.92 ± 40.8, p < 0.001) และหลังเปลี่ยนยาเป็นรูปแบบอสัณฐาน มีสัดส่วนของผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมายการ

Background and Objective: Atorvastatin has one of the highest rate of prescribed medications at Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khon Kaen university. When generic drugs that were equivalent to the original drugs pharmaceutically produced, the generic was included in the list of Hospital medicines at Queen Sirikit Heart Center. However, the original atorvastatin was still available. The original drug was in crystalline form whereas the generic form was in amorphous form. The main objective of this study was to estimate the cost-effectiveness of crystalline and amorphous atorvastatin for the secondary prevention of cardiovascular disease at Queen Sirikit Heart Center of the Northeast, Khon Kaen University.

Methods: This was a retrospective study. We reviewed the database and medical record of patients whose treatment regimen had been switched from crystalline atorvastatin to amorphous atorvastatin and who had undergone treatment with each polymorph for at least six weeks. Effectiveness was determined based on the proportion of patients in whom the treatment goals were achieved according to ESC/EAS 2016 guidelines (LDL-C goal < 70 mg/dL). The cost-effectiveness ratio target achievement rate (CER-TA) was determined for analysis of cost-effectiveness.

Results: Of the 2,185 patients who had received amorphous atorvastatin, 951 had been changed from crystalline atorvastatin to amorphous atorvastatin for secondary cardiovascular prevention. The mean LDL-C

*Corresponding author : Kraisorn Anutarapongpan, Division of Cardiology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Thailand. E-mail: kaisorn_16@yahoo.com

รักษามากกว่า ก่อนเปลี่ยนรูปแบบยา แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 26.3 และ 21.4 ตามลำดับ, $p=0.001$) โดยมีค่า cost-effectiveness ratio (target achievement rate); CER-TA ในกลุ่มรูปแบบบอสนิฐาน ต่ำกว่ารูปแบบผลึก (136.4 และ 440.4 บาทต่อสัดส่วนของผู้ป่วยบรรลุเป้าหมายการรักษา)

สรุป: การใช้ยาออร์วาสเตตินรูปแบบบอสนิฐาน ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ มีต้นทุนประสิทธิผลโดยประเมินจากค่า CER-TA ต่ำกว่ารูปแบบผลึก

คำสำคัญ: ต้นทุนประสิทธิผล ออร์วาสเตติน LDL เป้าหมายรูปแบบผลึก รูปแบบบอสนิฐาน

of amorphous atorvastatin was less than that of patients using crystalline atorvastatin (mean \pm SD: 92.24 ± 40.2 , 96.92 ± 40.8 respectively), a result which was statistically significant ($p < 0.001$). The proportion of patients in whom treatment goals were achieved through treatment with amorphous atorvastatin was 26.3 % and crystalline atorvastatin was 21.4%, which was also a statistically significant finding ($p = 0.001$). Results of cost-effectiveness analysis found that CER-TA of amorphous atorvastatin was lower than that of crystalline atorvastatin (136.4 and 440.4 baht per proportion of patients who achieved treatment goals). **Conclusion:** The CER-TA of amorphous atorvastatin in the secondary prevention of cardiovascular disease was lower than that of crystalline atorvastatin.

Keywords: cost-effectiveness, atorvastatin, LDL achieve goal, crystalline form, amorphous form

ศรีนครินทร์เวชสาร 2562; 34(3): 219-225. • Srinagarind Med J 2019; 34(3): 219-225.

บทนำ

ยาลดไขมันในเลือดกลุ่มสเตตินเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับ low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) เพิ่ม high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) จากการศึกษาพบว่ายาในกลุ่มนี้ช่วยลดอัตราการตายและการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ทั้งในผู้ที่มีและไม่มีประวัติโรคหัวใจและหลอดเลือดลงได้อย่างชัดเจน¹ หากพยายามลด LDL-C ลงได้มากเท่าใด ยิ่งสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้มากเท่านั้น² แนวทางการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติของประเทศไทย แนะนำให้ใช้ simvastatin (ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ง) เป็นชนิดแรกร่วมกับการควบคุมอาหารและปรับพฤติกรรม ในกรณีที่ใช้ simvastatin 40 มก. ติดต่อกัน 6 เดือนแล้วไม่สามารถคุมระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมาย หรือเกิดอาการไม่พึงประสงค์ แนะนำให้เปลี่ยนไปใช้ atorvastatin ซึ่งจัดอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ บัญชี ง³ เป้าหมายในการรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงในการป้องกันการเกิด atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) อ้างอิงตาม European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias 2016 ในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด กำหนดเป้าหมายของการรักษาให้ LDL-C < 70 mg/dL หรือร้อยละการลดลงของระดับ LDL-C \geq ร้อยละ 50⁴

การศึกษาต้นทุนประสิทธิผล (Cost effectiveness analysis; CEA) ของยากลุ่มสเตตินทุกชนิดที่ผู้ป่วยได้รับโดย Jeong และคณะ⁵ ที่โรงพยาบาลเซนต์ เมรี่ กรุงโซล ประเทศเกาหลี ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2009 ถึง 2015 โดยการวัดเป็น LDL-C reduction rate (CEA-RR) และ LDL-C target achievement rate (CEA-TA) พบว่ายา rosuvastatin 20 mg มี CEA-RR

ต่ำกว่า atorvastatin (8.1 ดอลลาร์/ร้อยละการลดลงของ LDL-C vs 15.9 ดอลลาร์/ร้อยละการลดลงของ LDL-C, $p < 0.001$) แต่ CEA-TA ไม่แตกต่างกัน ในประเทศสเปน มีการศึกษาแบบ meta-analysis ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1993 ถึง 2003 เปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของยาลดไขมันกลุ่มสเตติน พบว่า atorvastatin 10 มก./วัน มีความคุ้มค่ามากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบร้อยละในการลดระดับ LDL-C รองลงมาคือ simvastatin 10 มก./วัน โดยมีมูลค่าต่อร้อยละ LDL-C ที่ลดลงอยู่ที่ 11-23 และ 12-21 ยูโร ตามลำดับ และยังพบว่า atorvastatin มีความคุ้มค่ามากที่สุดเช่นกันเมื่อเปรียบเทียบมูลค่าในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเป้าหมาย (อ้างอิงตามแนวทาง NCEP ATP III)⁶ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วย familial hypercholesterolemia เพื่อวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับการรักษาพร้อมของ atorvastatin กับ ezetimibe เทียบกับกลุ่มควบคุม โดยการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลจากอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio; ICER) ในมุมมองของระบบสุขภาพของประเทศสเปน พบว่าการใช้ atorvastatin ขนาดสูงสุดจะให้ต้นทุนประสิทธิผลดีที่สุด⁷

สำหรับประเทศไทย Rattanakunoprakarn H และคณะ⁸ ได้ศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของ simvastatin, atorvastatin และการรักษาพร้อมของ atorvastatin กับ ezetimibe ในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคเบาหวาน หรือโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลจาก ICER ในมุมมองของโรงพยาบาล ผลการศึกษาพบว่า atorvastatin มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มดีที่สุด (ICER = 561.1 บาทต่อร้อยละการลดลงของระดับ LDL-C ส่วนเพิ่ม และ 345.9 บาทต่อสัดส่วนของผู้ป่วยบรรลุเป้าหมายการรักษามาตรฐานส่วนเพิ่ม)

เนื่องจาก atorvastatin จัดอยู่ในกลุ่ม high intensity

statin ที่ความแรง 40-80 มก. ดังนั้นจึงมีการสั่งใช้เป็นจำนวนมากในผู้ป่วยศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ โดยในปี พ.ศ. 2559 พบว่า มีปริมาณการสั่งใช้มากเป็นอันดับหนึ่ง ประมาณสองหมื่นใบสั่งยา คิดเป็นมูลค่ายาสูงถึง 47 ล้านบาท เพื่อเป็นการควบคุมค่าใช้จ่ายด้านยา ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ จึงได้เพิ่มยาชื่อสามัญ (generic drug) ซึ่งเป็นยาที่มีความเท่าเทียมกับยาดั้งเดิมทางด้านเภสัชกรรม เข้ามาในบัญชียา โดยยังคงมียาดั้งเดิมไว้ด้วย แต่เนื่องจากยาดั้งเดิมเป็นยาที่อยู่ในรูปแบบผลึก ส่วนยาชื่อสามัญอยู่ในรูปแบบอสัณฐาน การมีพหุสัณฐาน (polymorph) ต่างกัน ซึ่งหมายถึงภาวะที่ไม่เสถียรของสารชนิดเดียวกันมีการจัดเรียงตัวได้หลายแบบ เป็นผลให้สารนั้นมีขนาดรูปร่าง ลักษณะที่ปรากฏภายนอกและคุณสมบัติทางเคมีกายภาพแตกต่างกันออกไป จึงอาจให้ผลที่แตกต่างกันเมื่อนำไปผลิตเป็นยาสำเร็จรูป ในเรื่องคุณสมบัติการดูดความชื้น (hygroscopicity) รูปร่างและขนาดของอนุภาค ความหนาแน่น (density) การไหล (flowability) การอัด (compactibility) และอาจทำให้ผลิตภัณฑ์ยามีคุณภาพแตกต่างกัน เช่น ความคงสภาพ (stability) อัตราการละลาย (dissolution rate) และชีวประสิทธิผล (bioavailability) จากการศึกษาของ Kim และคณะ⁹ เพื่อเปรียบเทียบคุณสมบัติของ atorvastatin ใน 2 รูปแบบ พบว่า atorvastatin ในรูปแบบอสัณฐาน มีค่าการละลายดีกว่า และอัตราการละลายเร็วกว่ายาในรูปแบบผลึก และหลังจากการรับประทานยามีการดูดซึมดีกว่ายาในรูปแบบผลึก นอกจากนี้ Ganesh และคณะ¹⁰ พบว่ายาในรูปแบบอสัณฐานมีอัตราการละลายเร็วกว่ายาในรูปแบบผลึก แต่จากการศึกษาค่าชีวประสิทธิผลของยา โดย Shimako และคณะ¹¹ พบว่ายาในรูปแบบผลึก มีค่าชีวประสิทธิผลสูงกว่ายาในรูปแบบอสัณฐาน โดยพิจารณาจากพื้นที่ใต้กราฟระหว่างความเข้มข้นของยาต่อเวลา (area under the curve; AUC) และการศึกษาของ Yamamura และคณะ¹² พบว่ายาในรูปแบบผลึกมีประสิทธิภาพมากกว่ายาในรูปแบบอสัณฐานถึง 1.5 เท่า จะเห็นได้ว่าการศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาที่มีพหุสัณฐานต่างกัน ยังมีความไม่สอดคล้องกัน นอกจากนี้ยังไม่มีการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยา atorvastatin ใน 2 รูปแบบนี้มาก่อน ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยา atorvastatin รูปแบบผลึก และอสัณฐาน ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ เพื่อนำข้อมูลที่ได้ไปใช้เป็นพื้นฐานในการพัฒนาแนวทางการรักษาในเชิงนโยบายของการใช้ยาเพื่อให้บรรลุเป้าหมายและมีความคุ้มค่าสูงสุด

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยเก็บข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนยาจากรูปแบบผลึกเป็นรูปแบบอสัณฐาน ระหว่างวันที่ 1 มกราคม ถึง 30 มิถุนายน พ.ศ. 2560 ประเมินผลลัพธ์ของการรักษาด้วยยาลดไขมันในเลือดทั้ง 2 รูปแบบ จากจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ตามเป้าหมาย (อ้างอิงแนวทางของ ESC/EAS 2016) โดยผู้ป่วยต้องได้รับยาทั้งสองรูปแบบอย่างน้อย 6 สัปดาห์และมีผลการตรวจระดับ LDL-C ไม่เกิน 9 เดือน นับจากวันเปลี่ยนรูปแบบยา ร่วมกับต้นทุนค่ายา (อ้างอิงต้นทุนของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ

มหาวิทยาลัยขอนแก่น) โดยรวบรวมข้อมูลย้อนหลังด้วยระบบคอมพิวเตอร์ และทบทวนประวัติการใช้ยาลดไขมันในเลือดจากเวชระเบียนของผู้ป่วยแต่ละราย ผู้ป่วยต้องไม่มีการปรับลดหรือเพิ่มชนิดของยาลดไขมันในเลือดชนิดอื่นในช่วงที่รวบรวมข้อมูล แต่สามารถปรับขนาดยา atorvastatin ได้ในกรณีที่มีระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเป้าหมาย สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนรูปแบบของยาจากรูปแบบผลึกเป็นรูปแบบอสัณฐาน แล้วเปลี่ยนกลับมาเป็นรูปแบบผลึก และผู้ป่วยที่ได้รับยาอื่นที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยากับ atorvastatin และมีการปรับขนาดยาระหว่างการรักษา จะถูกคัดออกจากการศึกษา การวิเคราะห์ทางสถิติใช้โปรแกรม SPSS version 19 วิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนาสำหรับข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ได้แก่ เพศ ประวัติโรคร่วม ประวัติทางสังคม indication for secondary prevention ยาลดไขมันกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ และ ยาที่เกิดปฏิกิริยาระหว่างยา โดยแสดงเป็นความถี่และร้อยละ ส่วนข้อมูลอายุ น้ำหนัก ระยะเวลาที่มีการตรวจระดับ LDL-C แสดงเป็นค่าเฉลี่ยและส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน หรือ มัชยฐานและพิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (Median ± interquartile range; IQR) กรณีการกระจายของข้อมูลไม่เป็นปกติ สำหรับการเปรียบเทียบระดับไขมันในเลือดก่อนและหลังการเปลี่ยนรูปแบบยา ใช้สถิติ paired samples T-test และเปรียบเทียบจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C บรรลุเป้าหมาย วิเคราะห์โดยใช้ Chi-square test โดยการทดสอบทางสถิติ กำหนดระดับความเชื่อมั่น (confidence interval) ร้อยละ 95 การวิเคราะห์จะถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อ $p < 0.05$ การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยาก่อนและหลังเปลี่ยนรูปแบบยา โดยคำนวณหาอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผล 1 หน่วย (cost effectiveness ratio; CER) คำนวณจาก

$$CER-TA^* (\text{บาท}/\%) = \text{yearly cost} (\text{บาท}) / \text{target achievement rate} (\%)$$

* CER-TA = Cost-effectiveness ratio (target achievement rate)

การศึกษานี้ได้ผ่านการพิจารณารับรองจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น เลขที่โครงการ HE601495 เมื่อวันที่ 4 ม.ค. 2561

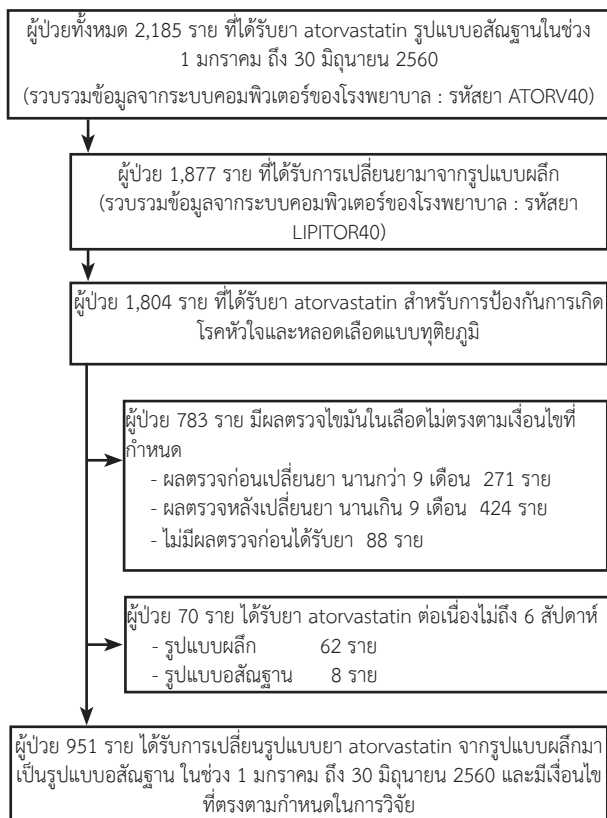
ผลการศึกษา

ข้อมูลจากฐานข้อมูลระบบ Medtrak และ Health object ของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ในช่วงวันที่ 1 ม.ค. - 30 มิ.ย. 2560 มีผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin รูปแบบอสัณฐานทั้งหมด 2,185 ราย (สืบค้นจาก รหัสยา atorvastatin sandoz) เป็นผู้ป่วยที่ได้รับการเปลี่ยนยามาจากรูปแบบผลึก จำนวน 1,877 ราย ได้รับยาสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ 1,804 ราย (ร้อยละ 82.6 ของผู้ป่วยที่ได้รับยารูปแบบอสัณฐานทั้งหมด) และมีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการตรงตามเงื่อนไข 951 ราย จำนวนผู้ป่วยที่ทบทวนประวัติจากเวชระเบียน (จำนวน 1,877 ราย) พบว่ามีผู้ป่วยที่ถูกคัดออกจากการศึกษา 926 ราย โดยร้อยละ 84.6 ของผู้ป่วยที่ถูกคัดออกเป็นผู้ป่วยที่มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ไม่ตรงตามเงื่อนไข ร้อยละ 7.9 เป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ยาสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ และผู้ป่วยร้อยละ 7.6 เป็นผู้ป่วยที่ได้รับยาในรูปแบบผลึก และรูปแบบอสัณฐานไม่ถึง 6 สัปดาห์ (62 ราย และ 8 ราย ตามลำดับ) (รูปที่ 1)

ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยเพศชาย (ร้อยละ 68.8) มีอายุเฉลี่ย 63.8 ± 9.8 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 63.8 ± 12.0 กิโลกรัม เป็นผู้ป่วยเบาหวาน 348 ราย (ร้อยละ 36.6) มีภาวะความดันโลหิตสูงร่วมด้วย 434 ราย ส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยหลังใส่ขดลวดค้ำยันผนังหลอดเลือดหรือผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (ร้อยละ 85.4) รองลงมาเป็นผู้ป่วยที่มีประวัติการเกิดภาวะหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ยาเบาหวานที่มีผลต่อระดับไขมันในเลือดที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยมากที่สุด คือ ยาในกลุ่ม thiazolidinedione (ร้อยละ 4.2) ยาลดไขมันในเลือดกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยได้รับร่วมด้วยส่วนใหญ่คือ gemfibrozil (ร้อยละ 6.7) มีการใช้ยา amiodarone และ diltiazem ในผู้ป่วย 4 ราย และ 11 ราย ตามลำดับ (ตารางที่ 1)

โดยพบว่าขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับส่วนใหญ่คือ 40 มก./วัน (รูปแบบผลึก 715 ราย และ รูปแบบอสัณฐาน 716 ราย) มีการปรับเปลี่ยนขนาดยา 29 ราย โดยเป็นการปรับเพิ่มขนาดยา 26 ราย ปรับลดขนาดยา 3 ราย ระยะเวลาที่มีการตรวจระดับ LDL-C ก่อนและหลังการเปลี่ยนรูปแบบยา ห่างจากวันเปลี่ยนรูปแบบยา เป็น 10.0 ± 17.4 สัปดาห์ และ 17.9 ± 15.0 สัปดาห์ (Median \pm IQR) ตามลำดับ ระดับ LDL-C และ total cholesterol ของทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ HDL-C และ



รูปที่ 1 การคัดเลือกผู้ป่วยเพื่อทำการวิจัย

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (N = 951 ราย)

	จำนวน (ร้อยละ)
เพศ ชาย	654 (68.8)
อายุ ค่าเฉลี่ย \pm SD	63.8 ± 9.8
น้ำหนัก ค่าเฉลี่ย \pm SD	63.8 ± 12.0
ประวัติโรคร่วม	
โรคความดันโลหิตสูง	434 (45.6)
โรคเบาหวาน	348 (36.6)
ประวัติทางสังคม	
สูบบุหรี่	90 (9.5)
ดื่มแอลกอฮอล์	34 (3.6)
Indication for secondary prevention (ASCVD)	
Post PCI/CAGB	812 (85.4)
Acute coronary syndrome	786 (82.6)
History of MI	655 (68.9)
Stable angina	43 (4.5)
Prior stroke/TIA	23 (2.4)
PAD/ Post arterial revascularization	25 (2.6)
Antihyperglycemic drug (ขนาดยาคงที่ตลอดการรักษา)	
Thiazolidinedione	40 (4.2)
ยาลดไขมันกลุ่มอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ (ขนาดยาคงที่ตลอดการรักษา)	
Gemfibrozil	64 (6.7)
Fenofibrate	11 (1.2)
Drug interaction (ขนาดยาคงที่ตลอดการรักษา)	
Amiodarone	4 (0.4)
Diltiazem	11 (1.2)

หมายเหตุ ASCVD; atherosclerotic cardiovascular disease, PCI; percutaneous coronary intervention, CAGB; coronary artery bypass grafting, MI; myocardial infarction, TIA; transient ischemic attack, PAD; peripheral artery disease

triglyceride สัดส่วนของผู้ป่วยที่ระดับ LDL-C ได้ตามเป้าหมายของยาในรูปแบบผลึก และ รูปแบบอสัณฐาน มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ร้อยละ 21.4 และ 26.3 ตามลำดับ, $p = 0.001$) และกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin รูปแบบอสัณฐานมีต้นทุนค่ายาเฉลี่ยต่อคนต่อปีต่ำกว่ากลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin รูปแบบผลึก ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยต้นทุนค่ายาเฉลี่ยต่อคนต่อปี ของยาในรูปแบบผลึก

และรูปแบบอสัณฐาน อยู่ที่ $9,448.1 \pm 3,221.1$ บาท และ $3,585.5 \pm 1,264.9$ บาท ตามลำดับ (mean \pm SD, $p < 0.001$) เมื่อวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยา atorvastatin ทั้งสองรูปแบบ โดยประสิทธิผลประเมินจากสัดส่วนของผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมายการรักษา พบว่าต้นทุนประสิทธิผล (CER-TA) ของกลุ่มที่ได้รับ atorvastatin รูปแบบอสัณฐาน ต่ำกว่า atorvastatin รูปแบบผลึก (ตารางที่ 2)

วิจารณ์

เนื่องจากยาในรูปแบบอสัณฐาน ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการเภสัชกรรมและการบำบัดของโรงพยาบาล ให้

เข้ามาบรรจุอยู่ในบัญชียาของศูนย์หัวใจสิริกิติ์ เพราะเป็นยาที่ผ่านมาตรฐานตามข้อกำหนดหลักเกณฑ์การขึ้นทะเบียนตำรับยาสามัญของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ซึ่งมีความเท่าเทียมกับยาต้นแบบทางด้านเภสัชกรรม ดังนั้นโรงพยาบาลจึงได้กำหนดให้จ่ายยา atorvastatin ในรูปแบบอสัณฐานทดแทนยาในรูปแบบผลึกในผู้ป่วยสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้า เพื่อช่วยลดต้นทุนค่ายาของโรงพยาบาล การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังจากการทบทวนประวัติจากเวชระเบียนและฐานข้อมูลในระบบคอมพิวเตอร์ของผู้ป่วยแต่ละรายในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ซึ่งเป็นสถานพยาบาลระดับตติยภูมิ พิจารณาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับยาลดไขมัน

ตารางที่ 2 การใช้ยา atorvastatin และต้นทุนประสิทธิผลต่อระดับไขมันในเลือด (N = 951 ราย)

	รูปแบบผลึก	รูปแบบอสัณฐาน	p-value
ขนาดยา Atorvastatin (มก./วัน) n, (ร้อยละ)			
10	1 (0.11)	1 (0.11)	N/A
20	122 (12.83)	112 (11.78)	N/A
40	715 (75.18)	716 (75.29)	N/A
60	32 (3.36)	34 (3.58)	N/A
80	81 (8.52)	88 (9.25)	N/A
จำนวนผู้ป่วยที่มีการปรับขนาดยา (ราย)			
เพิ่มขนาดยา	26		N/A
ลดขนาดยา	3		N/A
ระยะเวลาที่มีการตรวจระดับ LDL-C นับตั้งแต่วันเปลี่ยนรูปแบบยา			
Median \pm IQR (สัปดาห์)	10.0 \pm 17.4	17.9 \pm 15.0	N/A
ระดับไขมันในเลือด*: mean \pm SD, (mg/dL)			
- LDL-C	96.92 \pm 40.82	92.24 \pm 40.22	< 0.001
- HDL-C	43.98 \pm 14.45	44.78 \pm 17.03	0.205
- TG	150.44 \pm 83.27	150.27 \pm 83.28	0.896
- TC	157.50 \pm 45.00	152.49 \pm 47.75	< 0.001
จำนวนผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมาย			
บรรลุเป้าหมาย, n (ร้อยละ)	204 (21.4)	250 (26.3)	0.001 [†]
ต้นทุน			
ต้นทุนค่ายา (บาท/day)	24,616.8	9,342.0	N/A
ต้นทุนค่ายา (บาท/ปี)	8,985,132.0	3,409,837.4	N/A
ต้นทุนเฉลี่ย (บาท/คน/ปี)	9,448.1 \pm 3,221.1	3,585.5 \pm 1,264.9	< 0.001*
CER-TA [‡] (บาท/ร้อยละ)	440.4	136.4	N/A

* วิเคราะห์โดย paired samples T-test, † วิเคราะห์โดย Chi-Square test

‡ CER-TA = Cost-effectiveness ratio (target achievement rate), CER-TA (บาท/%) = yearly cost (บาท)/target achievement rate (%)

หมายเหตุ IQR; interquartile range, LDL-C; low density lipoprotein cholesterol, HDL-C; high-density lipoprotein cholesterol, TG; triglyceride cholesterol, TC; total cholesterol

เลือดสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ ที่ได้รับการเปลี่ยนยา atorvastatin จากรูปแบบผลึกมาเป็นรูปแบบบอัสฐาน เมื่อได้รับยาติดต่อกันอย่างน้อย 6 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบวาระดับ LDL-C และ total cholesterol ก่อนและหลังเปลี่ยนรูปแบบยา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบความแตกต่างของระดับ HDL-C และ triglyceride ซึ่งระยะเวลาหลังจากผู้ป่วยได้รับยาอย่างน้อย 6 สัปดาห์ เป็นเวลาที่จะเห็นผลของยาเต็มที่ (full effect) จากการรักษาด้วยยา atorvastatin แล้ว โดยเมื่อให้การรักษาภาวะไขมันในเลือดสูงด้วย atorvastatin พบวาระดับไขมันในเลือดจะลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 1 สัปดาห์แรก แต่จะใช้เวลามากกว่า 2 สัปดาห์ จึงจะเห็นผลของยาเต็มที่ อย่างไรก็ตามพบว่าหลังได้รับยามากกว่า 2 สัปดาห์ ระดับไขมันในเลือดยังคงลดลงได้จนถึงสัปดาห์ที่ 6¹³ ดังนั้นเพื่อให้มั่นใจว่าผลของยา atorvastatin ให้ผลการรักษาเต็มที่แล้ว การศึกษาจึงเลือกศึกษาในผู้ป่วยที่ได้รับยาอย่างน้อย 6 สัปดาห์

สัดส่วนของผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ตามเป้าหมายของยา ทั้งสองรูปแบบแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ร้อยละ 21.4 ขณะได้ยาแบบผลึก และร้อยละ 26.3 หลังเปลี่ยนยาเป็นรูปแบบบอัสฐาน (p = 0.001) เมื่อนำมาวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (CER-TA) พบว่า atorvastatin รูปแบบบอัสฐานมีต้นทุนประสิทธิผลต่ำกว่ารูปแบบผลึก และเนื่องจากเป็นยาที่มีราคาถูกกว่า เมื่อนำมาวิเคราะห์ค่ายาที่ประหยัดได้เมื่อเปลี่ยนยา atorvastatin จากรูปแบบผลึก มาเป็นรูปแบบบอัสฐาน พบว่าสามารถประหยัดค่ายาได้ 5,575,295 บาทต่อปี คิดเป็น 5,862 บาทต่อคนต่อปี การศึกษาที่ผ่านมายังไม่เคยมีการศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของยา atorvastatin 2 รูปแบบนี้มาก่อน มีเพียงการศึกษาของ Kim และคณะ¹⁴ ที่ศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาซีสตามีน และยาต้นแบบที่ประเทศเกาหลี ในการลดระดับ LDL-C ซึ่งเป็นการศึกษารูปแบบ RCT ในผู้ป่วยไขมันในเลือดสูงที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ติดตามการรักษานาน 8 สัปดาห์ พบว่าการลดลงของระดับ LDL-C ของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และความปลอดภัยด้านยาของทั้งสองกลุ่ม ไม่มีความแตกต่างกัน รวมถึงไม่มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ (adverse event) ที่รุนแรงในทั้งสองกลุ่ม แต่การศึกษานี้ให้ผลไม่สอดคล้องกันกับงานวิจัยดังกล่าว โดยพบว่าสัดส่วนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C อยู่ในช่วงเป้าหมายก่อนและหลังการเปลี่ยนรูปแบบยา มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ อาจเนื่องจากการปรับเพิ่มขนาดยาขึ้นในกรณี que ผู้ป่วยยังมีระดับ LDL-C ไม่ได้ตามเป้าหมาย ทำให้จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ LDL-C ตามเป้าหมายเพิ่มขึ้นหลังจากเปลี่ยนรูปแบบยา สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับต้นทุนประสิทธิผลของยา มีเพียงการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยาในกลุ่มสเตตินคนละชนิด ที่ให้ผลการศึกษาสอดคล้องกันที่แสดงให้เห็นว่าการใช้ atorvastatin น่าจะมีความคุ้มค่ามากที่สุด เช่นการศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของยา atorvastatin และยา rosuvastatin ในการใช้เป็น primary และ secondary cardiovascular prevention ในประเทศบราซิล และโคลัมเบีย พบว่าการเลือกใช้ atorvastatin น่าจะทำให้เกิดความคุ้มค่า

มากกว่า¹⁵ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Smith และ McBurney¹⁶ ได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบต้นทุนประสิทธิผลของยากลุ่มสเตติน ในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเป้าหมายตาม NCEP ATP II เป็นการศึกษาแบบสุ่ม จาก 158 สถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาพบว่า ยา atorvastatin มีต้นทุนในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเป้าหมายต่ำที่สุด ซึ่งน้อยกว่ายาอื่นๆ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.01) และการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลของยาลดไขมันในเลือดในผู้ป่วยภาวะไขมันในเลือดสูงที่มีและไม่มีความเสี่ยงในการเกิดโรค atherosclerotic ในการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเป้าหมายตาม NCEP ATP II ในประเทศสหรัฐอเมริกา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin มีจำนวนผู้ป่วยที่ระดับ LDL-C ลดลงจนถึงเป้าหมายมากที่สุด (p < 0.05)¹⁷ ในประเทศไทยมีการศึกษาของ Kongnakorn และคณะพบว่า atorvastatin 80 มก./วัน มีความคุ้มค่าในการป้องกันแบบทุติยภูมิต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารีของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง¹⁸

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยที่ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ฯ เพียงแห่งเดียว โดยข้อมูลได้จากการทบทวนประวัติการรักษาของผู้ป่วยแต่ละราย จากเวชระเบียนและระบบฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ จึงไม่สามารถประเมินข้อมูลในเรื่องความร่วมมือในการรักษาของผู้ป่วย (adherence) รวมถึงการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีผลต่อระดับ LDL-C อย่างไรก็ตามเนื่องจากการเป็นการศึกษาในคนคนเดียว ดังนั้นทั้งความร่วมมือในการรักษาและการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมของผู้ป่วย น่าจะไม่มี ความแตกต่างกันมากนัก แต่หากต้องการได้ข้อมูลที่ถูกต้องมากยิ่งขึ้น อาจมีการพัฒนาแบบสอบถาม และเก็บรวบรวมข้อมูลในส่วนนี้เพิ่มขึ้น หรือทำการศึกษาด้านทุนประสิทธิผลแบบติดตามไปข้างหน้า พร้อมทั้งพิจารณาค่าใช้จ่ายอื่นๆ ที่นอกเหนือจากต้นทุนค่ายาเพียงอย่างเดียว และควรมีการควบคุมพฤติกรรมในการรับประทานยาของผู้ป่วยให้เหมือนกัน สำหรับระยะเวลาที่มีการตรวจระดับ LDL-C ก่อนและหลังถูกเปลี่ยนรูปแบบยา ควรกำหนดเวลาที่เหมาะสมโดยตรวจระดับไขมันในเลือดก่อนเปลี่ยนยา และหลังเปลี่ยนยาควรเป็นเวลาที่ยาวที่สุดแต่น้อยกว่า 6 สัปดาห์ และงานวิจัยนี้ไม่ได้มีติดตามการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ซึ่งอาจมีผลต่อค่าใช้จ่ายที่อาจเพิ่มขึ้นหากผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเมื่อมีการเปลี่ยนรูปแบบยา

นอกจากนี้การศึกษานี้พิจารณาเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin ในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิเท่านั้น ดังนั้นจึงไม่รวมผู้ป่วยที่ใช้ยาสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ แต่หากต้องการขยายผลการศึกษาให้กว้างมากขึ้น เพื่อเป็นข้อมูลในการเลือกจ่ายได้อย่างคุ้มค่า อาจรวมผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ใช้ยาสำหรับการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิร่วมด้วยในการศึกษาต่อไป

สรุป

การใช้ atorvastatin รูปแบบบอัสฐานในการป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบทุติยภูมิ มีต้นทุนประสิทธิผลโดยประเมินจากค่า CER-TA ต่ำกว่ายาในรูปแบบผลึก

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ภาคตะวันออกเฉียงเหนือมหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ 61001) ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณผู้เกี่ยวข้องในหน่วยงานทุกท่านที่ให้การสนับสนุน และประสานงานในทุกๆ ด้านจนกระทั่งงานวิจัยนี้สำเร็จลงด้วยดี ขอขอบคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ภัทรพงษ์ มกรเวส ผู้อำนวยการศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ฯ และ เกษัชกรหญิงเนาวคุณ อริยพิมพ์ หัวหน้าฝ่ายเภสัชกรรมที่ให้การสนับสนุน และอนุญาตให้ข้าพเจ้าได้ทำการวิจัยในศูนย์หัวใจสิริกิติ์ ฯ ขอขอบคุณ นางวรกานต์ จันทนุช หัวหน้างานเทคโนโลยีสารสนเทศ ผู้ดูแลระบบคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาลที่ช่วยดูแลเรื่องการรวบรวมข้อมูลย้อนหลังให้งานวิจัยนี้สามารถดำเนินการสำเร็จได้

เอกสารอ้างอิง

1. Grundy S, Cleeman J, Merz C, Brewer H, Clark L, Hunninghake D, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
2. Cannon C, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
3. ราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย. แนวทางเวชปฏิบัติการใช้ยารักษาภาวะไขมันผิดปกติ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด. ปทุมธานี: เอ-พลัส ปริ้นท์; 2560.
4. Catapano A, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman M, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999-3058.
5. Jeong YJ, Kim H, Baik SJ, Kim TM, Yang SJ, Lee SH, et al. Analysis and comparison of the cost effectiveness of statins according to the baseline low-density lipoprotein cholesterol level in Korea. *J Clin Pharm Ther* 2017; 42: 292-300.
6. Plans-Rubi P. Cost-effectiveness analysis of cholesterol-lowering therapies in Spain. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6: 177-88.
7. Alonso R, de Bobadilla J, Méndez I, Lázaro P, Mata N, Mata P. Cost-effectiveness of managing familial hypercholesterolemia using atorvastatin-based preventive therapy. *Rev Esp Cardiol (English Edition)* 2008; 6: 382-93.
8. Rattanakunoprakam H, Tewthanom K, Sakthong P. Cost-effectiveness analysis of simvastatin atorvastatin and atorvastatin-ezetimibe combination among patients with diabetes mellitus or cardiovascular disease in general practice. *Value Health* 2015; 18: A141.
9. Kim MS, Jin SJ, Kim SJ, Park HJ, Song HS, Reinhard HHN, et al. Preparation, characterization and in vivo evaluation of amorphous atorvastatin calcium nanoparticles using supercritical antisolvent (SAS) process. *Eur J Pharm Biopharm* 2008; 69: 454-65.
10. Ganesh S, Vibha P, Lokesh K, Arvind KB. Solid state characterization of commercial crystalline and amorphous atorvastatin calcium samples. *AAPS Pharm Sci Tech* 2010; 11: 598-609.
11. Shimako O, Takashi W, Saburo H, Masami M, Yoshio K, Takaaki T, et al. Atorvastatin (CI-981) clinical pharmacokinetic study (I) - relative bioavailability of amorphous and crystalline preparations of atorvastatin. *Jpn Pharmacol Ther* 1998; 26: 1241-52.
12. Yamamura T, Oikawa S, Saito Y, Mabuchi H, Matsuzawa Y, Ohashi Y, et al. Clinical efficacy of CI-981 (atorvastatin) with heterozygous familial hypercholesterolemia. *J Clin Ther Med* 1998; 14: 2031-54.
13. Tozer TN, Rowland M. Introduction to pharmacokinetics and pharmacodynamics: The quantitative basis of drug therapy. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
14. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther* 2010; 32: 1896-905.
15. Mould-Quevedo JF, Gutiérrez-Ardila MV, Eduardo Ordóñez Molina J, Nicolás Vargas Zea B. Cost-effectiveness analysis of atorvastatin versus rosuvastatin in primary and secondary cardiovascular prevention populations in Brazil and Columbia. *Value Health Reg Issues* 2014; 48 - 57.
16. Smith DG, McBurney CR. An economic analysis of the atorvastatin comparative cholesterol efficacy and safety study (ACCESS). *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (Suppl1) : 13-23.
17. Koren MJ, Smith DG, Hunninghake DB, Davidson MH, McKenney JM, Weiss SR, et al. The cost of reaching national cholesterol education program (NCEP) goals in hypercholesterolaemic patients: a comparison of atorvastatin, simvastatin, lovastatin and fluvastatin. *Pharmacoeconomics* 1998; 14: 59-70.
18. Kongnakorn T, Ward A, Roberts C, O'Brien J, Proskorovsky I, Caro J. Economic evaluation of atorvastatin for prevention of recurrent stroke based on the SPARCL Trial. *Value Health* 2009; 12: 880-7.