

# แนวโน้มการสั่งยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของยากลุ่มสแตติน เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจแบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดลำปาง

นันทน์ภัท อภิสัทธาภิรมย์\*

เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์†

สกนธ์ สุภากุล†

ผู้รับผิดชอบบทความ: นันทน์ภัท อภิสัทธาภิรมย์

## บทคัดย่อ

**ภูมิหลังและเหตุผล:** โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เพิ่มโอกาสการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากโรคเบาหวานจะมีกระบวนการเมตาบอลิซึมของไขมันที่ผิดปกติ โดยมีระดับไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลชนิดความหนาแน่นต่ำที่สูง จึงทำให้มีโอกาสเกิดการอุดตันของหลอดเลือดตามมา ควรป้องกันแบบปฐมภูมิโดยใช้ยาในกลุ่มสแตติน ดังนั้นจึงศึกษาแนวโน้มอัตราการสั่งจ่าย atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก เพื่อป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 และศึกษาผลของการเปลี่ยนยา atorvastatin จากบัตูซี ัง เป็นบัตูซี ซี ต่ออัตราการสั่งจ่ายในกลุ่มสแตติน อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือด และอาการไม่พึงประสงค์จากยากลุ่มสแตติน

**ระเบียบวิธีศึกษา:** ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่เข้ารับบริการในโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดลำปาง ในช่วงปีงบประมาณ 2561–2565 จาก Health Data Center กระทรวงสาธารณสุข โดยแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ ส่วนที่ 1 ศึกษาแนวโน้มอัตราการสั่งจ่าย atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรกเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ รูปแบบการวิจัย interrupted time series analysis ส่วนที่ 2 ศึกษาอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดใน 1 ปี และอาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin ด้วยวิธี retrospective cohort study อุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดใน 1 ปี คำนวณเป็นรายต่อ 1,000 คน-วัน และอาการไม่พึงประสงค์เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin นำเสนอข้อมูลเป็นร้อยละ

\* นิสิตปริญญาโท หลักสูตรการจัดการเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

† ภาควิชาบริหารเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Received 18 March 2025; Revised 1 June 2025; Accepted 15 September 2025

**Suggested citation:** Apisitikasem N, Kanjanarat P, Supakul S. Prescribing trends and clinical outcomes of statins for primary prevention of cardiovascular diseases in type 2 diabetes mellitus patients in community hospitals in Lamphang province. Journal of Health Systems Research 2025;19(3):223-44.

นันทน์ภัท อภิสัทธาภิรมย์, เพ็ญกาญจน์ กาญจนรัตน์, สกนธ์ สุภากุล. แนวโน้มการสั่งยาและผลลัพธ์ทางคลินิกของยากลุ่มสแตติน เพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจแบบปฐมภูมิ ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ในโรงพยาบาลชุมชน จังหวัดลำปาง. วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข 2568;19(3):223-44.



**ผลการศึกษา:** ผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ในช่วงปีงบประมาณ 2561–2565 ทั้งหมด 5,200 คน ได้รับยาสแตตินครั้งแรก มีจำนวน 662 คน ความชุกของการสั่งยาสแตตินคือร้อยละ 12.8 สัดส่วนการสั่งยาสแตตินมากที่สุดคือ simvastatin 20 mg, simvastatin 10 mg และ atorvastatin 40 mg ตามลำดับ หลังจากที่มีการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชีง เป็นบัญชี ข ส่งผลให้อัตราการสั่งยา simvastatin 10 mg และ atorvastatin 40 mg ครั้งแรกในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่เพิ่มขึ้นคือ ร้อยละ 19.2 และ ร้อยละ 10.5 ตามลำดับ ทั้งนี้อัตราการสั่งยา simvastatin 20 mg ลดลงร้อยละ 4.3 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการใช้นโยบายฯ ( $p$ -value > 0.05) และอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดใน 1 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin 40 mg และ simvastatin 10 หรือ 20 mg เท่ากับ 0.00671 และ 0.00896 ต่อ 1,000 คน-วัน อัตราส่วนอุบัติการณ์ เท่ากับ 0.75 (95%CI 0.02-4.68)

**สรุปผลการศึกษา:** การวิจัยนี้พบอัตราการสั่งยาสแตตินเพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิในระดับต่ำ ไม่พบผลของการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชีง เป็นบัญชี ข ต่อการสั่งยา atorvastatin 40 mg, simvastatin 10 mg และ simvastatin 20 mg และพบอุบัติการณ์ของโรคหัวใจขาดเลือดใน 1 ปี ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยากลุ่มสแตตินอยู่ในระดับต่ำมาก

**คำสำคัญ:** ยาลดไขมันกลุ่มสแตติน, การป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจแบบปฐมภูมิ, โรคเบาหวานชนิดที่ 2

## Prescribing Trends and Clinical Outcomes of Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in Type 2 Diabetes Mellitus Patients in Community Hospitals in Lampang Province

Nannapat Apisittikasem<sup>\*</sup>, Penkarn Kanjanarat<sup>†</sup>, Sakon Supakul<sup>†</sup>

<sup>\*</sup> Graduate Student in the Master of Pharmacy Management Program, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

<sup>†</sup> Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University

Corresponding Author: Nannapat Apisittikasem, mewbfc.pharm@gmail.com

### Abstract

**Background and Rationale:** Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with an increased risk of cardiovascular diseases (CVD) due to abnormalities in lipid metabolism. Patients with T2DM commonly have elevated levels of triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), contributing to the development of atherosclerosis and subsequent cardiovascular occlusion. Primary prevention using statins therapy is therefore recommended to reduce the risk of CVD in this population. This study aimed to examine trends in first-time prescriptions of atorvastatin and simvastatin for primary prevention of CVD among patients with T2DM, and to evaluate the impact of reclassifying atorvastatin from the special-access drug list (List E) to the essential drug list (List B) on statin prescription rates, CVD incidence, and statin-associated adverse drug reactions (ADRs).

**Methods:** The study included T2DM patients receiving care at community hospitals in Lampang province between fiscal years 2018 and 2022, using data from the Ministry of Public Health's Health Data Center (HDC). The study was divided into two parts. Part 1 analyzed prescribing shifts using an interrupted time series (ITS) analysis. Part 2 assessed one-year incidence rates of CVD and ADRs in T2DM patients on atorvastatin and simvastatin for CVD primary prevention using a retrospective cohort study design. The CVD incidence was calculated as cases per 1,000 person-days and adverse drug reactions were reported as percentages.

**Results:** A total of 5,200 T2DM patients were identified between fiscal years 2018 and 2022. Initial statins prescriptions for CVD primary prevention were given to 662 patients, representing a prevalence

of 12.8%. The most commonly prescribed statins were simvastatin 20 mg, followed by simvastatin 10 mg and atorvastatin 40 mg. Following the drug list reclassification of atorvastatin, increased trends of simvastatin 10 mg and atorvastatin 40 mg were observed (19.2% and 10.5% respectively). Conversely, simvastatin 20 mg prescribing decreased by 4.3% ( $p$ -value > 0.05). A 1-year incidence rate of ischemic heart disease was 0.00671 per 1,000 person-days for patients receiving atorvastatin 40 mg, and 0.00896 per 1,000 person-days for simvastatin 10 or 20 mg. The incidence rate ratio was 0.75 (95% CI: 0.02–4.68).

**Conclusion:** This study revealed a relatively low rate of statins prescriptions for CVD primary prevention among T2DM patients. This study did not find the effect of prescribing shift or changes in CVD primary prevention in T2DM patients. Overall, the incidence of ischemic heart disease among statin-treated patients was low.

**Keywords:** statins, primary prevention of cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus

## ภูมิหลังและเหตุผล

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases: CVD) เป็นกลุ่มโรคที่พบบ่อยและมีแนวโน้มการเป็นโรคสูงขึ้นทุกปี CVD เป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก ในปี พ.ศ. 2562 ทั่วโลกมีประชากรที่เสียชีวิตจาก CVD ประมาณ 17.9 ล้านคน<sup>(1)</sup> สำหรับประเทศไทย CVD ยังเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ซึ่งในปี พ.ศ. 2560 มีการประมาณการว่า จำนวนผู้เสียชีวิตจากโรคนี้มีถึงร้อยละ 12 ของสาเหตุการเสียชีวิตทั้งหมด<sup>(2)</sup> CVD ที่มีอัตราการเสียชีวิตสูงที่สุดคือโรคหัวใจขาดเลือด (ischemic heart disease: IHD) ปัจจัยเสี่ยงที่ส่งผลต่อ CVD มีหลายปัจจัยที่สำคัญ คือ ด้านพฤติกรรมสุขภาพ เช่น การสูบบุหรี่ การรับประทานอาหารที่มีเกลือสูง และขาดการออกกำลังกาย<sup>(3)</sup> และด้านภาวะโรคที่มีความเสี่ยง เช่น โรคไขมันในเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน<sup>(4)</sup>

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus: T2DM) เป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กับ CVD ผู้ป่วยเบาหวานมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิด CVD เพิ่มขึ้น เบาหวานเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เพิ่มการเกิด CVD มากกว่าคนปกติทั่วไป 2-4 เท่า<sup>(5)</sup> จึงควรมีการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prevention) ในผู้ป่วยที่ยังไม่แสดงอาการของ CVD โดยใช้ยาในกลุ่มสแตติน (statins) ซึ่งเป็นกลุ่มยาที่มีประสิทธิภาพที่ดีในการลดระดับ

low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C)<sup>(6)</sup> ตามเงื่อนไขที่ต้องใช้ statins เพื่อป้องกัน CVD ในแนวทางของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย และแนวทางการรักษาของ European Society of Cardiology (ESC) และ European Atherosclerosis Society (EAS) ในการรักษาภาวะไขมันในเลือดผิดปกติ (dyslipidemia: DLP) ปี 2020 กลไกการออกฤทธิ์ของยากกลุ่ม statins ที่มีผลต่อ CVD คือ ยับยั้ง  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) ในการสังเคราะห์คอเลสเตอรอลที่ตับ เป็นผลให้ total cholesterol (TC) และ LDL-C ลดลง ทำให้การทำงานของผนังหลอดเลือดชั้นในดีขึ้น ยับยั้งกระบวนการอักเสบของหลอดเลือด ลดการสร้างไฟบริโนเจนและทำให้เกิด fibrin stabilization ในปัจจุบันมียากกลุ่ม statins ได้แก่ rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, fluvastatin, pravastatin และ pitavastatin<sup>(7)</sup> การสั่งใช้ยากกลุ่ม statins สำหรับใช้ในการป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิจะขึ้นอยู่กับดุลยพินิจของแพทย์ โดยเลือกยาจากกรอบบัญชียาหลักแห่งชาติ เนื่องจากบัญชียาหลักแห่งชาติฉบับ พ.ศ. 2560 จนถึง พ.ศ. 2563 กำหนดให้ atorvastatin 40 mg เป็นยาในบัญชียา ซึ่งซึ่งเป็นยาที่มีหลายข้อบ่งใช้ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อบ่งใช้หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง ไม่เหมาะสมหรือเป็นยาที่มีราคาแพง จำเป็นสำหรับผู้ป่วยบางราย จนมีประกาศของบัญชียาหลัก

แห่งชาติ พ.ศ. 2564<sup>(8)</sup> ให้ atorvastatin เฉพาะขนาด 40 mg เป็นยาบัญชียกเว้น สามารถสั่งใช้แทนยา simvastatin ซึ่งเป็นยาบัญชียกเว้นได้ ยาบัญชียกเว้น จะใช้สำหรับข้อบ่งใช้หรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชียกเว้นไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือใช้เป็นยาแทนยาในบัญชียกเว้น ตามความจำเป็น ดังนั้น โอกาสการเข้าถึงยา atorvastatin 40 mg จึงเพิ่มขึ้น

จากงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ศึกษาอัตราการสั่งยาในกลุ่ม statins ที่แตกต่างกัน ศึกษาอัตราและแนวโน้มการสั่งยาในกลุ่ม statins ในภาพกว้างไม่เฉพาะกับการป้องกันโรค CVD แบบปฐมภูมิ และไม่มีการศึกษาในระยะยาว มีเพียงการศึกษาเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยที่มีสิทธิการรักษาแบบสิทธิข้าราชการเท่านั้น เป็นงานวิจัยที่ดำเนินการ ณ สถานการณ์ที่ยา atorvastatin เป็นยาราคาแพงเมื่อ พ.ศ. 2554<sup>(9)</sup> หรือเป็นงานวิจัยระดับสถานบริการโรงพยาบาลชุมชนขนาดเล็กหนึ่งแห่งเท่านั้น<sup>(10)</sup> ยังขาดการศึกษาผลของบัญชียกเว้นหลักแห่งชาติต่อพฤติกรรมคำสั่งใช้ยาในกลุ่ม statins ของแพทย์ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องทำงานวิจัยนี้ขึ้นมา โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาแนวโน้มอัตราการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก เพื่อป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิในผู้ป่วย T2DM และศึกษาผลของการเปลี่ยนยา atorvastatin จากบัญชียกเว้นเป็นบัญชียกเว้นต่อการสั่งใช้ยาในกลุ่ม statins รวมถึงอุบัติการณ์ของ CVD และอาการไม่พึงประสงค์จากยาในกลุ่ม statins

## ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ดังนี้

### ส่วนที่ 1 แนวโน้มอัตราการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก เพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ

#### รูปแบบการศึกษา

ศึกษาแบบ interrupted time series-analysis จากข้อมูลแฟ้มรายงานมาตรฐาน 43 แฟ้มใน Health Data

Center (HDC)

#### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยนอก T2DM โดยมีรหัสวินิจฉัยโรค E11 ตาม ICD-10 รับบริการที่โรงพยาบาลชุมชน (รพช.) โดยเก็บข้อมูลจาก รพช. ทั้งหมด 12 แห่งของจังหวัดลำปาง ในช่วงปีงบประมาณ 2561–2565

#### เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าการศึกษา

1. ผู้ป่วยนอกที่อายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ตั้งแต่วันที่ขึ้นทะเบียนในระบบด้วยโรค T2DM
2. ผู้ป่วยที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็น T2DM มี ICD10 (E11) ร่วมกับการได้รับยาลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งรูปแบบยารับประทานหรือรูปแบบยาฉีด ตั้งแต่ 1 ชนิดขึ้นไป
3. ผู้ป่วย T2DM ที่เข้าเกณฑ์ในป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ
  - อายุ 40 ปีขึ้นไป หรือ
  - อายุ < 40 ปี และมีปัจจัยเสี่ยงมากกว่า 2 ข้อขึ้นไป หรือ
  - อายุ < 40 ปี มีปัจจัยเสี่ยง 0-1 ข้อ (หาก LDL-C > 100 mg/dl จะเริ่มยาในกลุ่ม statins)
4. มีผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนหน้าไม่เกิน 3 เดือนจากวันที่สั่งใช้ยา ได้แก่ ค่า LDL-C และ FBS (fasting blood sugar)
5. มีสถานะยังรับการรักษาอยู่ (status 03 = ยังรักษาอยู่)
6. ได้รับยา statins ครั้งแรกในการป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ ภายใน 12 เดือนนับจากวันที่ขึ้นทะเบียนว่าเป็น T2DM (ไม่เคยเป็น CVD มาก่อนโดยดึงข้อมูลย้อนหลังปี 2560 เพื่อยืนยันการเป็น CVD ก่อนหน้า 12 เดือน ก่อนที่จะได้รับยา statins)

#### เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา

ผู้ป่วย T2DM ที่เข้ารับบริการโดยมีการลงข้อมูลไม่ครบถ้วน ดังนี้ ไม่มีข้อมูลอายุ, ไม่มีประวัติการได้รับยาลดน้ำตาล, ไม่มีการตรวจ LDL-C หรือ FBS

ผู้ป่วย T2DM ที่มีประวัติแพ้ยากลุ่ม statins ในฐานะข้อมูล HDC ที่ไม่ได้บันทึกหรือบันทึกไม่ตรงกันระหว่างผู้ประเมินแต่ละคน

ผู้ป่วย T2DM ที่มีประวัติได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น CVD มาก่อน ได้แก่ coronary artery bypass graft (CABG), percutaneous coronary intervention (PCI), ischemic stroke (IS), transient ischemic attack (TIA)

ผู้ป่วยเสียชีวิต หรือหายไปในช่วงที่ทำการศึกษ โดยมียุทธศาสตร์เพื่อคัดออกจากการศึกษาทั้งหมดดังนี้ หมายเลข 01 = หาย, 02 = ตาย, 04 = ไม่ทราบ, 05 = รอจำหน่าย/เผื่อระวัง, 06 = ขาดการรักษาไม่มาติดต่อกัน, 07 = ครบการรักษา, 08 = โรคอยู่ในภาวะสงบ, 09 = ปฏิเสธการรักษา, 10 = ออกจากพื้นที่, 11 = กลับเป็นซ้ำ

ผู้ป่วย T2DM มีประวัติการรักษาด้วยยา atorvastatin และ simvastatin ก่อนหน้าอย่างน้อย 12 เดือน

เป็นผู้ป่วยภาวะเปราะบาง ได้แก่ มะเร็ง, สมองเสียม, อัมพาต, การบำบัดทดแทนไต และได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ

มีข้อห้ามใช้จากการใช้ยา statins เช่น หญิงตั้งครรภ์ หญิงที่กำลังให้นมบุตร และผู้ป่วยโรคเกี่ยวกับตับและไต

#### การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อมูลการวินิจฉัยโรค และโรคร่วม ด้วยสถิติเชิงพรรณนา เป็นร้อยละ ความถี่ ค่าเฉลี่ย และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน

หาอัตราการสั่งจ่ายยากลุ่ม statins เป็นครั้งแรกเพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิของผู้ป่วย T2DM เป็นข้อมูลรายเดือน จากฐานข้อมูล HDC เพิ่มมาตรฐาน 43 เพิ่ม ในแต่ละปีงบประมาณระหว่างปี 2561-2565 เท้ากับ ผู้ป่วย T2DM ที่ได้รับยากลุ่ม statins ครั้งแรก หาดด้วย ผู้ป่วย T2DM ทั้งหมด

หมายเหตุ : - ดูสัดส่วนการสั่งจ่าย atorvastatin เปลี่ยนแปลงหรือไม่เมื่อเทียบกับก่อนการปรับเปลี่ยนบัญชียา

- ดูสัดส่วนการสั่งจ่าย simvastatin เปลี่ยนแปลงหรือไม่เมื่อเทียบกับก่อนการปรับเปลี่ยนบัญชียา

- ดูอัตราการสั่งจ่าย statins เพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิเปลี่ยนแปลงหรือไม่เมื่อเทียบกับก่อนการปรับเปลี่ยนบัญชียา

3. คำนวณอัตราการสั่งจ่ายยากลุ่ม statins แยกตามสิทธิการรักษา ประเภทของ รพ. และปัจจัยเสี่ยงในการกำหนดการเลือกจ่ายยา simvastatin และ atorvastatin

4. สร้างกราฟแสดงอัตราการสั่งจ่าย statins ครั้งแรกเพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ ของผู้ป่วยที่ขึ้นทะเบียน T2DM รายใหม่ในแต่ละเดือน เพื่อสังเกตแนวโน้มและเปลี่ยนแปลงเมื่อปรับเปลี่ยนบัญชียา ดูว่ามีค่าข้อมูลที่สูงหรือต่ำกว่าปกติ (outliers) หรือไม่ หากมีจะพิจารณาว่ามีปัจจัยอื่นที่สำคัญที่ส่งผลทำให้ค่าต่างๆ สูงหรือต่ำผิดปกติ หากไม่มีจะปรับค่าโดยใช้ค่าความชันเพื่อคำนวณอัตราการสั่งจ่ายแล้วแทนค่าที่สูงหรือต่ำกว่าปกติ หากมีปัจจัยอื่นๆ ที่มีหลักฐานชัดเจน เช่น นโยบายที่เกี่ยวข้อง จะเพิ่มตัวแปรปัจจัยนั้นเข้าในโมเดลเพื่อวิเคราะห์ผลทางสถิติด้วย

5. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลแบ่งออกเป็น 3 กลุ่ม

5.1) ปัจจัยเสี่ยงต่อ CVD ได้แก่ เพศ อายุ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ LDL-C ก่อนหน้าไม่เกิน 3 เดือนในวันที่สั่งจ่าย ประวัติการสูบบุหรี่ ประวัติการดื่มแอลกอฮอล์ ค่าความดันช่วงบน (systolic blood pressure: SBP)  $\geq 140$  mmHg ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน และโรคความดันโลหิตสูง การมีโรคเบาหวาน ระดับน้ำตาลในเลือด (FBS)  $\geq 126$  mg/dl เส้นรอบเอว และค่าดัชนีมวลกาย (body mass index: BMI)

5.2) ระดับการให้บริการของโรงพยาบาลชุมชน แบ่งเป็น รพช.ขนาดใหญ่ (M2) เป็น รพช. 120 เติงขึ้นไป มีแพทย์เฉพาะทาง จำนวน 2 แห่ง และ รพช.ขนาดกลาง (F2) เป็น รพช. 30-90 เติง ไม่มีแพทย์เฉพาะทาง จำนวน 10 แห่ง

## 5.3) สถิติการรักษายาบาล

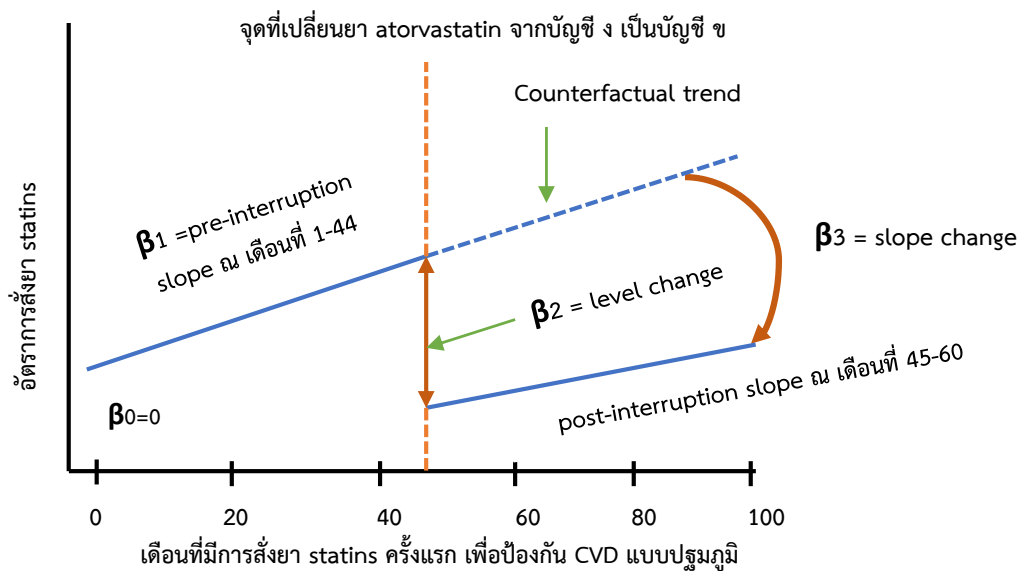
6. วิเคราะห์อนุกรมเวลา (interrupted-time series analysis) กำหนด 2 องค์ประกอบ คือ แนวโน้ม (trend: T) และ จุดเวลาที่เปลี่ยนยา atorvastatin จากบัตูซี ัง เป็น บัตูซี ข (irregular: I) คือ โดยกำหนดเดือนที่ 1-44 เป็น 0 และเดือนที่ 45 เป็นต้นไปจนถึงเดือนที่ 60 เป็น 1 สมการอนุกรมเวลามีรายละเอียดดังนี้

$$Y = T + I$$

Y คือ อนุกรมเวลา T คืออิทธิพลของแนว

โน้มการสั่งยาสแตตินในอดีต และ I คืออิทธิพลของความเปลี่ยนแปลง ในที่นี้คือปรับ atorvastatin จากบัตูซี ัง เป็น บัตูซี ข

7. สร้างโมเดล autoregressive integrated moving average (ARIMA) ประกอบด้วย 3 ส่วน คือ auto regressive AR : (p), integrated (I) และ moving average MA : (q)



ภาพที่ 1 โมเดล autoregressive integrated moving average (ARIMA)

ค่าพารามิเตอร์ของโมเดล ARIMA (ตามภาพที่ 1) ประกอบด้วย  $\beta_0$  คือค่าจุดตัดเมื่อเริ่มต้นวัดอัตราการสั่งยา statins เมื่อเดือน ต.ค. 2560,  $\beta_1$  คือค่าความชัน (slope) เพื่อบอกแนวโน้มการสั่งยา statins ก่อนการปรับบัตูซี ยา atorvastatin ณ เดือนที่ 1-44,  $\beta_2$  คือค่าพารามิเตอร์ กำหนดความเปลี่ยนแปลง ณ เดือนที่ 45 หลังจากมีการปรับบัตูซียาแล้ว ซึ่งถูกประกาศในบัตูซียาหลักแห่งชาติลงราชกิจจานุเบกษา ณ วันที่ 31 พฤษภาคม พ.ศ. 2564 และ  $\beta_3$  คือค่าพารามิเตอร์ความเปลี่ยนแปลงของค่าความชันเมื่อ

เปรียบเทียบความชันหลังและก่อนปรับบัตูซียา กำหนดค่าความคลาดเคลื่อนที่  $p\text{-value} < 0.05$

## ส่วนที่ 2 อุมัติการณของ CVD ใน 1 ปี และอาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin

### รูปแบบการศึกษา

เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบ retrospective cohort study โดยใช้ข้อมูลการรักษาพยาบาล จากแฟ้ม

รายงานมาตรฐาน 43 แพ้ม

### ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้ป่วยนอก T2DM มีรหัสการวินิจฉัยโรค E11 ตาม ICD-10 วิเคราะห์การรับบริการเฉพาะที่โรงพยาบาลชุมชน โดยเก็บข้อมูลจาก รพช.ทั้งหมด 12 แห่งของจังหวัดลำปาง ในช่วงปีงบประมาณ 2561–2565

### เกณฑ์การคัดเลือกประชากรเข้าการศึกษา

ข้อ 1–6 ใช้เกณฑ์เดียวกับส่วนที่ 1 แนวโน้มอัตราการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก เพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ เนื่องจากส่วนที่ 2 ศึกษาผลลัพธ์ทางคลินิก คืออุบัติการณ์ของ CVD นับจำนวนผู้ป่วยรายใหม่ของผู้ป่วยที่ได้รับการขึ้นทะเบียนด้วย T2DM ที่มีความเสี่ยงในการเกิด CVD หลังจากเริ่มยา statins ภายในระยะเวลา 1 ปี ของแต่ละปีงบประมาณระหว่างปี 2561–2565 ซึ่งในที่นี้จะวินิจฉัย CVD ด้วย IHD มี ICD-10 คือ I20–I24 จากนั้นคำนวณเป็น cases per 1,000 person-days ดังนั้นผู้ป่วย T2DM ที่คัดเข้ามาในการศึกษาส่วนที่ 2 นี้จะต้องมีการรักษาด้วยยา atorvastatin หรือ simvastatin อย่างน้อย 12 เดือน นับจากวันที่ขึ้นทะเบียนว่าเป็นโรค T2DM และดูอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เก็บข้อมูลเกี่ยวกับภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) จากแฟ้มรายงานมาตรฐาน 43 แพ้มในฐานข้อมูล HDC ตั้งแต่เริ่มต้นที่มีการรักษาด้วยยา atorvastatin และ simvastatin ภายใน 12 เดือน

### เกณฑ์การคัดเลือกประชากรออกจากการศึกษา

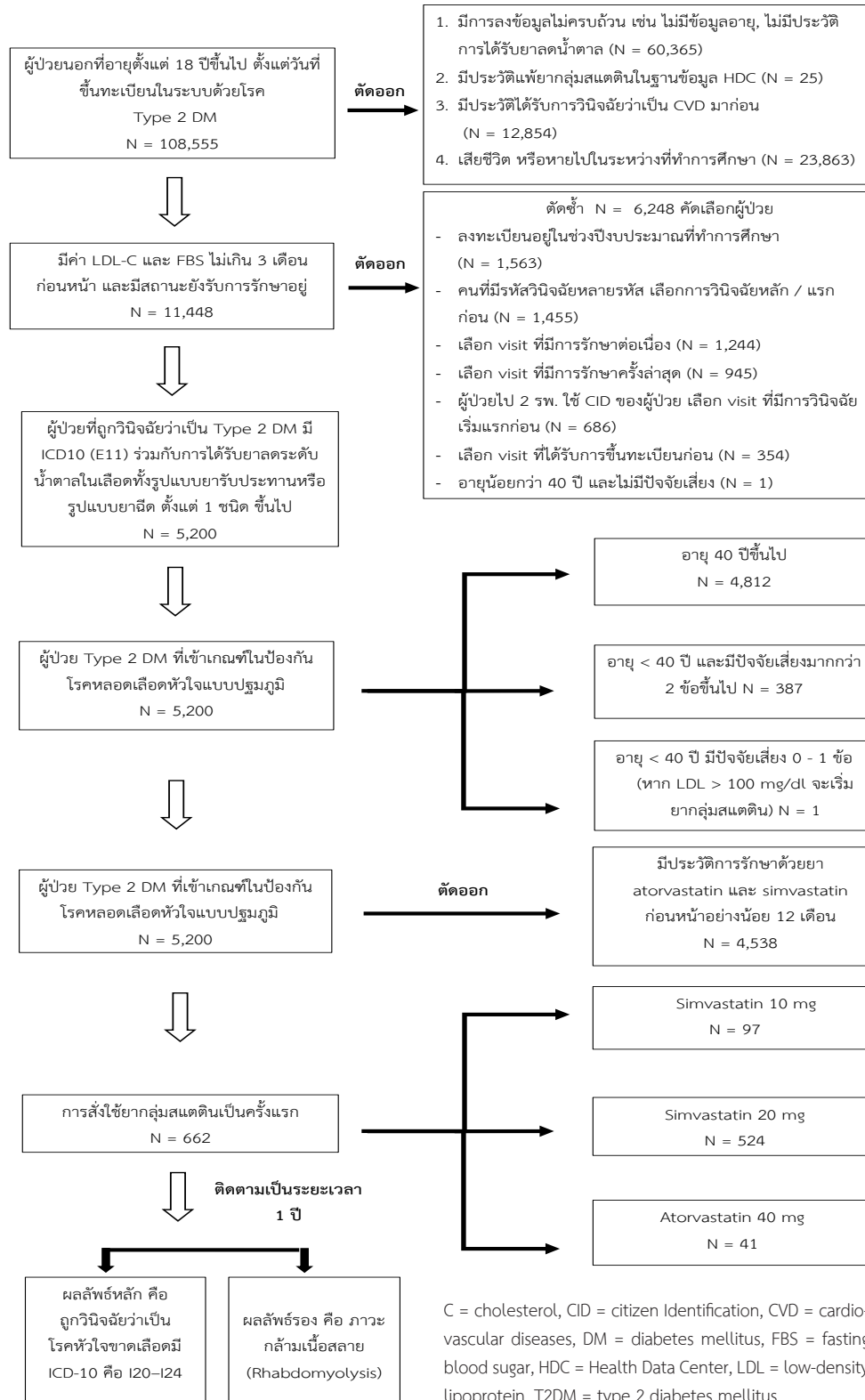
ข้อ 1–7 ใช้เกณฑ์คัดออก เช่นเดียวกับส่วนที่ 1 แนวโน้มอัตราการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก เพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ

### การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

นำเสนอข้อมูลด้วยสถิติเชิงพรรณนา mean  $\pm$  SD, median (interquartile range), หรือจำนวน (ร้อยละ) อุบัติการณ์ของ CVD คำนวณเป็น cases per 1,000 person-days โดยใช้อัตรา incidence density หรืออัตรา (rate) ใช้สถิติ regression ที่ใช้คู่กับกรณีคำนวณ IRR (incidence rate ratio) คือสถิติ Poisson regression ที่มี multivariable analysis เพื่อลดปัจจัยรบกวน ผลข้างเคียงจากการใช้ยา categorical variable (ตัวแปรจัดกลุ่ม) นำเสนอเป็นเปอร์เซ็นต์และตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) นำเสนอเป็นค่าเฉลี่ย (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน) หรือช่วงความเชื่อมั่น 95% หรือค่ามัธยฐาน (พิสัยระหว่างควอไทล์) ตามความเหมาะสม

### การพิทักษ์สิทธิ์ของกลุ่มตัวอย่าง

โครงการวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการทำงานวิจัยในมนุษย์ (ethical committee approval) ของคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ หนังสือรับรองเลขที่ 020/2566/E รับรอง ณ วันที่ 9 สิงหาคม 2566 ถึงวันที่ 8 มีนาคม 2567 จากนั้นจึงดำเนินการวิจัยโดยยึดหลักจริยธรรมอย่างเคร่งครัด



ภาพที่ 2 เถลนึ่งการคัดเลือกประชากรเข้า-ออกการศึกษา เพื่อดูอุบัติการณ์ของ CVD ใน 1 ปี และอาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin



## ผลการศึกษา

### ส่วนที่ 1 แนวโน้มอัตราการเสียชีวิตด้วย atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก เพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ

#### ข้อมูลทั่วไป

ลักษณะโดยรวมของผู้ป่วย T2DM ทั้งหมด 5,200 คน ที่เหมาะสมกับการประเมินการได้ยา statins เพื่อป้องกันแบบปฐมภูมิ ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง มีค่าดัชนีมวลกาย 28 kg/m<sup>2</sup> ความยาวของเส้นรอบเอวล่าสุด 86 cm ค่าความดันช่วงบน 121 mmHg ระดับน้ำตาลในเลือด 95 mg/dl ส่วนใหญ่มีประวัติไม่สูบบุหรี่ ไม่ดื่มแอลกอฮอล์

ไม่มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน ลักษณะของผู้ป่วย T2DM ที่ได้รับยาและไม่ได้รับยา statins ที่แตกต่างกันมีนัยสำคัญคือ ผู้ป่วยกลุ่มได้รับยาป้องกันแบบปฐมภูมิมีสัดส่วนของเพศหญิงมากกว่า น้ำหนักตัว ส่วนสูง ดัชนีมวลกายมากกว่า เส้นรอบเอวล่าสุดมากกว่า ค่าความดันช่วงบนมากกว่า ระดับน้ำตาลในเลือด และประวัติดื่มแอลกอฮอล์ มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา ทั้งนี้ กลุ่มที่ได้รับยา statins ส่วนใหญ่จะมีระดับ LDL  $\geq$  100 mg/dl และมีอายุ  $\geq$  40 ปี อย่างไรก็ตาม สัดส่วนของผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา statins มีประวัติสูบบุหรี่ มีประวัติญาติสายตรงเป็นโรคความดันโลหิตสูงและโรคเบาหวาน มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับยา statins (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย T2DM ทั้งหมด

ลักษณะของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 5,200)		ได้รับ statins (n = 662)		ไม่ได้รับ statins (n = 4,538)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
เพศ							
- ชาย	2,245	43.2	301	45.5	1,944	74.9	0.030
- หญิง	2,955	56.8	361	54.5	2,594	25.1	
อายุ (ปี) mean $\pm$ sd	55.60 $\pm$ 10.93		58.94 $\pm$ 0.15		56.61 $\pm$ 10.26		0.077
น้ำหนัก (kg) mean $\pm$ sd	62.27 $\pm$ 15.95		65.35 $\pm$ 30.21		61.82 $\pm$ 12.52		0.003
ส่วนสูง (cm) mean $\pm$ sd	158.50 $\pm$ 8.56		158.61 $\pm$ 8.58		157.79 $\pm$ 8.40		0.021
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> ) mean $\pm$ sd	28.06 $\pm$ 11.22		28.82 $\pm$ 12.47		27.30 $\pm$ 9.98		0.003
เส้นรอบเอวล่าสุด (cm) mean $\pm$ sd	85.66 $\pm$ 10.46		87.24 $\pm$ 9.88		85.40 $\pm$ 10.55		< 0.001
ค่าความดันช่วงบน (mmHg) mean $\pm$ sd	121.24 $\pm$ 18.59		121.57 $\pm$ 16.84		120.90 $\pm$ 20.35		< 0.001
ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dl) mean $\pm$ sd	95.43 $\pm$ 69.15		97.78 $\pm$ 69.86		93.15 $\pm$ 68.44		0.04
LDL-C (mg/dl)	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
- อายุ < 40 ปี							
- LDL-C <100	1,898	36.5	1	0.1	1,897	41.8	0.16
- LDL-C $\geq$ 100	338	6.5	105	15.9	233	5.1	
อายุ $\geq$ 40 ปี							
- LDL-C <100	2,287	44.0	45	6.8	2,242	49.4	0.22
- LDL-C $\geq$ 100	677	13.0	511	77.2	166	3.7	

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย T2DM ทั้งหมด (ต่อ)

ลักษณะของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 5,200)		ได้รับ statins (n = 662)		ไม่ได้รับ statins (n = 4,538)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
สิทธิการรักษา							0.08
- หลักประกันสุขภาพ ถ้วนหน้า (UC ในเขต และนอกเขต)	2,115	40.7	524	79.2	1,591	35.1	
- สิทธิพิเศษเฉพาะกลุ่ม อนุเคราะห์	1,400	26.9	12	1.8	1,388	30.6	
- ประกันสังคม	1,007	19.4	64	9.7	943	20.8	
- ชำระเงิน	370	7.1	4	0.6	366	8.1	
- สวัสดิการข้าราชการ	308	5.9	58	8.8	250	5.5	
ชนิดของโรคเบาหวาน							
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับไม่มี	3,808	73.2	444	67.1	3,364	74.1	
- ภาวะแทรกซ้อน (E119) เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลิน (E11)	1,308	25.2	188	28.4	1,120	24.7	
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับภาวะ แทรกซ้อนทางไต (E112)	41	0.8	7	1.1	34	0.7	
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับภาวะ แทรกซ้อนทางประสาท (E114)	29	0.6	16	2.4	13	0.3	
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับภาวะ แทรกซ้อนทางตา (E113)	6	0.1	4	0.6	2	0.0	
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับภาวะ แทรกซ้อน (E117)	5	0.1	1	0.2	4	0.1	
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับภาวะ แทรกซ้อนอื่นที่ระบุ รายละเอียด (E116)	2	0.0	1	0.2	1	0.0	
- เบาหวานชนิดที่ไม่ต้องพึ่ง อินซูลินร่วมกับภาวะ แทรกซ้อนทางระบบ ไหลเวียนส่วนปลายหลาย อย่าง (E115)	1	0.0	1	0.2	0	0.0	

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย T2DM ทั้งหมด (ต่อ)

ลักษณะของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 5,200)		ได้รับ statins (n = 662)		ไม่ได้รับ statins (n = 4,538)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
โรคร่วม							
- ไม่มีโรคร่วม	1,154	22.2	168	25.4	986	21.7	0.062
- มีโรคร่วม							
- ความดันโลหิตสูง	3,339	64.2	315	47.6	3,024	66.6	
- อ้วน	25.4	4.9	76	11.5	178	3.9	
- ไตเรื้อรัง	239	4.6	47	7.1	192	4.2	
- ปอดอุดกั้นเรื้อรัง	63	1.2	14	2.1	49	1.1	
- ไทรอยด์	36	0.7	10	1.8	26	0.6	
- เอคส์	33	0.6	9	1.4	24	0.5	
- หืด	27	0.5	8	1.2	19	0.4	
- มะเร็ง	19	0.4	6	0.9	13	0.3	
- ตับอักเสบเรื้อรัง/ตับแข็ง	16	0.3	4	0.6	12	0.3	
- ข้ออักเสบรูมาตอยด์	11	0.2	3	0.5	8	0.2	
- โลหิตจาง	5	0.1	1	0.2	4	0.1	
- วัณโรค	4	0.1	1	0.2	3	0.1	
ยารักษาโรคเบาหวานที่ได้รับ							
- metformin 500 mg	4,730	90.9	465	70.2	4,265	94.0	0.056
- glipizide 5 mg	389	7.5	135	20.4	254	0.6	
- insulin	72	1.4	56	8.5	16	0.4	
- pioglitazone 15 mg	9	0.2	6	0.9	3	0.1	
- sitagliptin	1	0.0	1	0.2	0	0.0	
การสูบบุหรี่							
- สูบ	503	9.7	44	6.6	459	10.0	0.045
- ไม่สูบ	4,611	88.7	588	88.8	4,023	88.7	
- ไม่มีข้อมูล	86	1.6	30	4.5	56	1.2	
การดื่มแอลกอฮอล์							
- ดื่ม	819	15.8	124	18.7	695	15.3	< 0.001
- ไม่ดื่ม	4,275	82.2	521	78.7	3,754	82.7	
- ไม่มีข้อมูล	106	2.0	17	2.6	89	2.0	
การมีประวัติคนในครอบครัว เป็นโรคเบาหวาน							
- มี	1,118	21.5	111	16.8	1,007	22.2	0.027
- ไม่มี	3,754	72.2	434	65.6	3,320	73.2	
- ไม่มีข้อมูล	329	6.3	118	17.8	211	4.6	

ตารางที่ 1 ลักษณะทางประชากรของผู้ป่วย T2DM ทั้งหมด (ต่อ)

ลักษณะของผู้ป่วย	ผู้ป่วยทั้งหมด (n = 5,200)		ได้รับ statins (n = 662)		ไม่ได้รับ statins (n = 4,538)		p-value
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	
การมีประวัติคนในครอบครัว เป็นโรคความดันโลหิตสูง							< 0.001
- มี	1,204	23.2	142	21.5	1,062	23.4	
- ไม่มี	3,756	72.2	438	66.2	3,318	73.1	
- ไม่มีข้อมูล	240	4.6	82	12.4	158	3.5	

T2DM = type 2 diabetes mellitus, UC = universal coverage

**การสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรกในผู้ป่วยโรค T2DM เมื่อจำแนกตามระดับการให้บริการของโรงพยาบาล ในช่วงปีงบประมาณ 2561-2565 (ก่อนและหลังที่มีการปรับยา atorvastatin จากยาบัญชี ง เป็น ยาบัญชี ข)**

เมื่อจำแนกตามระดับ รพช. 12 แห่งในจังหวัดลำปาง ซึ่งมีโรงพยาบาลระดับ M2 เป็น รพช. เพื่อรับส่งต่อผู้ป่วย

(มี 120 เพียงชั้นไป) และระดับ F2 ซึ่งเป็น รพช.ขนาดกลาง (มี 30-90 เตียง) พบว่า โรงพยาบาลขนาด F2 ไม่พบการสั่งใช้ยา simvastatin 10 mg และโรงพยาบาลขนาด M2 มีการสั่งใช้ยา statins ทุกชนิดและทุกความแรง อย่างไรก็ตาม ทั้งโรงพยาบาลขนาด M2 และ F2 ส่วนใหญ่มีการสั่งใช้ยา simvastatin ขนาด 20 mg มากที่สุด (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 ร้อยละการสั่งใช้ยา statins ครั้งแรกในผู้ป่วยโรค T2DM เพื่อป้องกันการเกิด cardiovascular disease แบบปฐมภูมิ เมื่อจำแนกตามระดับของโรงพยาบาล

	Simvastatin 10 mg	Simvastatin 20 mg	Atorvastatin 40 mg	p-value
F2 (n = 87)	0	96.6	3.4	0.08
M2 (n = 575)	16.1	77.0	6.9	

T2DM = type 2 diabetes mellitus

**จำนวนและร้อยละของการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก ในผู้ป่วยโรค T2DM จำแนกตามสิทธิการรักษา**

ผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษามีการสั่งใช้ยา simvastatin

20 mg มากที่สุด รองลงมาคือ atorvastatin 40 mg พบมากในกลุ่มอนุเคราะห์ สวัสดิการข้าราชการ และ ประกันสังคมตามลำดับ (ตารางที่ 3)

**ตารางที่ 3** ร้อยละการสั่งใช้ยา statins ครั้งแรกในผู้ป่วยโรค T2DM เพื่อป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิ เมื่อจำแนกตามสิทธิการรักษา

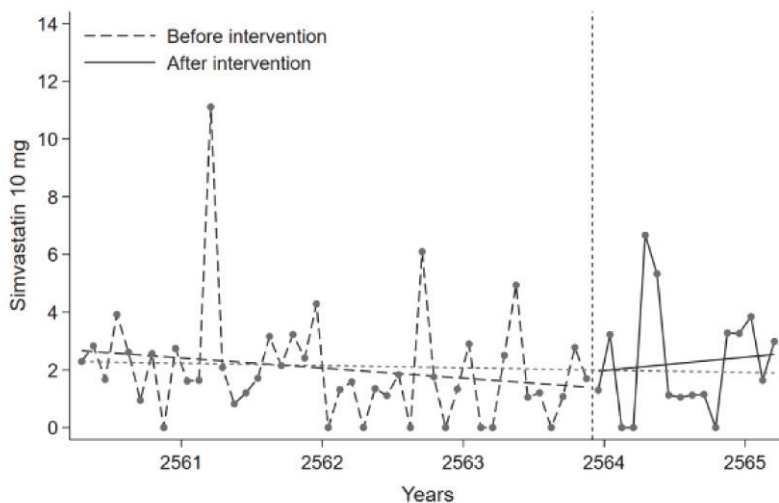
ชนิดยาและความแรงยา	จำนวนและร้อยละของการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรก ในผู้ป่วยโรค T2DM เพื่อป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิ											
	หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (ในเขต) (n = 510)		ประกันสังคม (n = 64)		สวัสดิการข้าราชการ (n = 58)		สิทธิพิเศษเฉพาะกลุ่มอนุเคราะห์ (n = 12)		ข้าราชการ (n = 4)		หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (นอกเขต) (n = 14)	
	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ	จำนวน	ร้อยละ
Simvastatin 10 mg	25	4.9	5	7.8	2	3.4	1	8.3	0	0.0	3	21.4
Simvastatin 20 mg	441	86.5	48	75.0	44	75.9	8	66.7	4	100.0	10	71.4
Atorvastatin 40 mg	44	8.6	11	17.2	12	20.7	3	25.0	0	0.0	1	7.2

CVD = cardiovascular diseases, T2DM = type 2 diabetes mellitus

**การวิเคราะห์อนุกรมเวลา (time series analysis)**

จากการวิเคราะห์ด้วย interrupted time-series analysis (ITSA) ผลการวิเคราะห์หือทธิพลของนโยบายการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชีย ง เป็นบัญชีย ข ต่อแนวโน้มการสั่ง simvastatin 10 mg พบว่า ภายหลังจาก

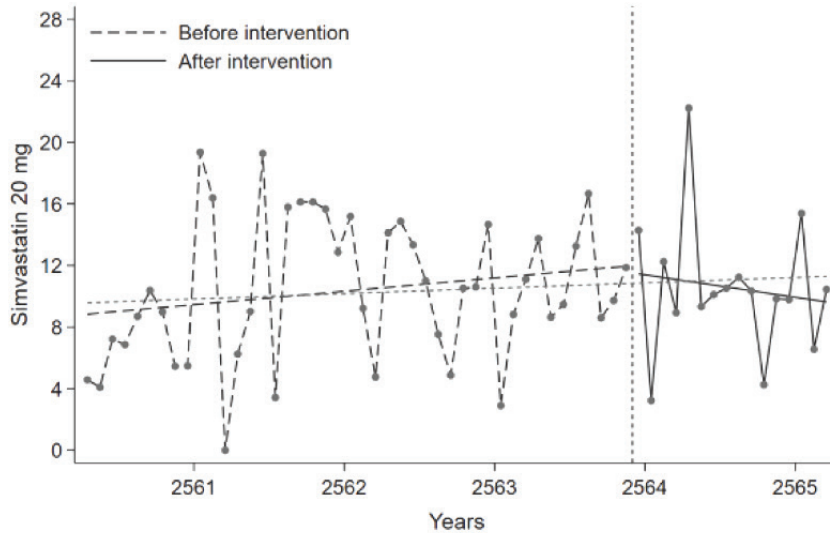
ที่มีการใช้นโยบายการปรับบัญชีย atorvastatin จากบัญชีย ง เป็นบัญชีย ข ส่งผลให้อัตราการสั่งยา simvastatin 10 mg เพิ่มขึ้น ร้อยละ 19.2 ดังภาพที่ 3 และตารางที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการใช้นโยบายฯ อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



**ภาพที่ 3** แนวโน้มอัตราการสั่งยา simvastatin 10 mg ในช่วงปีงบประมาณ 2561–2565

ผลการวิเคราะห์หัตถิทธิพลของนโยบายการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชี ง เป็นบัญชี ข ต่อแนวโน้มการสั่งยา simvastatin 20 mg พบว่าภายหลังจากที่มีการใช้นโยบายการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชี ง เป็นบัญชี ข

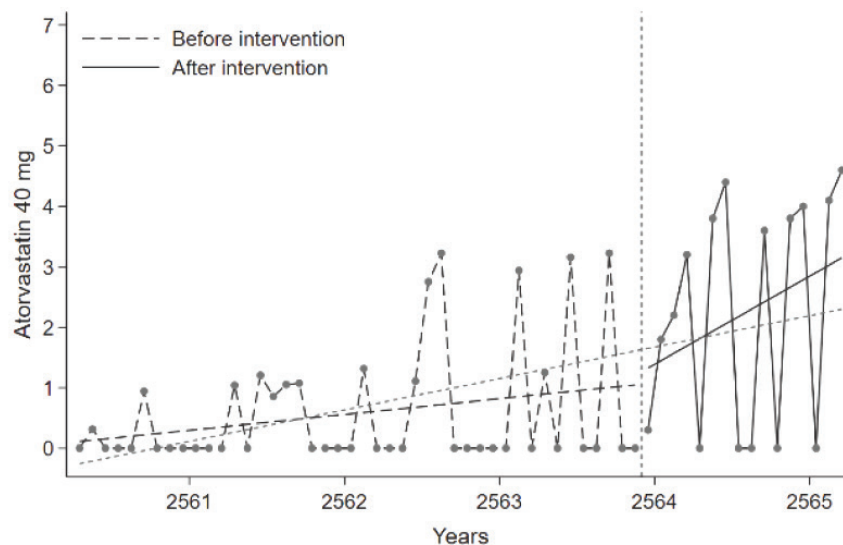
ส่งผลให้อัตราการสั่งยา simvastatin 20 mg ลดลง ร้อยละ 4.3 ดังภาพที่ 4 และตารางที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการใช้นโยบายฯ อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 4 แนวโน้มอัตราการสั่งยา simvastatin 20 mg ในช่วงปีงบประมาณ 2561-2565

ผลการวิเคราะห์หัตถิทธิพลของนโยบายการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชี ง เป็นบัญชี ข ต่อแนวโน้มการสั่งยา atorvastatin 40 mg พบว่าภายหลังจากที่มีการใช้นโยบายการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชี ง เป็น

บัญชี ข ส่งผลให้อัตราการสั่งยา atorvastatin 40 mg เพิ่มขึ้น ร้อยละ 10.5 ดังภาพที่ 5 และตารางที่ 4 เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการใช้นโยบายฯ อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ



ภาพที่ 5 แนวโน้มอัตราการสั่งยา atorvastatin 40 mg ในช่วงปีงบประมาณ 2561-2565

ตารางที่ 4 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบของนโยบายการปรับบัญชียา atorvastatin จากบัญชี ง เป็นบัญชี ข ต่ออัตราการสั่งยา statins

Variables	$\beta$	SE	T	p-value	(95%CI)
<b>Simvastatin 10 mg</b>					
INTERCEPT ( $\beta_0$ )	2.691	0.601	4.480	<0.001*	(1.488, 3.894)
TIME ( $\beta_1$ )	-0.029	0.023	-1.260	0.214	(-0.076, 0.017)
INTERVENTION ( $\beta_2$ )	0.517	1.180	0.440	0.663	(-1.846, 2.88)
TIME AFTER INTERVENTION ( $\beta_3$ )	0.068	0.109	0.620	0.537	(-0.15, 0.285)
<b>Simvastatin 20 mg</b>					
INTERCEPT ( $\beta_0$ )	8.767	1.409	6.220	<0.001*	(5.944, 11.59)
TIME ( $\beta_1$ )	0.072	0.055	1.330	0.189	(-0.037, 0.182)
INTERVENTION ( $\beta_2$ )	-0.377	2.768	-0.140	0.892	(-5.921, 5.168)
TIME AFTER INTERVENTION ( $\beta_3$ )	-0.194	0.255	-0.760	0.450	(-0.705, 0.317)
<b>Total simvastatin</b>					
INTERCEPT ( $\beta_0$ )	11.459	1.447	7.920	<0.001*	(8.561, 14.356)
TIME ( $\beta_1$ )	0.043	0.056	0.770	0.443	(-0.069, 0.155)
INTERVENTION ( $\beta_2$ )	0.140	2.841	0.050	0.961	(-5.552, 5.831)
TIME AFTER INTERVENTION ( $\beta_3$ )	-0.127	0.262	-0.480	0.631	(-0.651, 0.398)
<b>Atorvastatin 40 mg</b>					
INTERCEPT ( $\beta_0$ )	0.089	0.385	0.230	0.819	(-0.683, 0.861)
TIME ( $\beta_1$ )	0.022	0.015	1.460	0.150	(-0.008, 0.052)
INTERVENTION ( $\beta_2$ )	0.158	0.757	0.210	0.835	(-1.358, 1.674)
TIME AFTER INTERVENTION ( $\beta_3$ )**	0.100	0.070	1.430	0.159	(-0.04, 0.239)
<b>Total statins</b>					
INTERCEPT ( $\beta_0$ )	11.547	1.414	8.160	<0.001*	(8.714, 14.381)
TIME ( $\beta_1$ )	0.065	0.055	1.190	0.240	(-0.045, 0.175)
INTERVENTION ( $\beta_2$ )	0.298	2.778	0.110	0.915	(-5.267, 5.862)
TIME AFTER INTERVENTION ( $\beta_3$ )	-0.027	0.256	-0.100	0.917	(-0.540, 0.486)

หมายเหตุ: \* มีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 0.05

\*\* การเปลี่ยนแปลงสัมพัทธ์ของ atorvastatin =  $e^{\beta_3} - 1 = e^{0.100} - 1 = 1.105 - 1$  หรือ 10.5%



**ส่วนที่ 2 อุบัติการณ์ของ CVD ใน 1 ปี และอาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin**  
**อุบัติการณ์ของ CVD ใน 1 ปี**  
 ผลการวิเคราะห์อุบัติการณ์ของ CVD ใน 1 ปี หลัง

จากที่ได้รับยา statins ครั้งแรกนับจากวันที่ขึ้นทะเบียนเป็น T2DM ในช่วงปีงบประมาณ 2561–2565 จำแนกผู้ป่วยที่ได้รับยา atorvastatin และยา simvastatin และ incidence rate ratio (IRR) ในตารางที่ 5

**ตารางที่ 5** อุบัติการณ์ของ CVD ในผู้ป่วย T2DM ที่ได้รับยา atorvastatin และ simvastatin

ปัจจัย	จำนวนผู้ป่วยที่เกิด CVD	Person-days at risk	Incidence rate (case per 1,000 person - days)	IRR (95%CI)	p-value
Atorvastatin	1	14,912	.007	0.75 (0.02-4.68)	0.87
Simvastatin	20	223,109	.009	1.00	

CVD = cardiovascular diseases, IRR = incidence rate ratio, T2DM = type 2 diabetes mellitus

อุบัติการณ์ของ CVD ที่พบในกลุ่มที่ได้รับยา atorvastatin และ simvastatin ในการศึกษาครั้งนี้ต่ำมาก ผลการวิเคราะห์ด้วย multivariable Poisson regression เพื่อควบคุมปัจจัยที่ส่งผลต่ออุบัติการณ์ในการเกิด CVD ใน 1 ปี เปรียบเทียบกันระหว่าง simvastatin และ atorvastatin ค่า IRR (95%CI) เท่ากับ 0.75 (0.02-4.68) พบว่า atorvastatin มีอุบัติการณ์ของ CVD 0.75 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับอุบัติการณ์ของกลุ่มที่ได้รับ simvastatin อย่างไรก็ตาม ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ

**อาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin**

ในการศึกษาอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการ

ได้รับยา atorvastatin และ simvastatin โดยอาศัยข้อมูลจากแฟ้มข้อมูล drug allergy ของฐานข้อมูล HDC (ตารางที่ 6) มีการรายงานการแพ้ยา 2 ประเภท คือ อาการไม่พึงประสงค์ (ADR) และ การแพ้ยา (allergy) ผู้ป่วย T2DM ที่ได้รับ statins เพื่อป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิในรพช. ระหว่างปีงบประมาณ 2561–2565 มีทั้งหมด 662 คน พบว่า ยาที่ทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อสลาย (rhabdomyolysis) คือ ยา simvastatin ซึ่งพบ 9 คน (ร้อยละ 1.4) นอกจากนี้ simvastatin ยังทำให้เกิดการแพ้ยาที่มีอาการอื่นๆ อีก 16 คน (ร้อยละ 2.4)



ตารางที่ 6 อาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin

ชื่อยาที่แพ้	ลักษณะการแพ้ยา	ยาทางเลือกอื่นที่เลือกใช้แทน	รหัสระดับความรุนแรงของการแพ้ยา	ผู้ให้ประวัติการแพ้ยา	จำนวนผู้ป่วยแพ้ยา	ร้อยละของผู้ป่วยที่แพ้ยา
คำอธิบาย	อาการแพ้ยา		1 = ไม่ร้ายแรง	1 = ผู้ป่วยให้ประวัติเอง 2 = ผู้ป่วยให้ประวัติจากการให้ข้อมูลของหน่วยบริการอื่น 3 = หน่วยบริการอื่นเป็นผู้ให้ข้อมูล 4 = หน่วยบริการแห่งนี้เป็นผู้พบการแพ้ยาเอง		คิดจากผู้ที่ได้รับ statins มีทั้งหมด 662 คน
Simvastatin	ADR	-	1	1	9	1.4
	Allergy	Atorvastatin	1	1	16	2.4

หมายเหตุ รหัสระดับความรุนแรงของการแพ้ยา ระดับความรุนแรงมี 8 ระดับ ดังนี้ 1. ไม่ร้ายแรง, 2. เสียชีวิต, 3. อันตรายถึงชีวิต, 4. ต้องเข้ารับการรักษานในโรงพยาบาล, 5. ทำให้เพิ่มระยะเวลาในการรักษานานขึ้น, 6. พิการ, 7. เป็นเหตุให้เกิดความผิดปกติแต่กำเนิด และ 8. ร้ายแรงอื่นๆ

## วิจารณ์และข้อยุติ

### ส่วนที่ 1 แนวโน้มอัตราการสั่งใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ครั้งแรกเพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ

จากข้อมูลผู้ป่วย T2DM จำนวน 108,555 รายของ HDC การศึกษานี้ใช้ข้อมูลผู้ป่วยเพียง 5,200 ราย ที่ไม่เคยมี CVD มาก่อน ระหว่างปีงบประมาณ 2561–2565 จะเห็นได้ว่ามีจำนวนผู้ป่วยที่หายไปในช่วงการเก็บข้อมูลโดยถูกคัดเลือกลงตามเกณฑ์คัดเข้า และคัดออก อาจเกิดอคติในการศึกษานี้ได้ ได้แก่ อคติจากการคัดเลือกตัวอย่าง

หากกระบวนการคัดเลือกผู้ป่วย 5,200 ราย ไม่ได้สุ่มหรือไม่เป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมด อาจทำให้ผลการศึกษาเบี่ยงเบน เช่น คัดเฉพาะผู้ป่วยที่มีข้อมูลครบ ทำให้คนที่ขาดข้อมูลถูกตัดออก อคติจากข้อมูลไม่ครบหรือไม่ถูกต้อง อาจเกิดจากข้อมูลใน HDC มี missing data, ผิดพลาด, ข้อมูลบางตัว เช่น lab หรือประวัติการใช้ยา มีไม่

ครบทุกคน และอคติจากการตัดกลุ่มบางกลุ่มออกหากมีเกณฑ์การคัดออกที่เข้มงวดเกินไป ตัดผู้ป่วยที่ไม่มีผลตรวจ LDL, HbA1c ฯลฯ จะทำให้กลุ่มที่ถูกศึกษา แตกต่างจากความเป็นจริง นอกจากนี้จากการวิเคราะห์ลักษณะผู้ป่วยพบความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติระหว่างกลุ่มที่ได้รับ statins กับไม่ได้รับ เช่น เพศ น้ำหนัก BMI ความดันโลหิต ผู้ป่วยส่วนใหญ่ใช้สิทธิ UC และได้รับยา metformin เป็นยาลดน้ำตาลตัวแรก โรคร่วมที่พบบ่อยคือความดันโลหิตสูงซึ่งเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด CVD

จากการศึกษาพบว่า อัตราการสั่งใช้ยา statins ครั้งแรกเพื่อป้องกัน CVD ในผู้ป่วย T2DM รายใหม่ในรพ.ชุมชนยังต่ำ (12.8%) เมื่อเปรียบเทียบกับงานวิจัยต่างประเทศที่มีอัตราสูงกว่ามาก (40–70%)<sup>(11)</sup> อาจเนื่องจากการขาดแนวทางหรือมาตรการประเมินความเสี่ยงของการเกิด CVD ที่ชัดเจน มีการคัดผู้ป่วยที่ไม่เกี่ยวข้องกับ CVD ออกจากการศึกษา เช่น โรคหลอดเลือดสมอง โรคของหลอดเลือดแดง (รวมถึงหลอดเลือดแดงย่อยและหลอดเลือดแดง

ฝอย) โรคหลอดเลือดดำ โรคท่อน้ำเหลืองและต่อมน้ำเหลือง กลุ่มที่มีได้จำแนกไว้ที่ใด กลุ่มที่มีความผิดปกติอื่นและที่ไม่ระบุรายละเอียดของระบบไหลเวียนโลหิต ทำให้ได้จำนวนผู้ป่วย T2DM ที่น้อย และการใช้ statins เพื่อป้องกัน CVD แบบปฐมภูมิ ยังมีข้อจำกัดในด้านการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CVD ของผู้ป่วย

#### จำแนกตามระดับการให้บริการของโรงพยาบาล

ผู้ป่วยของ รพช.ขนาด M2 มีโอกาสเข้าถึงยาและการใช้ยา atorvastatin และ simvastatin ได้มากกว่ารพช.ขนาด F2 ซึ่งเป็นรพช.ขนาดกลางที่มีขนาดเล็กกว่า แต่อย่างไรก็ตามไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ มีข้อจำกัดในด้านการเข้าถึงยาทั้งในแง่ของการจัดหาและต้นทุนยา เนื่องจากงบประมาณที่จำกัดหรือข้อจำกัดในด้านการขนส่ง จัดหา จัดซื้อยา และผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงต่ำหรือปานกลางอาจไม่ได้รับการสั่งใช้ยา statins เนื่องจากยังไม่มีมีการประเมินความเสี่ยงที่ละเอียดพอและการขาดแคลนบุคลากรที่สามารถให้คำแนะนำอย่างครบถ้วน การใช้ยาในรพช.มักเน้นไปที่การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงหรือเน้นการรักษาในระดับอาการ (secondary prevention) มากกว่าในระดับปฐมภูมิ

#### จำแนกตามสิทธิการรักษา

จากการศึกษาการใช้ยาในกลุ่ม statins ครั้งแรกในผู้ป่วย T2DM เพื่อป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิ เมื่อจำแนกตามสิทธิการรักษา พบว่า simvastatin 20 mg เป็นยาที่ใช้มากที่สุดในทุกสิทธิการรักษา โดยเฉพาะในกลุ่มหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (ในเขต) (86.5%) สอดคล้องกับการศึกษาการใช้ยาลดไขมันในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยเชียงใหม่<sup>(12)</sup> พบว่า simvastatin เป็นยาที่มีการสั่งใช้มากที่สุดในกลุ่ม statins และเป็นยาตัวแรกที่แพทย์มักจะเลือกใช้ในทุกสิทธิการรักษาโดยเฉพาะผู้ป่วยสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า ขณะที่ atorvastatin 40 mg ถูกใช้มากในกลุ่มข้าราชการ (20.7%) และสิทธิพิเศษเฉพาะกลุ่มอนุเคราะห์ (25.0%) ซึ่งอาจสะท้อนถึงความแตกต่างใน

การเข้าถึงยาที่มีประสิทธิภาพสูงตามสิทธิการรักษา

#### การวิเคราะห์อนุกรมเวลา

การเปลี่ยนสถานะยา atorvastatin จากบัญชี เป็นบัญชี ข ส่งผลให้แพทย์สามารถสั่งยาได้ง่ายขึ้น ไม่ต้องเป็นแพทย์เฉพาะทาง ทำให้อัตราการสั่งใช้ยา atorvastatin 40 mg เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วย T2DM รายใหม่และมีความเสี่ยงต่อ CVD สูง เนื่องจากยา atorvastatin 40 mg จัดอยู่ในกลุ่ม statins ที่มีความแรงสูง (high-intensity statin) มีประสิทธิผลในการลด LDL-C ได้มากกว่าร้อยละ 50 ซึ่งเป็นผลจากการศึกษาของ Jose MA และคณะ<sup>(13)</sup> ที่ได้ศึกษาประสิทธิผลของยา atorvastatin เปรียบเทียบกับ simvastatin พบว่ายา atorvastatin มีประสิทธิผลในการลด LDL-C ได้ดีกว่า simvastatin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ LDL-C ( $p < 0.001$ ) ขณะที่แนวโน้มการสั่งใช้ simvastatin 20 mg ลดลง เนื่องจากแพทย์บางรายเปลี่ยนไปใช้ยา high-intensity statin แทน moderate-intensity statin เพื่อต้องการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเกณฑ์เป้าหมายได้อย่างรวดเร็ว ตามแนวทางในการป้องกัน CVD ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานและผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง หรือมีการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยที่เคยได้รับ simvastatin มีโอกาสกลับมาเป็น CVD ซ้ำ และมี ADR มากกว่า สอดคล้องกับการศึกษา The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study<sup>(14)</sup> ทำการศึกษาในผู้ป่วย T2DM จำนวน 2,838 คน พบว่าผู้ป่วยที่ได้ยา atorvastatin จะลดโอกาสการเกิด CVD มากกว่ากลุ่มที่ได้ยาหลอกร้อยละ 37 แต่ผลการศึกษาของ The Atorvastatin Study for Prevention of CHD Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus<sup>(15)</sup> ในผู้ป่วย T2DM จำนวน 2,410 คน กลับพบว่ากลุ่มที่ได้รับ atorvastatin และกลุ่มที่ได้ยาหลอกมีการเกิด CVD แตกต่างกันแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ อย่างไรก็ตามในการศึกษาผลลัพธ์การลดลงของค่า LDL และ high sensitivity C-reactive protein (CRP) ในผู้ป่วย T2DM ที่ใช้ยา simvastatin และ atorvastatin<sup>(16)</sup> ผลการศึกษา

หลังจากใช้ยาไป 3 เดือนพบว่า atorvastatin มีค่า CRP ลดลงมากกว่า simvastatin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งการลดลงของค่า CRP จะส่งผลช่วยลดอัตราการเกิด CVD ได้ นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง simvastatin 10 mg กับ 20 mg พบว่า simvastatin 10 mg มีแนวโน้มการส่งไขมันเพิ่มขึ้น โดยเฉพาะในผู้ป่วยเฉพาะราย เช่น ผู้ป่วยเอชไอวี ซึ่งนำเข้ามาในการศึกษานี้ด้วย เนื่องจากเป็นผู้ป่วยที่มีโอกาสรอดชีวิตในระหว่างที่ทำการรักษา และสามารถเกิดอุบัติการณ์ของ CVD ได้เช่นกัน ในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวีนี้ แพทย์ผู้สั่งยาบางรายจะมีข้อจำกัดที่เริ่มต้นด้วยการใช้ยา simvastatin 10 mg ก่อนเป็นอันดับแรก แม้ว่า จะไม่มีการตรวจเลือดก่อนเริ่มยา เนื่องจากยาต้านเอชไอวีบางตัว มีผลทำให้ไขมันในเลือดสูง อีกทั้งผู้ป่วย T2DM บางรายที่แม้จะมีระดับ LDL < 100 mg/dl แพทย์ก็จะมัก เริ่มต้นด้วยการส่งใช้ยา simvastatin 10 mg ซึ่งเป็นขนาดต่ำก่อน เพื่อป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิ รวมถึงรพช.ขนาดเล็กที่ไม่มีแพทย์เฉพาะทางและมีจำนวนผู้ป่วยน้อย จึงทำให้โอกาสการเข้าถึงยา simvastatin 10 mg มีมากกว่าขนาด 20 mg จากข้อจำกัดดังกล่าว จึงทำให้การส่งใช้ยา simvastatin 20 mg ลดลง ดังนั้น การวิเคราะห์ ITSA แสดงให้เห็นว่า แพทย์ยังมีการเลือกใช้ยา statins ตามแนวทางการรักษา และพิจารณาปัจจัยด้านประสิทธิผล ความปลอดภัย และงบประมาณการจัดซื้อ จัดหายาร่วมด้วยในการพิจารณาเลือกส่งยาให้แก่ผู้ป่วย

## ส่วนที่ 2 อุบัติการณ์ของ CVD ใน 1 ปี และอาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin

### การได้ยา statins กับผลลัพธ์ทางคลินิก

การศึกษาใน รพ.ชุมชน จ.ลำปาง ปีงบประมาณ 2561–2565 พบว่าผู้ป่วย T2DM ที่ได้ยา atorvastatin มีอุบัติการณ์ของ CVD น้อยกว่าที่ได้ simvastatin (0.75 เท่า) แต่นับว่าไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

( $p$ -value = 0.87) อาจเกิดจากระยะเวลาในการติดตามสั้นเพียง 1 ปี และขนาดตัวอย่างไม่เพียงพอ การที่พบว่า กลุ่มที่ได้ atorvastatin มีอุบัติการณ์ของ CVD ต่ำกว่ากลุ่มที่ได้ simvastatin แม้จะไม่มีนัยสำคัญนั้น ก็สอดคล้องกับการศึกษาในต่างประเทศ เช่น ASPEN<sup>(15)</sup> และ IDEAL<sup>(17)</sup> ที่พบว่า atorvastatin ช่วยลดการเกิด myocardial infarction ได้ดีกว่า simvastatin การใช้ยา statins มีความสัมพันธ์กับการลดความเสี่ยงในการเกิด CVD ได้ร้อยละ 20-40 โดยเฉพาะในผู้ที่มีความเสี่ยงสูง และช่วยลดการเสียชีวิตจาก CVD การศึกษา Cholesterol Treatment Trialists Collaboration<sup>(18)</sup> พบว่า statins ลดความเสี่ยงของการเกิด major vascular events ในแต่ละปีที่ผ่านมาได้ถึง 1 ใน 4 ของการลดลงของ LDL-C 1 mmol/L ในผู้ป่วยกลุ่มต่างๆ ทั้งที่มีความเสี่ยงต่ำและสูง การลด LDL-C เป็นแนวทางการรักษาในปัจจุบัน ที่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิด cardiovascular events ของผู้ป่วยแต่ละรายจากการศึกษา ASCOT-LLA<sup>(19)</sup> พบว่า statins ลด major cardiovascular events ได้ในผู้ป่วยเบาหวานที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน โดยพบ major cardiovascular events ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ที่ได้รับ statins เพียงร้อยละ 9.2 ขณะที่พบในผู้ป่วยฯ ที่ได้รับยาหลากร้อยละ 11.9 มีค่า HR = 0.77, 95%CI = 0.61-0.98;  $p$ -value = 0.03 อีกทั้งมีการศึกษาในสถานพยาบาลปฐมภูมิ แคว้นกาตาลูญญา ระหว่างปี 2007–2018<sup>(20)</sup> พบว่า อุบัติการณ์ของ CVD เพิ่มขึ้น หากไม่ได้รับยา statins ในการป้องกันการเกิด CVD จากร้อยละ 18.4 เป็น 24.4 และการใช้ยา statins สามารถลด LDL-C ให้ < 100 mg/dl ได้ เพิ่มขึ้นจากร้อยละ 33.4 เป็น 48.4

### อาการไม่พึงประสงค์ เปรียบเทียบระหว่าง atorvastatin กับ simvastatin

simvastatin มีการรายงานอาการไม่พึงประสงค์มากกว่า atorvastatin โดยมีผู้ป่วยเกิดภาวะ rhabdomyolysis 9 คน (1.36%) และแพ้ยา 16 คน (2.41%) ขณะที่การศึกษานี้ไม่พบรายงาน rhabdomyolysis ของยา

atorvastatin ปกติ แพทย์จะมีการสั่งใช้ยา simvastatin มากกว่า atorvastatin เพื่อให้ตรงตามเงื่อนไขและแนวทางการรักษาในปัจจุบัน แพทย์จะสั่ง atorvastatin ก็ต่อเมื่อต้องการลดระดับ LDL-C ให้ถึงเป้าหมายอย่างรวดเร็ว การใช้ simvastatin ขนาดสูงหรือร่วมกับยาอื่นเพิ่มความเสี่ยง ADR มากขึ้น จึงพบรายงานการเกิด ADR จาก simvastatin ที่มากกว่า atorvastatin นอกจากนี้การที่มีรายงานการเกิด ADR น้อย อาจเกิดจากการบันทึกข้อมูลไม่ถูกต้องและไม่สมบูรณ์ การศึกษาที่พบปัญหาจากการใช้ยา statins คือ อาการปวดกล้ามเนื้อ พบได้ประมาณ 5%-10% การศึกษา Cai และคณะ<sup>(11)</sup> จากการวิเคราะห์ห่อถักเพื่อศึกษาเหตุการณ์อันไม่พึงประสงค์ของยา statins ในการป้องกันการเกิด CVD แบบปฐมภูมิ พบว่ายา atorvastatin เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อกล้ามเนื้อ odds ratio = 1.06 (95% CI 0.90 - 1.26) ขณะที่ simvastatin odds ratio = 0.64 (95% CI 0.31 - 1.32) อย่างไรก็ตาม simvastatin มีความเสี่ยงสูงในการเกิด rhabdomyolysis โดยเฉพาะเมื่อใช้ในขนาดสูง (> 40 mg/day) ขนาดยาที่เพิ่มขึ้นเป็นปัจจัยหนึ่งที่เป็นสาเหตุของการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ simvastatin อาจเกิดอันตรกิริยากับยาหลายชนิดมากกว่า atorvastatin ซึ่งทำให้เกิดการเพิ่มระดับยาในเลือดและเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด ADR รายงานการพบ ADR และการแพ้ยา simvastatin ที่มากกว่า atorvastatin นั้น สาเหตุหลักอาจมาจากการเข้าถึงยา simvastatin ของผู้ป่วยหรือถูกสั่งใช้ยาโดยแพทย์ได้มากกว่า ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับ simvastatin จึงมีโอกาสเกิด ADR และเกิดอาการแพ้ยาได้มากกว่า atorvastatin

สำหรับงานวิจัยนี้มีข้อจำกัดในเรื่อง การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา statins พบว่าเภสัชกรแต่ละคนมีการประเมินอาการไม่พึงประสงค์ไม่เหมือนกัน ด้วยความรู้ ประสบการณ์ และแนวทางการประเมิน ส่งผลต่อการลงข้อมูลและวินิจฉัยอาการไม่พึงประสงค์ของยา statins เภสัชกรบางรายไม่ได้เป็นผู้ประเมินอาการแพ้ยา

ด้วยตนเอง ในผู้ป่วยที่ให้ประวัติว่าแพ้ยา statins แต่ก็ลงข้อมูลในระบบเพื่อเผื่อระวังการใช้ยาดังกล่าว ในการวิจัยนี้ใช้การบันทึกข้อมูลในระบบฐานข้อมูล ซึ่งอาจมีข้อมูลไม่ครบถ้วนหรือไม่ครอบคลุม ผู้ป่วยบางรายอาจไม่ได้รายงานผลข้างเคียงทั้งหมด หรือมีผลข้างเคียงที่ไม่ชัดเจน อาจมีข้อจำกัดในการนำผลส่วนอาการไม่พึงประสงค์ไปใช้อธิบายในการเลือกชนิดยา statins และการศึกษาไม่ได้ดึงข้อมูลค่า alanine aminotransferase (ALT) และค่า creatine phosphokinase (CPK) เพื่อดูข้อห้ามใช้และผลข้างเคียงจากการใช้ยา statins รวมถึงไม่ได้เก็บข้อมูลเกี่ยวกับอันตรกิริยาที่เกิดกับยา statins เนื่องจากอาจส่งผลข้างเคียงจากการใช้ยาได้ จึงมีข้อจำกัดในการนำผลด้านอาการไม่พึงประสงค์ไปใช้ นอกจากนี้การวิจัยนี้ประเมินเฉพาะผลลัพธ์ของการสั่งใช้ยากลุ่ม statins คืออุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจขาดเลือดเท่านั้น โดยดึงข้อมูลเพื่อดูอุบัติการณ์หลังจากที่มีการสั่งใช้ยากลุ่ม statins ใน 1 ปี แต่ยังไม่ได้ศึกษาถึงผลลัพธ์อื่นๆ เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจอื่นที่นอกเหนือจากโรคหัวใจขาดเลือด การศึกษานี้มีการเก็บข้อมูลโดยใช้ข้อมูลการรักษาพยาบาลจากแฟ้มรายงานมาตรฐาน 43 แฟ้ม ของฐานข้อมูล HDC ของจังหวัด การใช้ฐานข้อมูล HDC ในการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการที่อาจนำไปสู่อคติ (bias) ในกระบวนการวิเคราะห์ข้อมูลได้หลายประการ อันดับแรก คือ อคติจากการคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (selection bias) เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากผู้ที่มารับบริการในโรงพยาบาลชุมชนเพียง 12 แห่งในจังหวัดลำปางเท่านั้น ไม่สามารถนำข้อมูลที่ได้เป็นตัวแทนของประชากรทั้งหมดในประเทศได้ซึ่งอาจมีลักษณะแตกต่างจากกลุ่มที่ศึกษาอันดับถัดมา คือ อคติจากข้อมูลไม่สมบูรณ์ (information bias) เช่น ข้อมูลอายุ การวินิจฉัยโรคที่ขาดหายหรือบันทึกไม่ครบถ้วน ไม่มีประวัติการได้รับยาลดน้ำตาล มีประวัติแพ้ยากลุ่ม statins ข้อมูลที่ได้บางข้อมูลผู้ป่วยอาจมีการปกปิดข้อมูล เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ การสูบบุหรี่ ประวัติคนในครอบครัวเป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือโรคเบาหวาน จึง

เป็นข้อมูลที่มีอคติ จากการชักประวัติผู้ป่วย ซึ่งส่งผลต่อความแม่นยำของการวิเคราะห์ นอกจากนี้ ยังพบอคติจากข้อมูลซ้ำซ้อน (duplicate records bias) ในกรณีที่ผู้ป่วยเข้ารับบริการในหลายสถานพยาบาล แม้ว่าจะคัดผู้ป่วยที่มีเลขบัตรประจำตัวประชาชนที่ซ้ำกันออกและเลือก visit ที่มีการวินิจฉัยครั้งแรกแล้ว ก็เกิดความคลาดเคลื่อนของข้อมูลได้รวมถึง อคติจากการจัดกลุ่มผิดพลาด (misclassification bias) ซึ่งเกิดจากการวินิจฉัยโรคที่คลาดเคลื่อนหรือไม่ได้มาตรฐาน และ อคติจากข้อมูลสูญหาย (missing data bias) ที่อาจเกิดขึ้นระหว่างกระบวนการจัดเก็บและรายงานข้อมูล ปัจจัยเหล่านี้ล้วนส่งผลต่อความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาได้

อย่างไรก็ตามสามารถนำข้อมูลที่ได้จากงานวิจัยนี้ไปใช้ในการสนับสนุนเชิงนโยบาย ให้เพิ่มการสั่งใช้ยาในกลุ่ม statins ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 เพื่อป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดแบบปฐมภูมิ ข้อมูลแนวโน้มการใช้ยา และการเปลี่ยนสถานะ atorvastatin เป็นบัญชี ข ช่วยวางแผนนโยบายจัดซื้อยาในโรงพยาบาลให้เหมาะสม ส่งเสริมการจัดซื้อยาพร้อม ควบคุมราคา ยา อ้างอิงจากข้อมูลของปริมาณการสั่งใช้ยา การเปรียบเทียบ atorvastatin กับ simvastatin จะช่วยให้แพทย์เลือกใช้ยาที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัยมากขึ้น กระตุ้นแพทย์ให้ตระหนักถึงการให้ statins โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ควรได้รับแต่ยังไม่ได้รับการรักษา และนำไปเป็นแนวทางในการพัฒนาในระดับโรงพยาบาลได้ เช่น จัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ กำหนดตัวชี้วัดในการให้ยาในกลุ่ม statins คัดกรองผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับยา กลุ่ม statins อบรมและแลกเปลี่ยนความรู้ระหว่างบุคลากรทางการแพทย์ เป็นต้น

### ข้อเสนอแนะ:

งานวิจัยนี้ยังไม่ได้ศึกษาถึงผลลัพธ์ทางคลินิกอื่นๆ เช่น ระดับ LDL, HDL, total cholesterol ควรมีการศึกษาครั้งต่อไปในระยะยาว และควรเก็บกลุ่มตัวอย่างให้ได้จำนวนที่

เพียงพอ เพื่อติดตามดูประสิทธิผลและประสิทธิภาพของการใช้ยา statins

ควรทำการศึกษาในเรื่องค่าใช้จ่ายจากการใช้ยา statins เปรียบเทียบกันแต่ละชนิด เพื่อดูความคุ้มค่าทางการแพทย์ด้านต้นทุนประสิทธิผล และทำการศึกษาในเรื่องของยาต้นแบบและยาชื่อสามัญของยา atorvastatin เพื่อให้ได้ยาที่ราคาถูกลงและจัดซื้อยาได้เพิ่มขึ้น

ในอนาคตควรเก็บข้อมูลปัจจัยอื่นๆ เพื่อประเมิน Framingham risk score ของผู้ป่วยแต่ละรายเพิ่มเติม เพื่อลดข้อจำกัดของการศึกษาแบบ retrospective cohort study ที่ข้อมูลไม่สมบูรณ์ เช่น การดื่มแอลกอฮอล์ สูบบุหรี่ ประวัติคนในครอบครัวที่เป็นโรคความดันโลหิตสูงหรือโรคเบาหวาน

### กิตติกรรมประกาศ

โครงการนี้ได้รับการสนับสนุนและได้รับความช่วยเหลือจากหลายๆ ฝ่าย ขอขอบคุณสำนักทะเบียนและประมวลผล คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ ที่ให้ความอนุเคราะห์ข้อมูลมีติดงบประมาณจากเงินรายได้ เพื่อสนับสนุนการจัดทำวิจัยจนสำเร็จบรรลุตามวัตถุประสงค์

### References

1. World Health Organization. Cardiovascular diseases overview. [internet]. 2021 [cited 2021 Aug 3]. Available from: [https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases#tab=tab_1).
2. Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Thailand. Coronary artery disease (CAD) situation report, 2018 [internet]. 2018 [cited 2021 Aug 9]. Available from: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/1081120191227091554.pdf>. (in Thai)
3. World Health Organization (WHO). Cardiovascular diseases (CVDs) [internet]. 2021 [cited 2021 Aug 11]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
4. Strategy and Planning Division, Office of the Permanent



- Secretary, Ministry of Public Health. Public Health Statistics [internet]. Nonthaburi: Strategy and Planning Division, Office of the Permanent Secretary, Ministry of Public Health; 2018 [cited 2021 Aug]. Available from: [http://bps.moph.go.th/new\\_bps/node/232](http://bps.moph.go.th/new_bps/node/232). (in Thai)
- Bertoluci MC, Rocha VZ. Cardiovascular risk assessment in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2017;9:25.
  - Royal College of Physicians of Thailand. Clinical practice guideline for the use of lipid-lowering agents to prevent cardiovascular disease. Pathum Thani: A-Plus Print; 2017.
  - Srisawat K, Sriassadaporn S. Care and prevention of foot ulcers in diabetic patients. In: Sriassadaporn S, Nithiyanan W, editors. *Diabetes mellitus*. 1<sup>st</sup> ed. Bangkok: Romyen Media; 2005. p. 583-608. (in Thai)
  - Hengrassamee K, Kehasukcharoen W. Nonthaburi: Chest Disease Institute; 2014. (in Thai)
  - Muenpa R, Arklephan C, Siriranyakit B, Treesak C, Cheawchanwattana A, Limwattananon S, et al. Frontiers of knowledge: a decade experience of hospital-based drug use evaluation [internet]. *Journal of Health Science* 2004 [cited 2025 May 31];13(3):277-90. Available from: [https://kb.hsri.or.th/dspace/bitstream/handle/11228/245/2004\\_DMJ49\\_%E0%B8%9E%E0%B8%A3%E0%B8%A1%E0%B9%81%E0%B8%AB%E0%B9%B8%94%E0%B8%99%E0%B9%81%E0%B8%AB%E0%B9%88%E0%B8%87%E0%B8%84%E0%B8%A7%E0%B8%B2%E0%B8%A1%E0%B8%A3%E0%B8%B9%E0%B9%89.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://kb.hsri.or.th/dspace/bitstream/handle/11228/245/2004_DMJ49_%E0%B8%9E%E0%B8%A3%E0%B8%A1%E0%B9%81%E0%B8%AB%E0%B9%B8%94%E0%B8%99%E0%B9%81%E0%B8%AB%E0%B9%88%E0%B8%87%E0%B8%84%E0%B8%A7%E0%B8%B2%E0%B8%A1%E0%B8%A3%E0%B8%B9%E0%B9%89.pdf?sequence=1&isAllowed=y). (in Thai)
  - Detphuttawat V, Yadee J. Survey of statin utilization for the primary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients in concordance with clinical practice guideline on pharmacologic therapy of dyslipidemia for atherosclerotic cardiovascular disease prevention 2016: a case study at Doi Lo Hospital, Chiang Mai Province [internet]. Chiang Mai: Chiang Mai Provincial Public Health Office; 2023 [cited 2021 Aug 9]. Available from: <https://www.chiangmaihealth.go.th/document/230125167461249946.pdf>. (in Thai)
  - Cai T. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ*. 2021 Jul 14;374:n1537.
  - Yoodee J. Prescribing patterns of statins emphasizing on dose in patients with dyslipidemia at a general hospital. *Dialogue on Pharmacy and Health Care Practice*. 2014;1(1):8-12.
  - Jose M, Anandkumar S, Narmadha MP, Sandeep M. A comparative effect of atorvastatin with other statins in patients of hyperlipidemia. *Indian J Pharmacol*. 2012 Mar-Apr;44(2):261-3.
  - Owen OG. The collaborative atorvastatin diabetes study: preliminary results. *Int J Clin Pract*. 2005 Jan;59(1):121-3.
  - Robert H, Pocock M. on behalf of the ASPEN Study Group. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the atorvastatin study for prevention of coronary heart disease endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care*. 2006 Jul 1;29(7):1478-85.
  - Sathyapalan T, Atkin SL, Kilpatrick ES. Disparate effects of atorvastatin compared with simvastatin on c-reactive protein concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010 Sep 1;33(9):1948-50.
  - Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Nov 16;294(19):2437-45.
  - Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012 Aug 11;380(9841):581-90.
  - Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
  - Aggarwal R, Bhatt DL, Rodriguez F, Yeh RW, Wadhera RK. Trends in lipid concentrations and lipid control among US adults, 2007-2018. *JAMA*. 2022 Aug 23;328(8):737-45.