

1.12 Lipid regulating drugs

Simvastatin

บิลูชี ก

รูปแบบ tab 10, 20, 40 mg

เงื่อนไข

1. ผู้ป่วยมีประวัติเกิด cardiovascular event เริ่มให้ยาเมื่อ LDL-C มากกว่า 100 mg/dL โดยมีเป้าหมายลดให้ต่ำกว่า 100 mg/dL หรือต่ำกว่า 70 mg/dL หากมีโรคหัวใจขาดเลือดรุนแรง

2. ผู้ป่วยมีโรคหัวใจขาดเลือดหรือมีความเสี่ยงเทียบเท่า ได้แก่ โรคหลอดเลือดส่วนปลาย, abdominal aortic aneurysm, symptomatic carotid artery disease และโรคเบาหวาน เริ่มให้ยาเมื่อ LDL-C มากกว่า 130 mg/dL โดยมีเป้าหมายลดให้ต่ำกว่า 100 mg/dL

3. ผู้ป่วยที่ไม่เข้ากับข้อ 1 และ 2 ให้ดูว่ามีปัจจัยเสี่ยงอื่นต่อไปนี้อีกกี่ข้อ

- สูบบุหรี่

- ความดันเลือดสูง (ความดันเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 140/90 มิลลิเมตรปรอท หรือกำลังใช้ยาลดความดันเลือดอยู่)

- HDL cholesterol น้อยกว่า 40 mg/dL *

- มีประวัติครอบครัว (เฉพาะพ่อ แม่ พี่ น้อง) เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือมีการเสียชีวิตอย่างกะทันหัน ในญาติผู้ชายอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 55 ปี หรือ ญาติผู้หญิงอายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 65 ปี

- อายุ ผู้ชาย ≥ 45 ปี ผู้หญิง ≥ 55 ปี

*หาก HDL-C ≥ 60 mg/dL ให้หักลบปัจจัยเสี่ยงข้ออื่นออกหนึ่งข้อ

3.1 ในกรณีมีปัจจัยเสี่ยงอื่น 0 -1 ข้อ และมี LDL-C มากกว่า 160 mg/dL ให้ควบคุมอาหาร ลดน้ำหนัก ออกกำลังกายเป็นเวลา 3 เดือน หากไม่สามารถลด LDL-C ให้ต่ำกว่า 160 mg/dL ได้ ควรเริ่มยา simvastatin ลดให้ได้เป้าหมายต่ำกว่า 160 mg/dL

3.2 ในกรณีมีปัจจัยเสี่ยงอื่นตั้งแต่ 2 ข้อขึ้นไป ให้ทำการคำนวณหา Framingham risk score ซึ่งคือความเสี่ยงที่จะเกิด cardiovascular event ในเวลา 10 ปีข้างหน้า

3.2.1 คำนวณได้น้อยกว่า 10 % เริ่มให้ยาเมื่อ LDL-C ≥ 160 mg/dL โดยมีเป้าหมายลดให้ต่ำกว่า 130 mg/dL

3.2.2 คำนวณได้ 10-20 % เริ่มให้ยาเมื่อ LDL-C ≥ 130 mg/dL โดยมีเป้าหมายลดให้ต่ำกว่า 130 mg/dL

3.2.3 คำนวณได้มากกว่า 20% ใช้หลักเกณฑ์เดียวกับผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดหรือเทียบเท่า(ข้อ 2)

คำเตือนและข้อควรระวัง

1. ผู้ป่วยรายใหม่ ไม่ควรใช้ simvastatin เกินกว่า 40 มก.ต่อวัน ผู้ป่วยเดิมที่ใช้ simvastatin เกินกว่า 40 มก. ต่อวัน มาเป็นเวลานาน (ตั้งแต่ 1 ปี ขึ้นไป) โดยไม่เกิดผลข้างเคียง ยังคงใช้ยาในขนาดเดิมต่อไปได้

2. simvastatin มีอันตรกิริยากับยาหลายชนิด โดยห้ามใช้ร่วมกับยาบางชนิด เช่น HIV protease inhibitors, gemfibrozil, erythromycin, clarithromycin, telithromycin, itraconazole, ketoconazole เป็นต้น หรือ ต้องลดขนาดยาลง โดยห้ามใช้ simvastatin เกิน 20 มก.ต่อวันร่วมกับ amlodipine หรือ amiodarone และห้ามใช้ simvastatin เกิน 10 มก.ต่อวันร่วมกับ diltiazem หรือ verapamil

Atorvastatin

บัญชี

รูปแบบ tab 40 mg

เงื่อนไข

1) ใช้ยา simvastatin ขนาด 40 มก. ติดต่อกัน 6 เดือน แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับ LDL-C ได้ถึงค่าเป้าหมาย (ดูเงื่อนไข simvastatin) หรือ มีผลข้างเคียง¹ ก่อนครบเวลา 6 เดือน หรือ

2) ใช้กับผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ simvastatin ได้

Rosuvastatin

รูปแบบ tab

ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เหตุผล แม้ว่า rosuvastatin ลดระดับไขมันในเลือดหลังจากที่ใช้ simvastatin 40 mg ลงได้อีก อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ชัดเจนว่า rosuvastatin มี cardiovascular outcomes ที่ต่างกับ atorvastatin หรือ simvastatin แต่มีความคุ้มค่าน้อยกว่า atorvastatin

Atorvastatin tab ความแรงอื่น ๆ, Pravastatin tab, Pitavastatin tab, Fluvastatin ER tab/cap

ไม่คัดเลือกไว้ในบัญชี เหตุผล มี simvastatin ซึ่งมีความคุ้มค่ามากกว่าไว้ใช้แล้ว

¹ หมายถึง ALT เพิ่มขึ้น 3x ของค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper limit of normal) หรือ CPK เพิ่มขึ้นมากกว่า 5x ของค่าสูงสุดของค่าปกติ (upper limit of normal)

1. ข้อมูลโดยสรุป

ความผิดปกติของระดับไขมันในเลือดอาจส่งผลต่อการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือดได้ แนวทางการรักษาหรือป้องกัน นอกเหนือจากการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น อาหาร การออกกำลังกาย แล้ว⁽¹⁾ การใช้ยายังเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีประสิทธิภาพในการป้องกันเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือดที่เกี่ยวกับความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด โดยเฉพาะยากลุ่ม statin⁽¹⁻⁴⁾

Simvastatin เป็นรายการยาที่อยู่ในบัญชี ก ซึ่งมีประสิทธิภาพ ปลอดภัย ในการใช้กับผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่อการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด⁽⁵⁾ และการใช้ยาจะยิ่งมีค้ำค่ามากขึ้น^(6, 7) หากผู้ป่วยมีความเสี่ยง⁽⁸⁾ มากขึ้น อย่างไรก็ตาม ยังมีผู้ป่วยบางส่วนที่แม้ปรับเปลี่ยนพฤติกรรมร่วมกับใช้ยา simvastatin วันละ 40 mg แล้ว ก็ยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในช่วงค่าเป้าหมายได้ และจำเป็นต้องใช้ยา statin ที่มีความแรงมากขึ้นเพื่อควบคุมระดับไขมันในเลือดที่ผิดปกติดังกล่าว⁽⁹⁾ คณะอนุกรรมการพัฒนายาหลักแห่งชาติจึงได้คัดเลือกยา atorvastatin 40 mg เพื่อให้เป็นประโยชน์กับผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว⁽¹⁰⁻¹²⁾ ซึ่ง atorvastatin 40 mg มีความปลอดภัยกว่า simvastatin 80 mg⁽¹³⁾ และมีค้ำค่าสูงที่สุดเมื่อเทียบกับ atorvastatin ความแรงอื่นๆ⁽¹¹⁾ (หัวข้อ 8 หน้า 16)

สำหรับ rosuvastatin เป็นยาที่พิจารณาแล้วไม่ได้รับการคัดเลือกไว้ในบัญชี เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่ชัดเจนว่า rosuvastatin มีประโยชน์ทางคลินิกเหนือไปกว่า atorvastatin (หัวข้อ 7 หน้า 15) ส่วนยาอื่นๆ ในกลุ่ม statin นั้นไม่ได้รับการคัดเลือกไว้ในบัญชี เนื่องจากไม่มีหลักฐานทางที่แสดงถึงประโยชน์ทางคลินิกว่าเหนือกว่า simvastatin อีกทั้ง simvastatin ยังมีความค้ำค่าเหนือกว่ายาอื่นๆ ที่ไม่ได้คัดเลือกไว้ในบัญชี

2. แนวทางการจัดทำข้อมูล

เนื่องจากกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin 40 mg แล้วยังไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้อยู่ในค่าเป้าหมายได้ จึงได้พิจารณา statin อื่น ที่มีความแรงสูงขึ้นเพื่อใช้ในกรณีดังกล่าว โดยมีประเด็นที่ใช้พิจารณา ดังนี้

- กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statin
- ประสิทธิภาพของยากลุ่ม statin
- ความปลอดภัยของ simvastatin 80 mg
- ความค้ำค่าในการใช้ยากลุ่ม statin
- ความจำเป็นของการใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin แล้วค่าระดับไขมันไม่ถึงเป้าหมาย
- Practice guidelines
- การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ atorvastatin
- คะแนน ISaE และ EMCI(18) **ของยากลุ่ม statin**
- อื่นๆ

3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ

ฝ่ายเลขานุการฯ มีข้อมูลเพิ่มเติมในประเด็นที่พิจารณาดังต่อไปนี้

1. กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม statin

ข้อมูลจาก MicroMedex 2011⁽¹⁴⁾ เรื่องกลไกการออกฤทธิ์ของ statin นั้น พบว่า (1) statin นอกจากออกฤทธิ์โดยลดการสร้าง LDL-C แล้ว (2) ยังป้องกัน plaque rupture โดยลดการทำงานของ macrophage และ (3) ยังอาจเป็น anti-thrombotic agents

“...3) Increasing evidence suggests that in addition to decreasing coronary morbidity and mortality by lowering low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), statins also effect the blood vessel wall, blood flow, and constituents of the blood (Smilde et al, 2000; Vaughan et al, 1996). Since atherosclerosis is an inflammatory disorder, macrophages contribute to plaque formation and subsequent rupture; statins have been shown to decrease cholesterol synthesis within macrophages which may reduce macrophage activation and plaque rupture. Statins also may inhibit the deleterious effects of platelet-derived growth factor (PDGF) by inhibiting DNA synthesis. This reduces macrophage, platelet, smooth muscle cell, and fibroblast migration and proliferation within blood vessels and subsequent plaque formation. Endothelial function and vasomotor function have improved within several weeks after starting statins. These effects occurred too early after initiation of therapy to reflect anatomic regression of plaque. Statins may also act as anti-thrombotic agents as evidenced by decreases in thrombin-antithrombin III complex, fibrinopeptide A, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor I, all of which contribute to hypercoagulability. These mechanisms potentially account for the early reduction in coronary events before clinical evidence of plaque regression is apparent...” [MicroMedex 2011]

2. ประสิทธิภาพของยากลุ่ม statin

2.1 สมาคมโรคเบาหวานอเมริกา (American Diabetes Association guidelines 2011)⁽¹⁵⁾ แนะนำให้เริ่มยากลุ่ม statin ในผู้ป่วยเบาหวานทุกรายที่อายุ 40 ปีขึ้นไป (primary prevention) โดยไม่ต้องคำนึงถึงระดับ LDL-C (level of evidence A) โดยมีหลักฐานสนับสนุนดังต่อไปนี้

“...2. Dyslipidemia/lipid management

Treatment recommendations and Goals Statin therapy should be added to lifestyle therapy, regardless of baseline lipid levels, for diabetic patients:

- with overt CVD. (A)
- without CVD who are over age 40 years and have one or more other CVD risk factors. (A)...

Table 1—ADA evidence grading system for clinical practice recommendations

Level of evidence	Description
A	Clear evidence from well-conducted, generalizable, randomized controlled trials that are adequately powered, including: <ul style="list-style-type: none">• Evidence from a well-conducted multicenter trial• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis Compelling nonexperimental evidence, i.e., “all or none” rule developed by Center for Evidence Based Medicine at Oxford Supportive evidence from well-conducted randomized controlled trials that are adequately powered, including: <ul style="list-style-type: none">• Evidence from a well-conducted trial at one or more institutions• Evidence from a meta-analysis that incorporated quality ratings in the analysis
B	Supportive evidence from well-conducted cohort studies <ul style="list-style-type: none">• Evidence from a well-conducted prospective cohort study or registry• Evidence from a well-conducted meta-analysis of cohort studies Supportive evidence from a well-conducted case-control study
C	Supportive evidence from poorly controlled or uncontrolled studies <ul style="list-style-type: none">• Evidence from randomized clinical trials with one or more major or three or more minor methodological flaws

	that could invalidate the results <ul style="list-style-type: none"> • Evidence from observational studies with high potential for bias (such as case series with comparison to historical controls) • Evidence from case series or case reports Conflicting evidence with the weight of evidence supporting the recommendation
E	Expert consensus or clinical experience

Table 11—Reduction in 10-year risk of major CVD endpoints (CHD death/non-fatal MI) in major statin trials, or substudies of major trials, in diabetic subjects (n = 16,032)

Study (ref.)	CVD	Statin dose and comparator	Risk reduction (%)	Relative risk reduction (%)	Absolute risk reduction (%)	LDL cholesterol reduction (mg/dl)	LDL cholesterol reduction (%)
4S-DM (215)	2°	Simvastatin 20–40 mg vs. placebo	85.7 to 43.2	50	42.5	186 to 119	39
ASPEN 2° (220)	2°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	39.5 to 24.5	34	15	112 to 79	29
HPS-DM (216)	2°	Simvastatin 40 mg vs. placebo	43.8 to 36.3	17	7.5	123 to 84	31
CARE-DM (217)	2°	Pravastatin 40 mg vs. placebo	40.8 to 35.4	13	5.4	136 to 99	27
TNT-DM (218)	2°	Atorvastatin 80 mg vs. 10 mg	26.3 to 21.6	18	4.7	99 to 77	22
HPS-DM (216)	1°	Simvastatin 40 mg vs. placebo	17.5 to 11.5	34	6.0	124 to 86	31
CARDS (221)	1°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	11.5 to 7.5	35	4	118 to 71	40
ASPEN 1° (220)	1°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	9.8 to 7.9	19	1.9	114 to 80	30
ASCOT-DM (219)	1°	Atorvastatin 10 mg vs. placebo	11.1 to 10.2	8	0.9	125 to 82	34

Studies were of differing lengths (3.3–5.4 years) and used somewhat different outcomes, but all reported rates of CVD death and nonfatal MI. In this tabulation, results of the statin on 10-year risk of major CVD endpoints (CHD death/nonfatal MI) are listed for comparison between studies. Correlation between 10-year CVD risk of the control group and the absolute risk reduction with statin therapy is highly significant ($P_{0.0007}$). Analyses provided by Craig Williams, PharmD, Oregon Health & Science University, 2007.

2.2 British National Formulary 61⁽¹⁶⁾ กล่าวโดยสรุปว่า statin ลดความเสี่ยงของเหตุการณ์โรคหัวใจร่วม

หลอดเลือดได้โดยไม่ต้องคำนึงว่าระดับคอเลสเตอรอลในเลือดเป็นเท่าไร และเป็นตัวเลือกแรกในการ

ป้องกันโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดทั้งแบบปฐมภูมิและทุติยภูมิ

กรณีการป้องกันโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดแบบปฐมภูมิไม่แนะนำให้ใช้ร่วมกับยาลดไขมันอื่นๆ ส่วนการป้องกันแบบทุติยภูมินั้นไม่สามารถลดให้ total cholesterol ลงมาน้อยกว่า 4 mmol/L หรือไม่สามารถทำให้ LDL-C ลดลงน้อยกว่า 2 mmol/L ให้ใช้ high-intensity statin (เช่น simvastatin หรือ atorvastatin) ซึ่งทำให้ LDL-C ลดลงน้อยกว่าที่ simvastatin 40 mg ทำได้ทั้งนี้ให้คำนึงถึงความเสี่ยงต่อกล้ามเนื้อด้วย ส่วนผู้ป่วย acute coronary syndrome อาจได้รับ high-intensity statin ในเวลาที่เหมาะสม

“...A statin reduces the risk of cardiovascular disease events, irrespective of serum cholesterol concentration, and is the drug of first choice for primary and secondary prevention of cardiovascular disease. If statins are contraindicated or not tolerated, a fibrate or a bile acid sequestrant may be considered for primary or secondary prevention; nicotinic acid is also an option for secondary prevention. Fibrates, bile acid sequestrants, or nicotinic acid should not be used in combination with a statin for primary prevention of cardiovascular disease. In secondary prevention of

cardiovascular events, if a total cholesterol concentration of less than 4 mmol/litre or a LDL-cholesterol concentration of less than 2 mmol/litre is not achieved with initial treatment, consider treating patients with a 'high-intensity' statin (e.g. simvastatin or atorvastatin)—a 'high-intensity' statin is one that produces a greater LDL-cholesterol reduction than simvastatin 40 mg; see also risk of Muscle Effects. Patients with an acute coronary syndrome should also receive treatment with a 'high-intensity' statin where appropriate....”

2.3 ตัวอย่าง systematic review จาก Pubmed เอกสารฉบับล่าสุดที่กล่าวถึงประสิทธิผลของ statin (2010-2011)

1) Primary & Secondary prevention: Meta-analysis ที่เปรียบเทียบ statin กับยาหลอกหรือ usual care ในผู้ป่วยที่มีหรือไม่มีประวัติ coronary heart disease มาก่อน พบว่า statin ช่วยลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุ การตายจากโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด ฯลฯ นอกจากนี้ยังให้ผลไม่ต่างกันในกลุ่มผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม ไม่มีผลที่แตกต่างกันระหว่าง statin แต่ละตัว⁽³⁾

QJM. 2011 Feb;104(2):109-24. Epub 2010 Oct 7.

Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials.

Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M.

Faculty of Health Sciences, University of Ottawa, Ottawa, Canada. Edward.mills@uottawa.ca

Abstract

BACKGROUND: Statins represent the largest selling class of cardiovascular drug in the world. Previous randomized trials (RCTs) have demonstrated important clinical benefits with statin therapy.

AIM: We combined evidence from all RCTs comparing a statin with placebo or usual care among patients with and without prior coronary heart disease (CHD) to determine clinical outcomes.

DESIGN: We searched independently, in duplicate, 12 electronic databases (from inception to August 2010), including full text journal content databases, to identify all statin versus inert control RCTs. We included RCTs of any statin versus any non-drug control in any populations. We abstracted data in duplicate on reported major clinical events and adverse events. We performed a random-effects meta-analysis and meta-regression. We performed a mixed treatment comparison using Bayesian methods.

RESULTS: We included a total of 76 RCTs involving 170,255 participants. There were a total of 14,878 deaths. Statin therapy reduced all-cause mortality, Relative Risk (RR) 0.90 [95% confidence interval (CI) 0.86-0.94, $P \leq 0.0001$, $I(2)=17\%$]; cardiovascular disease (CVD) mortality (RR 0.80, 95% CI 0.74-0.87, $P < 0.0001$, $I(2)=27\%$); fatal myocardial infarction (MI) (RR 0.82, 95% CI 0.75-0.91, $P < 0.0001$, $I(2)=21\%$); non-fatal MI (RR 0.74, 95% CI 0.67-0.81, $P \leq 0.001$, $I(2)=45\%$); revascularization (RR 0.76, 95% CI 0.70-0.81, $P \leq 0.0001$); and a composite of fatal and non-fatal strokes (0.86, 95% CI 0.78-0.95, $P=0.004$, $I(2)=41\%$). Adverse events were generally mild, but 17 RCTs reported on increased risk of development of incident diabetes [Odds Ratio (OR) 1.09; 95% CI 1.02-1.17, $P=0.001$, $I(2)=11\%$]. Studies did not yield important differences across populations. We did not find any differing treatment effects between statins.

DISCUSSION: Statin therapies offer clear benefits across broad populations. As generic formulations become more available efforts to expand access should be a priority.

2) Primary prevention: ข้อมูลจาก Cochrane Library ผู้วิจัยได้รวบรวมและวิเคราะห์ข้อมูลการศึกษา statin ใน primary prevention โดยผู้วิจัยได้สรุปว่า statin ช่วยลดอัตราการตายจากทุกสาเหตุ major vascular events และ revascularization โดยไม่ได้ส่งผลกระทบต่ออัตราการเกิดมะเร็งหรือปวดกล้ามเนื้อ⁽²⁾

Background

Reducing high blood cholesterol, a risk factor for cardiovascular disease (CVD) events in people with and without a past history of coronary heart disease (CHD) is an important goal of pharmacotherapy. Statins are the first-choice agents. Previous reviews of the effects of statins have highlighted their benefits in people with coronary artery disease. The case for primary prevention, however, is less clear.

Objectives

To assess the effects, both harms and benefits, of statins in people with no history of CVD.

Search strategy

To avoid duplication of effort, we checked reference lists of previous systematic reviews. We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 1, 2007), MEDLINE (2001 to March 2007) and EMBASE (2003 to March 2007). There were no language restrictions.

Selection criteria

Randomised controlled trials of statins with minimum duration of one year and follow-up of six months, in adults with no restrictions on their total low density lipoprotein (LDL) or high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, and where 10% or less had a history of CVD, were included.

Data collection and analysis

Two authors independently selected studies for inclusion and extracted data. Outcomes included all cause mortality, fatal and nonfatal CHD, CVD and stroke events, combined endpoints (fatal and non-fatal CHD, CVD and stroke events), change in blood total cholesterol concentration, revascularisation, adverse events, quality of life and costs. Relative risk (RR) was calculated for dichotomous data, and for continuous data pooled weighted mean differences (with 95% confidence intervals) were calculated.

Main results

Fourteen randomised control trials (16 trial arms; 34,272 participants) were included. Eleven trials recruited patients with specific conditions (raised lipids, diabetes, hypertension, microalbuminuria). All-cause mortality was reduced by statins (RR 0.83, 95% CI 0.73 to 0.95) as was combined fatal and non-fatal CVD endpoints (RR 0.70, 95% CI 0.61 to 0.79). Benefits were also seen in the reduction of revascularisation rates (RR 0.66, 95% CI 0.53 to 0.83). Total cholesterol and LDL cholesterol were reduced in all trials but there was evidence of heterogeneity of effects. There was no clear evidence of any significant harm caused by statin prescription or of effects on patient quality of life.

Authors' conclusions

Reductions in all-cause mortality, major vascular events and revascularisations were found with no excess of cancers or muscle pain among people without evidence of cardiovascular disease treated with statins. Other potential adverse events were not reported and some trials included people with cardiovascular disease. Only limited evidence showed that primary prevention with statins may be cost effective and improve patient quality of life. Caution should be taken in prescribing statins for primary prevention among people at low cardiovascular risk.

3) High-intensity statin:

Meta-analysis ที่สนับสนุนประสิทธิผลของ high-intensity statin⁽¹⁰⁾

[Lancet](#). 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. Epub 2010 Nov 8.

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.

[Cholesterol Treatment Trialists' \(CTT\) Collaboration](#), [Baigent C](#), [Blackwell L](#), [Emberson J](#), [Holland LE](#), [Reith C](#), [Bhala N](#), [Peto R](#), [Barnes EH](#), [Keetch A](#), [Simes J](#), [Collins R](#).

Source Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit(CTSU), Richard Doll Building, Old Road Campus, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, UK.

Abstract

BACKGROUND: Lowering of LDL cholesterol with standard statin regimens reduces the risk of occlusive vascular events in a wide range of individuals. We aimed to assess the safety and efficacy of more intensive lowering of LDL cholesterol with statin therapy.

METHODS: We undertook meta-analyses of individual participant data from randomised trials involving at least 1000 participants and at least 2 years' treatment duration of more versus less intensive statin regimens (five trials; 39 612 individuals; median follow-up 5.1 years) and of statin versus control (21 trials; 129 526 individuals; median follow-up 4.8 years). For each type of trial, we calculated not only the average risk reduction, but also the average risk reduction per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction at 1 year after randomisation.

FINDINGS: In the trials of more versus less intensive statin therapy, the weighted mean further reduction in LDL cholesterol at 1 year was 0.51 mmol/L. Compared with less intensive regimens, more intensive regimens produced a highly significant 15% (95% CI 11-18; $p < 0.0001$) further reduction in major vascular events, consisting of separately significant reductions in coronary death or non-fatal myocardial infarction of 13% (95% CI 7-19; $p < 0.0001$), in coronary revascularisation of 19% (95% CI 15-24; $p < 0.0001$), and in ischaemic stroke of 16% (95% CI 5-26; $p = 0.005$). Per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol, these further reductions in risk were similar to the proportional reductions in the trials of statin versus control. When both types of trial were combined, similar proportional reductions in major vascular events per 1.0 mmol/L LDL cholesterol reduction were found in all types of patient studied (rate ratio [RR] 0.78, 95% CI 0.76-0.80; $p < 0.0001$),

including those with LDL cholesterol lower than 2 mmol/L on the less intensive or control regimen. Across all 26 trials, all-cause mortality was reduced by 10% per 1.0 mmol/L LDL reduction (RR 0.90, 95% CI 0.87-0.93; $p < 0.0001$), largely reflecting significant reductions in deaths due to coronary heart disease (RR 0.80, 99% CI 0.74-0.87; $p < 0.0001$) and other cardiac causes (RR 0.89, 99% CI 0.81-0.98; $p = 0.002$), with no significant effect on deaths due to stroke (RR 0.96, 95% CI 0.84-1.09; $p = 0.5$) or other vascular causes (RR 0.98, 99% CI 0.81-1.18; $p = 0.8$). No significant effects were observed on deaths due to cancer or other non-vascular causes (RR 0.97, 95% CI 0.92-1.03; $p = 0.3$) or on cancer incidence (RR 1.00, 95% CI 0.96-1.04; $p = 0.9$), even at low LDL cholesterol concentrations.

INTERPRETATION: Further reductions in LDL cholesterol safely produce definite further reductions in the incidence of heart attack, of revascularisation, and of ischaemic stroke, with each 1.0 mmol/L reduction reducing the annual rate of these major vascular events by just over a fifth. There was no evidence of any threshold within the cholesterol range studied, suggesting that reduction of LDL cholesterol by 2-3 mmol/L would reduce risk by about 40-50%.

FUNDING: UK Medical Research Council, British Heart Foundation, European Community Biomed Programme, Australian National Health and Medical Research Council, and National Heart Foundation.

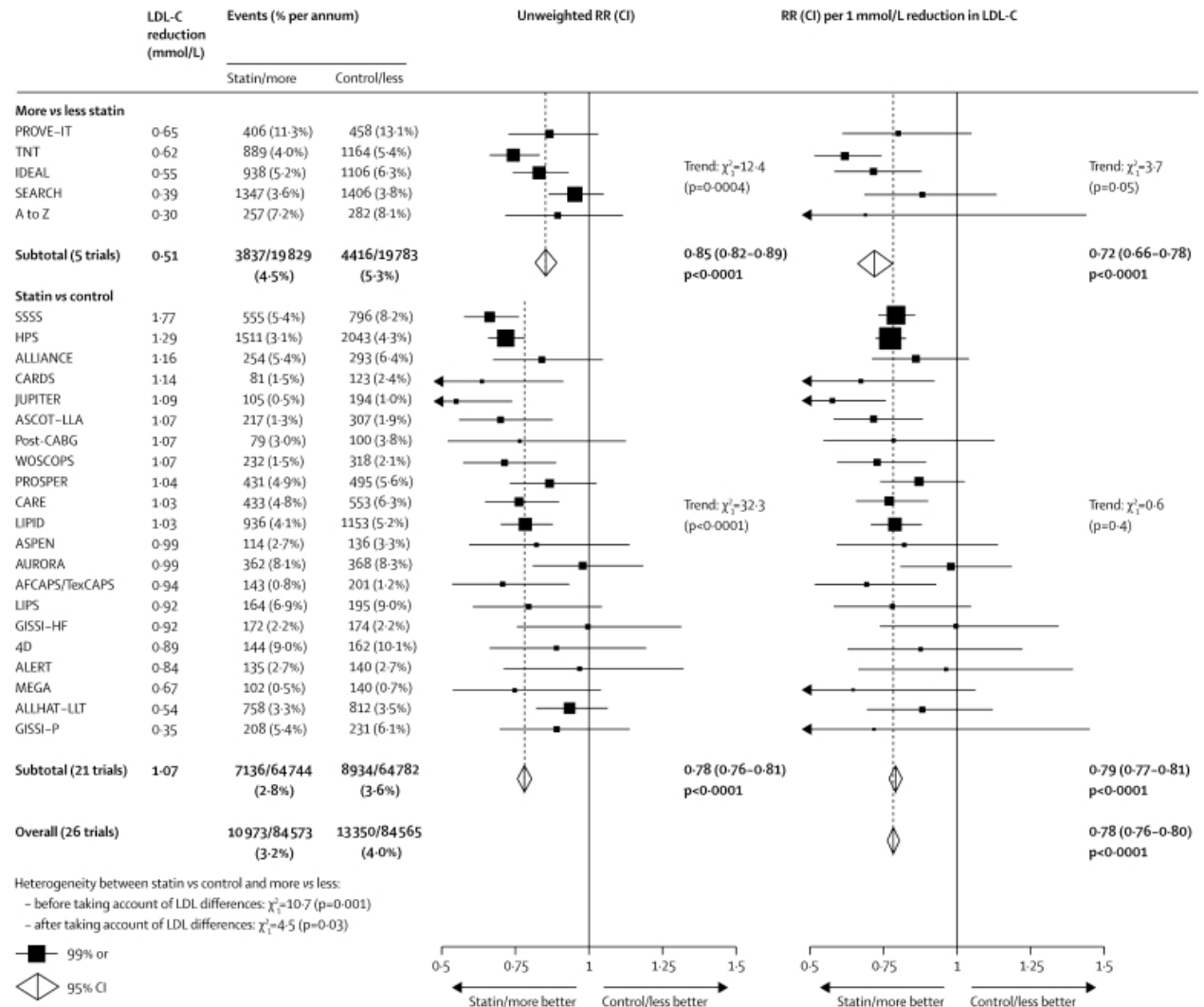


Figure 1

Effects on any major vascular event in each study

In the left panel, unweighted rate ratios (RRs) for each trial of the comparison of first event rates between randomly allocated treatment groups are plotted along with 99% CIs. Trials are ordered according to the absolute reduction in LDL cholesterol (LDL-C) at 1 year within each type of trial comparison (more vs less statin and statin vs control). In the right panel, rate ratios are weighted per 1.0 mmol/L LDL cholesterol difference at 1 year. Subtotals and totals with 95% CIs are shown by open diamonds.

Meta-analysis ที่แย่งการให้ high-intensity statin⁽¹¹⁾

Pharmacology. 2011;87(1-2):63-9. Epub 2011 Jan 11.

Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose.

Spector R, Snapinn SM.

Source

Robert Wood Johnson Medical School, Piscataway, NJ, USA. mspec007 @ verizon.net

Abstract

Since the publication of the 4S trial in 1994, there has emerged a consensus that statins save lives and decrease myocardial infarctions and strokes in coronary artery disease (CAD) patients irrespective of baseline serum cholesterol. However, there is controversy over the correct dose and the utility of the treatment-to-goal (cholesterol, low-density lipoprotein) approach. To answer remaining questions about the optimal statin dose in CAD patients, we have performed simple and meta-analyses of 3 large long-term (approx. 5 years) dose-clinical response studies (TNT, IDEAL, and SEARCH) and compared the results with older data including long-term safety data. The results show that raising the dose of simvastatin or atorvastatin to 80 mg confers no mortality advantage, an increase in adverse reactions and only a slight decrease in myocardial infarctions and stroke versus a lower dose. These results suggest a cost-effective approach of a single safe dose (40 mg of inexpensive generic simvastatin or atorvastatin) for almost all CAD patients and makes treatment-to-goal and cholesterol monitoring (except to check for medication compliance) unnecessary; moreover, it is likely to improve the weakness in statin use - medication compliance.

3. ความปลอดภัยของ simvastatin 80 mg

3.1 US FDA⁽¹³⁾ ได้ประกาศเรื่องความปลอดภัยของ simvastatin 80 mg ว่าด้วยข้อมูลที่มีในขณะนี้ ยา simvastatin 80 mg ทำให้เกิดความเสี่ยงต่อการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อมากขึ้น เมื่อเทียบกับ simvastatin ที่มีขนาดยาต่ำกว่านี้ หรือเทียบกับยา statin อื่นๆ

ข้อมูลจาก SEARCH trial ได้วิเคราะห์ข้อมูลในเบื้องต้น หลังจากติดตามมาเป็นเวลาอย่างน้อย 6.7 ปี โดยผู้ป่วยทุกรายมีประวัติโรคหัวใจเฉียบพลันมาก่อน ได้รับ simvastatin 80 mg 6031 คน และได้รับ simvastatin 20 mg 6033 คน พบความผิดปกติของกล้ามเนื้อ 52 คน (0.9%) และ 1 คน (0.02%) ตามลำดับ ในจำนวนนี้เกิด rhabdomyolysis 11 ราย (0.2%) และ 0 ราย ตามลำดับ

“...FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury

Safety Announcement

[3-19-2010] Based on review of data from a large clinical trial and data from other sources, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) is informing the public about an increased risk of muscle injury in patients taking the highest approved dose of the cholesterol-lowering medication, Zocor* (simvastatin) 80 mg, compared to patients taking lower doses of simvastatin and possibly other drugs in the "statin" class.

The clinical trial data being reviewed is from the Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) trial. The agency is also reviewing data from other clinical trials, observational studies, adverse event reports, and data on prescription use of simvastatin to better understand the relationship between high-dose simvastatin use and muscle injury (see Data Summary below).

Data Summary

FDA's review of the SEARCH trial is part of the agency's continuing effort to evaluate the risk of muscle injury with simvastatin; this review includes evaluating data from clinical trials, observational studies, and adverse event reports, as well as data on prescription use of simvastatin.

The SEARCH trial evaluated over 6.7 years the number of major cardiovascular events (heart attack, revascularization, and cardiovascular death) in 6031 patients taking 80 mg of simvastatin compared to 6033 patients taking 20 mg of simvastatin. All patients in the study had previously had a heart attack.

Preliminary SEARCH trial results revealed that more patients in the simvastatin 80 mg group developed myopathy compared to patients in the simvastatin 20 mg group (52 [0.9%] cases compared to 1 case [0.02%]). Further, FDA's preliminary analyses of the primary data suggest that 11 (0.2%) of the patients in the simvastatin 80 mg group developed rhabdomyolysis compared to no patients in the simvastatin 20 mg group..."

3.2 ข้อความที่ปรากฏใน Lothian Joint Formulary 2010⁽¹⁷⁾ ไม่แนะนำให้ใช้ simvastatin 80 mg เนื่องจากความเสี่ยงจากอาการไม่พึงประสงค์

2.0 Cardiovascular system

2.12 Lipid-regulating drugs

First choice: simvastatin

Second choice: atorvastatin

Dose

— Simvastatin tablets 20mg, 40mg: 40mg at night.

— Atorvastatin tablets 10mg, 20mg, 40mg, 80mg: up to 80mg daily may be given.

Prescribing notes

- See [Lothian lipid guidelines](#), and [SIGN Publication Numbers 40, 41, 93 and 97](#).
- Lowering cholesterol is associated with reduced mortality and morbidity in patients at high and moderate risk of, or with established, cardiovascular and cerebrovascular disease.
- Generic simvastatin is substantially lower cost than other lipid lowering agents.
- In those patients prescribed 10mg or 20mg atorvastatin, a more cost effective option is simvastatin 40mg.
- Fibrates have been less well tested in clinical trials. They are mainly of benefit in those with mixed hyperlipidaemia and low HDL cholesterol.
- **Simvastatin 80mg is not recommended in Lothian due to the risk of adverse effects.**
- Caution should be exercised when prescribing other drugs with statins. Simvastatin and atorvastatin interact with many drugs including azole anti-fungals, macrolide antibiotics, HIV protease inhibitors, amiodarone, verapamil, grapefruit juice, warfarin. See BNF for full details of drug interactions.
- Ezetimibe (once daily) can be considered for patients intolerant of statins.

3.3 ข้อแนะนำของ British National Formulary 61⁽¹⁶⁾ ข้อควรระวัง การใช้ simvastatin ขนาด 80 mg ให้ใช้

เฉพาะผู้ป่วยที่มีคอเลสเตอรอลในเลือดสูงขั้นรุนแรง และในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดเท่านั้น

"...Cautions see notes above; also 80-mg dose only for those with severe hypercholesterolaemia and at high risk of cardiovascular complications..."

3.4 Meta-analysis ที่กล่าวถึง high-intensity statin ในด้านความปลอดภัย ผู้เขียนได้กล่าวถึง simvastatin 80 mg ที่มีความเสี่ยงต่อการเกิด myopathy มากกว่า simvastatin ที่มีขนาดต่ำกว่า ส่วนกรณี atorvastatin 80 mg กล่าวถึงอาการไม่พึงประสงค์ต่อดัชนีที่เพิ่มขึ้นมากกว่า atorvastatin ในขนาดที่ต่ำกว่า⁽¹¹⁾

"The clinical safety of S has been studied for over 2 decades and of A for more than 1. Forty milligrams of S and A are safe doses suitable for widespread use [1, 3, 22] . For example, in the Heart Protection Study [3] , 10,000 primary and secondary prevention patients received 40 mg of S for approximately 5 years with side effects comparable to the 10,000 patients that received placebo. However, in the TNT [12] , IDEAL [13] , and SPARCL [23] (hypertension) trials, 80 mg of A was not as well tolerated as placebo or lower doses; on 80 mg of A, there were more dropouts and 2–3% of the patients

had elevated liver function tests versus < 1% on lower doses. Moreover, in the IDEAL study, 11% of patients were not compliant with 80 mg A versus 5% with approximately 20 mg of S (table 1). Any small advantage of A (80 mg) will be lost if there is less medication compliance; moreover, monitoring liver function tests at 80 mg increases the cost and burden of using 80 mg A. Similarly, 80 mg of S is not well enough tolerated to be used routinely as a preventative. For example, in the SEARCH trial [14, 15, 24] , there were 53 cases of myopathy (approx. 1.0%) on 80 mg S and 3 on 20 mg S; there were 7 cases of rhabdomyolysis on 80 mg and none on 20 mg S [24] . Thus, it appears that 40 mg of S and A are generally safe but higher doses cause liver and muscle side effects [3, 12, 13, 22–24]...”

4. ความคุ้มค่าในการใช้ยาในกลุ่ม statin

4.1 ผลการศึกษาโดย HITAP เรื่องความคุ้มค่าของ statin ในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจชนิดปฐมภูมิ⁽⁶⁾

ชื่อเรื่อง: การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor (Statin) เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดปฐมภูมิ

เทคโนโลยี/นโยบาย

ยาในกลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor หรือ statin ที่มีจำหน่ายในประเทศไทย (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin และ simvastatin)

โรค/ข้อจำกัด/ประชากร

ในประเทศไทยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นหนึ่งในสามลำดับแรกของสาเหตุการเสียชีวิตมานานกว่าสองทศวรรษ จากรายงานการสำรวจสุขภาพของประชาชนไทย ทำให้ทราบจำนวนผู้ที่มีความเสี่ยงต่อการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือดในแต่ละ กลุ่มความเสี่ยงและทราบว่าจำนวนผู้ที่ได้รับการรักษาอย่างน้อยกว่ามากเมื่อ เทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการรักษาทั้งในเพศชายและเพศหญิงและในทุกกลุ่มเสี่ยง

คำอธิบายเทคโนโลยี/นโยบาย

ข้อมูลปริมาณการใช้ยาในกลุ่ม statin ในปี พ.ศ. 2548 พบว่ายาสามัญ simvastatin มีสัดส่วนการใช้สูงสุดคือ ร้อยละ 67 ส่วน ยา atorvastatin จะมีสัดส่วนในการใช้ยารองลงมา คือประมาณ ร้อยละ 24 สำหรับข้อมูลราคายาในกลุ่ม statin ยาสามัญ simvastatin จะมีต้นทุนที่ถูกลงที่สุด

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของยาในกลุ่ม statin ที่ใช้สำหรับการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดปฐมภูมิ และประเมินผลกระทบด้านงบประมาณหากมีการใช้ยาในกลุ่ม statin ครอบคลุมในแต่ละกลุ่มเสี่ยง

วิธีการศึกษา

จากการศึกษาด้วยการสร้างแบบจำลอง Markov โดยใช้ตัวแปรต่าง ๆ ได้แก่ ตัวแปรด้านระบาดวิทยาซึ่งได้ข้อมูลจาก ข้อมูลกลุ่มวินิจฉัยโรคร่วม และการศึกษาในประเทศอังกฤษ จีน และออสเตรเลีย ตัวแปรด้านผลลัพธ์ของยา ซึ่งได้มาจากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน และตัวแปรด้านต้นทุน ได้ข้อมูลจากการศึกษาที่โรงพยาบาลรามธิบดี และจากแนวทางการรักษาโรคหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตันของสถาบันประสาทวิทยาและ การศึกษาที่สถาบันประสาทวิทยา

ผลกระทบต่อบริการด้านสุขภาพ

จากผลการศึกษาการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม statin ชนิดต่างๆ เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด พบว่ายา atorvastatin และยาสามัญ simvastatin จะให้อรรถประโยชน์ที่ใกล้เคียงกันเมื่อเทียบกับการไม่ให้ยา statin โดยในเพศชายที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 ใน 10 ปี การให้ยาสามัญ simvastatin เพียงชนิดเดียว จะมีจำนวนปีสุขภาพะเพิ่มขึ้นเท่ากับ 23,385 ปีเมื่อเทียบกับการไม่ให้ยา statin และเมื่อพิจารณาต้นทุนจะพบว่าการให้ยาสามัญ simvastatin เพียงชนิดเดียวมีต้นทุนที่เพิ่มขึ้นเท่ากับ 2,053 ล้านบาท สำหรับในเพศหญิงนั้นไม่มีประชากรที่อยู่ในกลุ่มความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับ ร้อยละ 30 และกลุ่มที่มีความเสี่ยงร้อยละ 20-30 เมื่อพิจารณาเพศหญิงที่มีความเสี่ยงร้อยละ 15-20 ใน 10 ปี การให้ยาสามัญ simvastatin เพียงชนิดเดียวจะมีจำนวนปีสุขภาพะเพิ่มขึ้น 189,406 ปี และต้นทุนของการให้ยาสามัญ simvastatin เพียงชนิดเดียวเท่ากับ 25,935 ล้านบาท

เมื่อพิจารณาอัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์ พบว่าการให้ยาสามัญ simvastatin เพียงชนิดเดียว จะมีอัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์ที่น้อยกว่าหรือมีความคุ้มค่ามากกว่าการให้ ยา statin ที่หลากหลายในปัจจุบัน โดยในเพศชายที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จะมีค่าอัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์เท่ากับ 87,781 บาทต่อปีสุขภาพะที่ยืนยาวขึ้น สำหรับในหญิงที่มีความเสี่ยงร้อยละ 15-20 อัตราส่วนต้นทุนอรรถประโยชน์จะมีค่าเท่ากับ 136,928 บาทต่อปีสุขภาพะที่ยืนยาวขึ้น หากมีการนำยาสามัญ simvastatin มาใช้ให้ครอบคลุมผู้ที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จะมีภาระด้านงบประมาณเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนเงิน 463 ล้านบาทในปีแรก และภาระด้านงบประมาณเพิ่มมากขึ้นตามความเสี่ยงที่ลดลง

สรุป

การวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางการแพทย์ ในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดปฐมภูมิ พบว่าการให้ยาสามัญ simvastatin จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ 1 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติทั้งในเพศชายและหญิงที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดในระยะเวลา 10 ปีมากกว่าร้อยละ 30 และความคุ้มค่าจะลดลงตามระดับความเสี่ยงที่ลดลง โดยกลุ่มที่มีความเสี่ยงน้อยกว่าร้อยละ 2.5 จะไม่มีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ 3 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ หากมีการนำยาสามัญ simvastatin มาใช้ให้ครอบคลุมผู้ที่มีความเสี่ยงมากกว่าหรือเท่ากับร้อยละ 30 จะมีภาระด้านงบประมาณเพิ่มขึ้นเป็นจำนวนเงิน 463 ล้านบาทในปีแรก และภาระด้านงบประมาณที่เกิดขึ้นจะเพิ่มมากขึ้นตามความเสี่ยงที่น้อยลง

4.2 ผลการศึกษาความคุ้มค่าของการใช้ statin ใน primary prevention ในต่างประเทศ

คำนวณเป็นค่า ICER แต่ละ scenario และราคาของยาต่อเม็ด (low-intensity statin) ที่น่าจะคุ้มค่า สรุปได้

ดังนี้⁽⁷⁾

Scenarios	ICER (\$/QLAY)	Cost/pill to meet ICER <\$50,000
CHD risk > 15% vs baseline	37,000	\$2.22 to \$2.83
ATP III strategy vs baseline	42,000	\$1.54 to \$2.21
CHD risk > 5% vs ATP III strategy	72,000	\$0.70 to \$1.53
Age > 45 years vs CHD risk > 5%	151,000	\$0.68 to \$0.69
CHD risk > 0% vs Age > 45 years	201,000	<\$0.68

หมายเหตุ: cost-effectiveness threshold = \$50,000 per QALY

Results

In the eligible US population, the total annual costs were \$897.64 billion with the baseline strategy and the expected QALYs were 116.205 million. The ATP III strategy increased these costs by \$3.64 billion and led to a gain of 86,000 QALYs. The incremental cost per QALY gained with ATP III over the current pattern of care was \$42,000. This incremental cost-utility ratio was below the threshold of \$50,000 per QALY in 76% of simulations, and below the threshold of \$100,000 per QALY in all simulations.

Excluding the dominated options, which were less effective and more costly than another option, the incremental cost per QALY gained was \$37,000 with a strategy of treatment for those with a CHD risk greater than 15%, compared with baseline; \$72,000 with treatment for risk greater than 5%, compared with the ATP III strategy; \$151,000 with treatment at age greater than 45 years, compared with risk greater than 5%; and \$201,000 with treatment for risk greater than 0%, compared with age greater than 45 years. Thus, at a threshold of \$50,000, the ATP III strategy was the most cost-effective. These results were generally robust in the deterministic sensitivity analysis, but the analysis of statin price showed that, if low-intensity statins cost more than \$2.83 per pill, neither ATP III nor the other primary prevention strategies were cost-effective at a threshold of \$50,000 per QALY. If society were willing to pay \$50,000 per QALY, the preferred strategy at \$2.22 to \$2.83 per pill was treatment at a CHD risk greater than 15%; at \$1.54 to \$2.21 per pill it was the ATP III strategy; at \$0.70 to \$1.53 per pill it was at a risk greater than 5%; at \$0.68 to \$0.69 per pill it was at age greater than 45 years; and at lower pill costs it was at a risk greater than 0%.

These results were highly sensitive to the assumptions of the impact of LDL cholesterol level on the risk of CHD.

4.3 ผลการศึกษาเปรียบเทียบ high-intensity statin และ low-intensity statin ในต่างประเทศ

คำนวณเป็นค่า ICER ของ high-intensity statin เทียบกับ low-intensity statin ในการรักษาผู้ป่วย familial hypercholesterolaemia

	Cost	QALYs
high intensity statin	£14,095	12.44
low-intensity statin	£9,448	12.02
ICER	£11,103 per QALY	
patients aged 20 to 39 years	£9,312 per QALY	
patients aged > 75 years	£29,220 per QALY	

หมายเหตุ: cost-effectiveness threshold = £20,000 per QALY

Results

The average cost for the treatment of familial hypercholesterolaemia in patients aged 40 to 59 years at diagnosis was estimated to be £14,095 with high-intensity statins, compared with £9,448 with low-intensity statins. The average QALYs were 12.44 with high-intensity statins and 12.02 with low-intensity statins. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of high-intensity statins compared with low-intensity statins was £11,103 per QALY.

One-way sensitivity analysis on age revealed that the ICER ranged from £9,312 per QALY for patients aged 20 to 39 years at diagnosis to £29,220 per QALY for patients aged over 75 years at diagnosis. The results were sensitive to assumptions on the treatment effect and the cost of atorvastatin. The probabilistic sensitivity analysis revealed that in 91% of simulations high-intensity statins were the most cost-effective strategy at a threshold of £20,000 per QALY.

5. ความจำเป็นของการใช้ atorvastatin ในผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin แล้วค่าระดับไขมันไม่ถึงเป้าหมาย

5.1 ใน ATP III guidelines⁽¹⁾ กล่าวถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับ LDL และความเสียหายของ coronary heart disease ไว้ดังนี้

“...Evidence statement: Multiple lines of evidence from experimental animals, laboratory investigations, epidemiology, genetic forms of hypercholesterolemia, and controlled clinical trials indicate a strong causal relationship between elevated LDL cholesterol and CHD (A1, B1, C1).

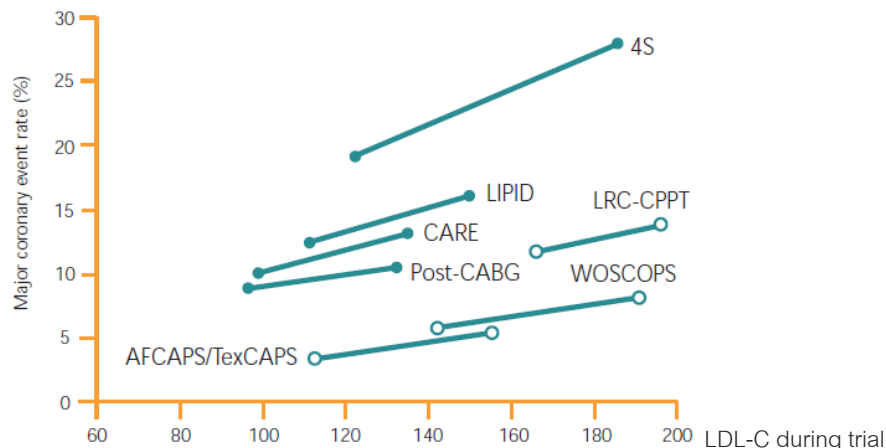
Recommendation: LDL cholesterol should continue to be the primary target of cholesterol lowering therapy.

Evidence statements: A strong relationship exists between LDL-cholesterol levels and CHD risk (C1). An elevated serum total cholesterol contributes to coronary atherosclerosis throughout life; serum total cholesterol levels measured in young adulthood correlate with CHD rates later in life and over a lifetime (C1). For persons without other CHD risk factors, risk for CHD is relatively low when LDL-cholesterol levels are <130 mg/dL (C1). Moreover, for persons with higher LDL-cholesterol levels (≥ 130 mg/dL), clinical trials document the efficacy of LDL lowering to reduce risk for CHD in primary prevention (A1, B1), particularly when LDL-cholesterol levels are reduced to <130 mg/dL (A1)...”

8. Secondary prevention: persons with CHD

a. Secondary prevention of recurrent CHD

Figure II.8–1. Relation of CHD Events to LDL Levels in Treatment and Placebo Groups: Statin Trials⁴⁷²



5.2 meta-analysis ที่สรุปเรื่องความสัมพันธ์การลด LDL-C จาก statin และความเสี่ยงของการเกิด cardiovascular events ที่ลดลง⁽⁴⁾

[Clin Ther.](#) 2009 Feb;31(2):236-44.

The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis.

[Delahoy PJ](#), [Magliano DJ](#), [Webb K](#), [Grobler M](#), [Liew D](#).

Source

Pfizer Australia Pty Ltd, West Ryde, Australia.

Abstract

BACKGROUND:

In 2005, the Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTTC) quantified the relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) achieved by statin treatment and reduction in cardiovascular risk. Since this publication, several large statin trials have been reported. Objective: The objective of our analysis was to extend the CTTC results by including active-controlled trials and other trials published since 2005.

METHODS:

A literature search in English (1966-December 2008) was undertaken of MEDLINE, EMBASE, Derwent drug file databases, and the Cochrane library using standard MESH terms (cardiovascular disease, death, fatal outcome, pravastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, fluvastatin, lovastatin, and hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors) to identify randomized trials of statins (placebo controlled, active controlled, or usual care) that reported clinical outcomes, enrolled >1000 subjects, and followed them up for > or =1 year. Random effects meta-regression was used to analyze the relationship between absolute changes in LDL-C and risk for cardiovascular events.

RESULTS:

Twenty-five trials were included in a primary analysis involving 155,613 subjects, 6321 vascular deaths, 23,791 major vascular events, 11,357 major coronary events, and 4717 strokes. For every 25-mg/dL (0.65-mmol/L) reduction in LDL-C, the relative risk (95% CI) for various cardiovascular outcomes was as follows: vascular mortality, 0.89 (0.87-0.92); major vascular events, 0.86 (0.84-0.88); major coronary events, 0.84 (0.82-0.86); and stroke, 0.90 (0.86-0.94).

CONCLUSIONS:

Based on meta-regression analysis of these trials, there was a significant positive relationship between reduction in LDL-C and reduction in the risk for major cardiovascular events. These results support and extend the findings of the CTTC.

5.3 ผู้ป่วยที่ได้รับ simvastatin เป็น primary prevention ประมาณ 0.5-2.2% และ secondary prevention ประมาณ 8.1-58.6% ไม่สามารถควบคุมระดับไขมันในเลือดให้ได้ตามค่าเป้าหมาย (ขึ้นอยู่กับระดับความเสี่ยง) และจำเป็นต้องได้รับ statin ที่มีความแรงเพิ่มขึ้น เช่น atorvastatin⁽⁹⁾

Assessment of statins use

When considering the use of statins for primary prevention, it was found that a large proportion of statin users (61.8% and 47.1% in simvastatin and atorvastatin; $P = 0.085$) already had their baseline LDL-C below the goal of <160 mg/dl (4.14 mmol/l) (Table 4). With a goal for LDL-C of <130 mg/dl (3.37 mmol/l), for those with multiple (2+) risk factors and 10-year risk $\leq 20\%$, it appeared that a substantial proportion of statin users (30.3% in the simvastatin and 26.5% in the atorvastatin group; $P = 0.637$) may not have needed statin treatment as their baseline LDL-C was lower than this therapeutic goal. In addition, the majority of atorvastatin users (52.9% if the LDL-C goal is <160 mg/dl (4.14 mmol/l), and 73.5% if the LDL goal is <130 mg/dl (3.37 mmol/l)) had their baseline LDL-C in the range that can be managed by simvastatin. Overall, only a few patients had their LDL-C level beyond the capacity of a maximum dose of simvastatin to achieve their goals and therefore required the use of atorvastatin; three (0.5%) and 14 (2.2%) patients when the goal is 160 mg/dl (4.14 mmol/l) and 130 mg/dl (3.37 mmol/l) respectively.

In patients using statins for secondary prevention purposes, if the LDL-C goal is <100 mg/dl (2.59 mmol/l), 82.6% of atorvastatin users can be switched to simvastatin. Only 8.1% of simvastatin users may not be able to achieve their LDL-C goal of <100 mg/dl (2.59 mmol/l). When the LDL-C goal is <70 mg/dl (1.81 mmol/l), for those with very high risk, patients were likely to require high-potency statin. Among simvastatin users, 40.2% (194 patients) were considered to be receiving the right drug of choice, whilst 58.6% of them needed atorvastatin to be prescribed.

5.4 ผู้ป่วยที่ใช้ simvastatin 40 mg แล้วค่า LDL-C ยังมากกว่า 100 mg/dL เมื่อเปลี่ยนไปใช้ atorvastatin 40-80 mg แล้ว ทำให้ระดับ LDL-C ลดลงได้⁽¹²⁾

MATERIALS AND METHODS: This was a multi-centre, double-blind, placebo-controlled trial. Patients with previous cardiovascular disease, who did not achieve low density lipoprotein (LDL) cholesterol levels <2.6 mmol/l on conventional statin therapy (simvastatin 40 mg) were randomized to continue with simvastatin 40 mg or to receive atorvastatin 40 mg for 8 weeks and thereafter atorvastatin 80 mg for the final 8 weeks (aggressive treatment). Lipids, C-reactive protein, soluble cellular adhesion molecules, neopterin, von Willebrand Factor, and antibodies against oxidized LDL were measured at baseline and after 16 weeks.

RESULTS: Lipid levels decreased significantly in the aggressive treatment group (LDL-C reduction 20.8%; $P < 0.001$), whereas a slight increase was observed in the conventional group (LDL-C increase 3.7%; $P = 0.037$)...

6. Practice guidelines

- จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำสำคัญ "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] AND "Practice Guideline" [Publication Type] เมื่อวันที่ 3 มิถุนายน 2554 จำกัดเฉพาะผลลัพธ์ที่ตีพิมพ์ในปี 2553 - 2554 เหลือ 5 ผลลัพธ์ และมี 1 ที่มีวัตถุประสงค์แนะนำการใช้ยาลดไขมันโดยตรง อย่างไรก็ตามไม่สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มหรือบทความย่อได้ และไม่ใช้ภาษาอังกฤษ
- จากการสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำสำคัญ "Lipid Regulating Agents"[Mesh] AND "Practice Guideline"[Publication Type] เมื่อวันที่ 3 มิถุนายน 2554 จำกัดเฉพาะผลลัพธ์ที่ตีพิมพ์ในปี 2553 - 2554 เหลือ 5 ผลลัพธ์ และมี 1 ที่มีวัตถุประสงค์แนะนำการใช้ยาลดไขมันโดยตรง อย่างไรก็ตามไม่สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มหรือบทความย่อได้ และไม่ใช้ภาษาอังกฤษ

7. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง rosuvastatin และ atorvastatin

ผลการสืบค้น randomized controlled trials จาก Pubmed เมื่อวันที่ 28 กันยายน 2555 ด้วยคำสำคัญ ("atorvastatin" [Supplementary Concept]) AND "rosuvastatin" [Supplementary Concept]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] พบทั้งหมด 91 ผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่พบการศึกษาใดที่วัดผลลัพธ์เป็น hard outcomes (เช่น อัตราการตาย อัตราการเข้าโรงพยาบาล อัตราการเกิดเหตุการณ์โรคหัวใจร่วมหลอดเลือด เป็นต้น)

8. คะแนน ISafe และ EMCI⁽¹⁸⁾ ของยาในกลุ่ม statin

ตารางที่ 1 C10AA HMG CoA reductase inhibitors, ข้อบ่งใช้ "Hyperlipidemia"[MeSH], ISafe 50 percentile = 0.73

Generic Name	Preparation	Pack	U	EV	I	MM	E	RK	S	IES score	Freq	A	F	AF score	ISAFE FDA
01 Simvastatin	TAB 10 MG (film coated/compressed)	10	mg	422~414.5GG	0.95	EF	0.95	M60C72	0.90	0.81	1	0.9	1.00	0.90	0.73
02 Simvastatin	TAB 20 MG (film coated)	20	mg	422~414.5GG	0.95	EF	0.95	M60C72	0.90	0.81	1	0.9	1.00	0.90	0.73
03 Simvastatin	TAB 40 MG (film coated)	40	mg	422~414.5GG	0.95	EF	0.95	M60C72	0.90	0.81	1	0.9	1.00	0.90	0.73
04 Simvastatin	TAB 80 MG (film coated)	80	mg	422~414.5GG	0.95	EF	0.95	M60C72	0.80	0.72	1	0.9	1.00	0.90	0.65
05 Pravastatin Sodium	TAB 20 MG (compressed)	20	mg	299~293EN	0.94	EN	0.90	M36C55	1.00	0.85	1	1.0	1.00	1.00	0.83
06 Pravastatin Sodium	TAB 40 MG (compressed)	40	mg	299~293EN	0.94	EN	0.90	M36C55	1.00	0.85	1	1.0	1.00	1.00	0.83
07 Fluvastatin (as sodium)	CAP 20 MG	20	mg	106~105GN	0.88	EN	0.90	M28C62	1.00	0.79	1	0.9	1.00	0.90	0.70
08 Fluvastatin (as sodium)	Extended release TAB 80 MG	80	mg	44~43GN	0.83	EN	0.90	M28C62	1.00	0.75	1	0.9	1.00	0.90	0.66
09 Atorvastatin (as calcium)	TAB 10 MG (film coated)	10	mg	304~297GF	0.94	EF	0.95	M52C71	0.90	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
10 Atorvastatin (as calcium)	TAB 20 MG (film coated)	20	mg	304~297GF	0.94	EF	0.95	M52C71	0.90	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
11 Atorvastatin (as calcium)	TAB 40 MG (film coated)	40	mg	304~297GF	0.94	EF	0.95	M52C71	0.90	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
12 Atorvastatin (as calcium)	TAB 80 MG (film coated)	80	mg	304~297GF	0.94	EF	0.95	M52C71	0.90	0.80	1	1.0	1.00	1.00	0.80
13 Rosuvastatin (as calcium)	TAB 10 MG (film coated)	10	mg	84~81GG	0.90	EE	1.00	M47C69	0.90	0.81	1	1.0	1.00	1.00	0.81
14 Rosuvastatin (as calcium)	TAB 20 MG (film coated)	20	mg	84~81GG	0.90	EE	1.00	M47C69	0.90	0.81	1	1.0	1.00	1.00	0.81

15 Pitavastatin	TAB 2 mg	2	mg	15~14.5FN	0.82	EN	0.90	M28C47	1.00	0.74	1	1.0	1.00	1.00	0.73
-----------------	----------	---	----	-----------	------	----	------	--------	------	------	---	-----	------	------	------

ตารางที่ 1 C10AA HMG CoA reductase inhibitors, ใช้อบ่งใช้ "Hyperlipidemia"[MeSH], ISafE 50 percentile = 0.73 (ต่อ)

Generic Name	Pack	U	DDD	CO	CG	ISAFE FDA	Amount O	Amount G	Baht	Patient Day	Baht/PD	EMCI SCORE	ข้อเสนอ	มติ	NLED 51
01 Simvastatin	10	mg	10	34.24	0.52	0.73	413,940	16,851,000	22,935,826	17,264,940	1.33	2	ก		ก
02 Simvastatin	20	mg	20	34.24	0.86	0.73	1,480,860	22,041,000	69,659,906	23,521,860	2.96	4	ก		ก
03 Simvastatin	40	mg	40	32.10	3.72	0.73	1,535,430	6,632,700	73,960,947	8,168,130	9.05	12	ก		ก
04 Simvastatin	80	mg	80	34.95	4.49	0.65	493,410	47,550	17,458,179	540,960	32.27	50	X		x
05 Pravastatin Sodium	20	mg	20	19.84	0.00	0.83	786,800	0	15,610,112	786,800	19.84	24	ก		x
06 Pravastatin Sodium	40	mg	40	33.07	0.00	0.83	4,098,300	0	135,530,781	4,098,300	33.07	40	ค?		x
07 Fluvastatin (as sodium)	20	mg	20	24.65	0.00	0.70	126,000	0	3,105,900	126,000	24.65	35	X		x
08 Fluvastatin (as sodium)	80	mg	80	30.30	0.00	0.66	2,627,856	0	79,624,037	2,627,856	30.30	46	X		x
09 Atorvastatin (as calcium)	10	mg	10	31.81	19.93	0.80	16,851,000	2,997,970	595,779,852	19,848,970	30.02	38	ค?		x
10 Atorvastatin (as calcium)	20	mg	20	42.80	21.92	0.80	22,041,000	3,077,920	1,010,822,806	25,118,920	40.24	50	ง?		x
11 Atorvastatin (as calcium)	40	mg	40	50.29	23.70	0.80	6,632,700	608,190	347,972,586	7,240,890	48.06	60	??		x
12 Atorvastatin (as calcium)	80	mg	80	58.85	0.00	0.80	175,200	0	10,310,520	175,200	58.85	74	??		x
13 Rosuvastatin (as calcium)	10	mg	10	38.58	0.00	0.81	24,164,672	0	932,273,046	24,164,672	38.58	48	ค?		x
14 Rosuvastatin (as calcium)	20	mg	20	58.10	0.00	0.81	4,948,636	0	287,515,752	4,948,636	58.10	72	??		x
15 Pitavastatin	2	mg	2	0.00	35.10	0.73	0	1,000,000	35,100,000	1,000,000	35.10	48	ค?		x

ตารางที่ 2 ราคาขายที่บริษัทเสนอเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

Generic Name	Preparation	บริษัทที่ 1		บริษัทที่ 2		บริษัทที่ 3	
		Price list	ราคาบ.ที่ 1 เสนอ	Price list	ราคาบ.ที่ 2 เสนอ	Price list	ราคาบ.ที่ 3 เสนอ
01 Simvastatin	TAB 10 MG (film coated/compressed)	n/a	n/a				
02 Simvastatin	TAB 20 MG (film coated)	n/a	n/a				
03 Simvastatin	TAB 40 MG (film coated)	n/a	n/a				
04 Simvastatin	TAB 80 MG (film coated)	n/a	n/a				
05 Pravastatin Sodium	TAB 20 MG (compressed)	21.83	19.84				
06 Pravastatin Sodium	TAB 40 MG (compressed)	36.38	33.07				
07 Fluvastatin (as sodium)	CAP 20 MG	n/a	n/a				
08 Fluvastatin (as sodium)	Extended release TAB 80 MG	32.71	17.12				
09 Atorvastatin (as calcium)	TAB 10 MG (film coated)	32.10	30.50	21.64	14.83	15.00	14.83
10 Atorvastatin (as calcium)	TAB 20 MG (film coated)	42.80	40.66	26.76	17.83	19.00	17.83
11 Atorvastatin (as calcium)	TAB 40 MG (film coated)	15.09	14.34	40.67	24.69	29.00	26.36
12 Atorvastatin (as calcium)	TAB 80 MG (film coated)	17.66	16.78	n/a	n/a	n/a	n/a
13 Rosuvastatin (as calcium)	TAB 10 MG (film coated)	n/a	n/a				
14 Rosuvastatin (as calcium)	TAB 20 MG (film coated)	n/a	n/a				
15 Pitavastatin	TAB 2 mg	n/a	n/a				

9. อื่นๆ

ผลการสืบค้น Systematic review จาก Pubmed เมื่อวันที่ 2 มิถุนายน 2554 ด้วยคำสำคัญ ((("Cardiovascular Diseases"[Mesh]) AND "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] จำกัดผลลัพธ์ปี 2553 - 2554 พบทั้งหมด 99 ผลลัพธ์ ที่เกี่ยวข้องโดยตรงมี 15 ผลลัพธ์ แบ่งเป็นผลลัพธ์ซึ่งวัดเฉพาะระดับไขมันในเลือด 1 ผลลัพธ์ วัดผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องกับ cardiovascular outcomes/mortality 14 ผลลัพธ์ และมีผลลัพธ์ที่น่าสนใจอื่นๆ อีก 3 ผลลัพธ์

9.1 ผลลัพธ์ซึ่งวัดเฉพาะระดับไขมันในเลือด

- 1) [Am J Cardiol.](#) 2010 Jan 1;105(1):69-76.
[Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids \(from VOYAGER\).](#)
[Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ.](#)

9.2 วัดผลลัพธ์แบบ cardiovascular events

- 1) [Int J Cardiol.](#) 2010 Jan 7;138(1):25-31. Epub 2008 Sep 14.
[Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis.](#)
[Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M.](#)
- 2) [Prev Cardiol.](#) 2010 Spring;13(2):84-90.
[Statins for primary prevention of cardiovascular mortality in women: a systematic review and meta-analysis.](#)
[Bukkapatnam RN, Gabler NB, Lewis WR.](#)
- 3) [Clin Exp Pharmacol Physiol.](#) 2010 Apr;37(4):496-500. Epub 2009 Nov 23.
[Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease.](#)
[Hao PP, Chen YG, Wang JL, Ji WQ, Xue L, Liu XH, Wang XL, Zhang Y.](#)
- 4) [Ann Med.](#) 2010 Apr;42(3):171-7.
[Effect of statins pretreatment on periprocedural myocardial infarction in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis.](#)
[Zhang F, Dong L, Ge J.](#)
- 5) [Eur Heart J.](#) 2010 May;31(10):1248-56. Epub 2009 Dec 22.
[Statins, fibrates, and venous thromboembolism: a meta-analysis.](#)
[Squizzato A, Galli M, Romualdi E, Dentali F, Kamphuisen PW, Guasti L, Venco A, Ageno W.](#)
- 6) [Am J Cardiol.](#) 2010 May 1;105(9):1289-96. Epub 2010 Mar 20.
[Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy.](#)
[Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, Gotto AM Jr, Pasternak RC.](#)
- 7) [Arch Intern Med.](#) 2010 Jun 28;170(12):1024-31.
[Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants.](#)
[Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, Sattar N.](#)
- 8) [Heart.](#) 2010 Aug;96(15):1201-6. Epub 2010 Jun 7.
[Six-month survival benefits associated with clinical guideline recommendations in acute coronary syndromes.](#)
[Chew DP, Anderson FA, Avezum A, Eagle KA, FitzGerald G, Gore JM, Dedrick R, Brieger D; GRACE Investigators.](#)
- 9) [Heart.](#) 2010 Sep;96(17):1345-51.
[High-density lipoprotein cholesterol increase and non-cardiovascular mortality: a meta-analysis.](#)
[Burrillo E, Andres EM, Mateo-Gallego R, Fiddymont S, Jarauta E, Cenarro A, Civeira F.](#)
- 10) [Lancet.](#) 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. Epub 2010 Nov 8.

[Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials.](#)

[Cholesterol Treatment Trialists \(CTT\) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R.](#)

11) [Ann Intern Med.](#) 2010 Dec 21;153(12):800-8.

[Meta-analysis: statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk.](#)

[Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH.](#)

12) [Cochrane Database Syst Rev.](#) 2011 Jan 19;(1):CD004816.

[Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.](#)

[Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S.](#)

13) 2011 Feb;104(2):109-24. Epub 2010 Oct 7.

[Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials.](#)

[Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, Eyawo O, Guyatt G, Berwanger O, Briel M.](#)

14) [BMJ.](#) 2011 Mar 16;342:d1250. doi: 10.1136/bmj.d1250.

[Effect of statins on atrial fibrillation: collaborative meta-analysis of published and unpublished evidence from randomised controlled trials.](#)

[Rahimi K, Emberson J, McGale P, Majoni W, Merhi A, Asselbergs FW, Krane V, Macfarlane PW; PROSPER Executive.](#)

9.3 อื่นๆ ที่น่าสนใจ

1. [Cardiovasc Diabetol.](#) 2010 Jun 15;9:24.

["If it ain't broke, don't fix it": a commentary on the positive-negative results of the ACCORD Lipid study.](#)

[Tenenbaum A, Fisman EZ.](#)

2. [Arch Intern Med.](#) 2010 Jun 28;170(12):1032-6.

[Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal.](#)

[de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, Okuyama H, Pavy B, Rabaeus M.](#)

3. [BMJ.](#) 2011 Mar 30;342:d1672. doi: 10.1136/bmj.d1672.

[Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis.](#)

[Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A.](#)

References:

1. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard WJ, et al. Third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III) final report. Washington D.C.: U.S. Department of Health and Human Services; 2002.
2. Taylor F, Ward K, Moore THM, Burke M, Smith GD, Casas J-P, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011, Issue 1. Art. No.;CD004816. DOI: 10.1002/14651858.CD004816.pub4.
3. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104(2):109-24.
4. Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D. The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther*. 2009;31(2):236-44.
5. งานนโยบายแห่งชาติด้านยา กลุ่มงานพัฒนาระบบ สำนักงานยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ [online]. 2012 [updated 2012; cited 2012 Sep 28]; Available from: <http://www.nlem.in.th>.

6. ยูพิน ตามธีรนนท์, ปัณรลี ขอนพุดชา, ยศ ตีระวัฒนานนท์, อูษา นายเกดิดแก้ว, Lim S. การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของการใช้ยากลุ่ม HMG-CoA reductase inhibitor (Statin) เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดชนิดปฐมภูมิ [online]. Health Intervention and technology Assessment Program; 2007 [updated 2007 Jun 28; cited 2011 Jun 3]; Available from: http://www.hitap.net/backoffice/project/projects_disp lay2.php?id=35.
7. Pletcher MJ, Lazar L, Bibbins-Domingo K, Moran A, Rodondi N, Coxson P, et al. Comparing impact and cost-effectiveness of primary prevention strategies for lipid-lowering. *Ann Intern Med.* 2009;150(4):243-54.
8. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117:743-53.
9. Chaiyakunapruk N, Asuphol O, Dhippayom T, Poowaruttanawiwit P, Jeanpeerapong N. Statins utilisation pattern: a retrospective evaluation in a tertiary care hospital in Thailand. *Int J Pharm Pract.* 2011;19(2):129-35.
10. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-81.
11. Spector R, Snapinn SM. Statins for secondary prevention of cardiovascular disease: the right dose. *Pharmacology.* 2011;87(1-2):63-9.
12. Mulder DJ, van Haelst PL, Wobbes MH, Gans RO, Zijlstra F, May JF, et al. The effect of aggressive versus conventional lipid-lowering therapy on markers of inflammatory and oxidative stress. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21(2):91-7.
13. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury [online]. 2010 [updated 2010 Apr 8; cited 2011 May 27]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>.
14. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 May 27]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2011. *Diabet care.* 2011;34(suppl 1):S11-S61.
16. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Jun 3]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
17. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2010.
18. สำนักงานประสานการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ. บทที่ 2 กระบวนการคัดเลือกยาด้วยระบบคะแนน ISafe และดัชนี EMCI. In: จงตระกูล พ, editor. หลักเกณฑ์และหลักฐานเชิงประจักษ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ พศ 2547. กรุงเทพฯ: ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย; 2548. p. 2-1 ถึง 2-47. Also available at URL: <http://wwwapp1.fda.moph.go.th/ed2547/lib/doc/cha pter8/%E0%B8%9A%E0%B8%97%E0%B8%97%E0%B8%B5%E0%B9%88%002%20Original%20ISafe%20Concept.pdf>.