



การเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือด  
ด้วยยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ  
กับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ

โดย

อจิสร์ฐ จันทร์พานิชเจริญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาการบำบัดวิทยาคลินิก

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

การเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือด  
ด้วยยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ  
กับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ

โดย

อัฐิรัฐ จันทร์พานิชเจริญ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาการบำบัดวิทยาคลินิก

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์


ปีการศึกษา 2564

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

COMPARISON OF THE LIPID-LOWERING EFFECTS OF GENERIC  
ATORVASTATIN BETWEEN GENERIC AND ORIGINATOR BRANDS

BY

ATHIRAT JUNPANICHJAROEN



A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE  
DEPARTMENT OF CLINICAL EPIDEMIOLOGY  
FACULTY OF MEDICINE  
THAMMASAT UNIVERSITY  
ACADEMIC YEAR 2021  
COPYRIGHT OF THAMMASAT UNIVERSITY

มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

วิทยานิพนธ์

ของ

อัฐิรัฐ จันทร์พานิชเจริญ

เรื่อง

การเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือด

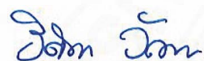
ด้วยยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญกับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ

ได้รับการตรวจสอบและอนุมัติ ให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

เมื่อ วันที่ 15 มิถุนายน พ.ศ.2565

ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



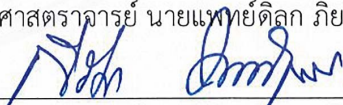
(รองศาสตราจารย์ ดร. ชิตีมา วัฒนวิจิตรกุล)

กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์



(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ดิลก ภियोทัย)

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์



(รองศาสตราจารย์ ดร. สิริมา มงคลสัมฤทธิ์)

กรรมการสอบวิทยานิพนธ์



(รองศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์ธรรมนาถ เจริญบุญ)

คณบดี



(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ดิลก ภियोทัย)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การเปรียบเทียบผลการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญกับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ
ชื่อผู้เขียน	อัฐิรัฐ จันทร์พานิชเจริญ
ชื่อปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชา/คณะ/มหาวิทยาลัย	ระบาดวิทยาคลินิก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ดิลก ภियोทัย
ปีการศึกษา	2564

### บทคัดย่อ

**ภูมิหลัง :** ยาสามัญมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเช่นเดียวกับยาต้นแบบ การนำยาสามัญมาใช้ทดแทนยาต้นแบบเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยและลดค่าใช้จ่ายด้านยา ปัจจุบันยาสามัญมีทั้งที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบและผลิตโดยบริษัทยาสามัญ อย่างไรก็ตามความเชื่อมั่นด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการนำยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญมาทดแทนยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบเป็นข้อจำกัด

**วัตถุประสงค์ :** เพื่อศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ (Chlovas<sup>®</sup>) เปรียบเทียบกับยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (Xarator<sup>®</sup>) โดยทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test) และรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยา

**วิธีการศึกษา :** ผู้ศึกษาทำการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียน ผู้ป่วยทุกรายได้รับยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบอย่างน้อย 3 เดือนจากนั้นแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญและกลุ่มที่ใช้ยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ เช่นเดิม ติดตามระดับไขมันในเลือดชนิดไลโปโปรตีนความเข้มข้นต่ำที่ 6 เดือนและที่ 12 เดือน ร้อยละการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิดไลโปโปรตีนความเข้มข้นต่ำวิเคราะห์ด้วยสมการถดถอย

เชิงเส้นแบบพหุตัวแปร (Multivariable Linear Regression Analysis) และทดสอบความไม่ด้อยกว่าประเมนที่จุด  $-5.94$  (Non-inferiority Margin)

**ผล :** ผู้ป่วยที่ศึกษาทั้งหมด 365 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่เปลี่ยนเป็นรับยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ 248 รายและกลุ่มที่ได้รับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ 117 ราย กลุ่มที่เปลี่ยนพบว่าร้อยละของการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เฉลี่ยไม่แตกต่างกันที่ 6 เดือนและที่ 12 เดือน ( $1.63$  [ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ  $-4.86$  ถึง  $8.11$ ] และ  $2.60$  [ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ  $-4.24$  ถึง  $9.44$ ] ตามลำดับ) และเพื่อพิจารณาพร้อมกับ Non-inferiority Margin ยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญมีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดชนิด LDL ไม่ด้อยกว่ายาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบและเนื่องจากการรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยายังไม่ถูกต้อง จึงไม่สามารถยืนยันอาการไม่พึงประสงค์จากยาในการศึกษานี้ได้

**สรุป :** ยาสามัญอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญสามารถนำมาใช้ทดแทนยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบได้ อย่างไรก็ตามเนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นควรเฝ้าระวังการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาดังนี้

**คำสำคัญ :** อะโทรวาสแตติน ยาสามัญ บริษัทยาต้นแบบ บริษัทยาสามัญ ระดับไขมันในเลือด

Thesis Title	COMPARISON OF THE LIPID-LOWERING EFFECTS OF GENERIC ATORVASTATIN BETWEEN GENERIC AND ORIGINATOR BRANDS
Author	Athirat Junpanichjaroen
Degree	Master of Science
Major Field/Faculty/University	Clinical Epidemiology Faculty Medicine Thammasat University
Thesis Advisor	Associate Professor Dilok Piyayothai, MD.
Academic Year	2021

## ABSTRACT

**Background:** Generic drugs have the same therapeutic effect as original drugs. Generic drug substitution aimed at increasing opportunity of patients access to drugs and reducing drug expenditure. At present, generic drugs of Atorvastatin manufactured by both originator company and generic company as original-brand and generic-brand. Confidence in efficacy and safety of generic-brand substitution has limitation by health-care workers perception.

**Objective:** This study was to compare lipid lowering effect of generic Atorvastatin between generic-brand (Chlovas<sup>®</sup>) and originator-brand (Xarator<sup>®</sup>) with non-inferiority testing and was to report adverse drug events.

**Methods:** A retrospective cohort study was conducted, and data collected from medical records. All patients were taking originator-brand of generic Atorvastatin at least 3 months and then divided into two groups, changed to generic-brand and continue originator-brand. Low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) was followed at 6 month and 1 year. The percent reduction from baseline in LDL-C was evaluated

by multivariable Linear regression analysis. Non-inferiority hypothesis was evaluated at -5.94 (non-inferiority margin).

**Results:** Among 365 patients divided to generic-brand group (n=248) and originator-brand group (n=117). The percent reduction from baseline in LDL-C of generic-brand and originator-brand was not significant, 1.63 (95%CI: -4.86 to 8.11) at 6 months and 2.60 (95%CI: -4.24 to 9.44) at 12 months. The 95% confidence interval was on the right side of non-inferiority margin, generic-brand was not inferior to originator-brand can be accepted. Adverse drug events needed to be confirmed because lack of report validity.

**Conclusion:** Generic-brand substitution was accepted for efficacy. Adverse drug events should be monitored after substitution of generic drugs.

**Keywords:** Atorvastatin, generic drug, generic-brand , originator-brand, substitution, lipid lowering effects

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ อาจารย์ที่ปรึกษาทุกท่านและอาจารย์ผู้สอบวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำที่เป็นประโยชน์และคำแนะนำสำหรับการแก้ไขสิ่งบกพร่องต่างๆ ตลอดจนงานวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณกลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตำรวจและเจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้องทุกท่านที่อำนวยความสะดวกในการรวบรวมข้อมูลและการจัดเตรียมเอกสารต่างๆ จนกระทั่งงานสำเร็จได้ตามเป้าหมาย

อัฐิรัฐ จันทร์พานิชเจริญ



## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	(1)
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	(3)
กิตติกรรมประกาศ	(5)
สารบัญตาราง	(9)
สารบัญภาพ	(10)
รายการสัญลักษณ์และคำย่อ	(11)
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาวิจัย	1
1.2 วัตถุประสงค์	3
1.3 ขอบเขตการศึกษา	3
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	4
1.5 นิยามศัพท์	4
บทที่ 2 วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	6
2.1 ไชมันโนเลียดชนิด Low-density Lipoprotein (LDL) กับโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี	6
2.2 เภสัชวิทยา (Pharmacology) ของยากลุ่มสแตติน (Statins)	7
2.3 ยาสามัญและการทดสอบชีวสมมูล (Bioequivalence)	8
2.4 ประสิทธิภาพของยาสามัญ Atorvastatin เมื่อเปรียบเทียบกับยาดั้งแบบ	9

บทที่ 2 งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง (ต่อ)	
2.5 งานวิจัยเชิงสาเหตุ (Causal Research) และแนวทางการวิเคราะห์ด้วยสถิติ	10
2.6 การทดสอบความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test)	11
2.7 ปัจจัยกวนที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือด	14
บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย	16
3.1 รูปแบบการศึกษา (Study Design)	16
3.2 ประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง	16
3.2.1 ประชากรเป้าหมาย (population)	16
3.2.2 การแบ่งกลุ่มศึกษา (กลุ่ม Test และกลุ่ม Reference)	16
3.2.3 การกำหนดจุดเวลาเพื่อแบ่งกลุ่มศึกษา (Index Date)	17
3.2.4 เกณฑ์การเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion Criteria)	17
3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล	18
3.3.1 การเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปรต้น ตัวแปรตาม และปัจจัยกวน	18
3.3.2 การเลือกข้อมูลระดับไขมันในเลือดชนิด LDL	18
3.3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล	19
3.4 ตัวแปรที่ศึกษา	19
3.4.1 ตัวแปรต้น	19
3.4.2 ตัวแปรตาม	19
3.4.3 ตัวแปรกวน	19
3.5 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลและขนาดตัวอย่าง	20
3.5.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	20
3.5.2 การวิเคราะห์ผลการศึกษา	20
3.5.3 การกำหนด Non-inferiority Margin	21
3.5.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	21
3.6 การผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย	23

	หน้า
บทที่ 4 ผลการวิจัยและอภิปรายผล	24
4.1 ผลการวิจัย	24
4.1.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	24
4.1.2 ประสิทธิภาพการลดไขมัน	26
4.1.3 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์	29
4.2 อภิปรายผล	29
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ	32
รายการอ้างอิง	34
ภาคผนวก	39
ภาคผนวก ก. แบบบันทึกข้อมูล (case record form)	40
ภาคผนวก ข. หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน	41
ภาคผนวก ค. การวิเคราะห์ผลการศึกษาลดลงของระดับไขมันในเลือด ชนิด LDL (โปรแกรม STATA)	44
ประวัติผู้เขียน	53

## สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
2.1	การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสามัญ Atorvastatin กับยา ต้นแบบ	9
4.1	ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	25
4.2	การเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดชนิด LDL ของยากกลุ่ม Test และกลุ่ม Reference	27
4.3	ผลต่างการลดไขมันชนิดอื่นเฉลี่ยของยากกลุ่ม Test และกลุ่ม Reference	29



## สารบัญภาพ

ภาพที่		หน้า
1.1	อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีปี พ.ศ. 2559-2562	1
2.1	การทดสอบสมมติฐาน Non-inferiority แบบ S – T	12
2.2	การทดสอบสมมติฐาน Non-inferiority แบบ T – S	12
3.1	การแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น กลุ่ม Test และกลุ่ม Reference	17
3.2	ผลการศึกษา Pooled analysis ของยา Atorvastatin เปรียบเทียบยาหลอก	21
3.3	การคำนวณหาร้อยละความแตกต่างค่าเฉลี่ยจากการศึกษาของ Lee และคณะ	22
3.4	การคำนวณขนาดตัวอย่าง	22
4.1	Study Flow Diagram	24
4.2	แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดชนิด LDL ระหว่างยาที่ศึกษา (ร้อยละ)	27
4.3	การควบคุมไขมันในเลือดชนิด LDL ระหว่างยาที่ศึกษา (mg/dL)	28
4.4	ร้อยละของผลต่างการลดไขมันในเลือดชนิด LDL เฉลี่ยของยากลุ่ม Test และกลุ่ม Reference (การทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า)	28

## รายการสัญลักษณ์และคำย่อ

สัญลักษณ์/คำย่อ	คำจำกัดความ/คำเต็ม
LDL	Low-density Lipoprotein
HDL	High-density Lipoprotein
SD	ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation)
mmol/L	มิลลิโมลต่อลิตร (Millimole Per Liter)
mg/dL	มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (Milligram Per Deciliter)
CI	ช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval)

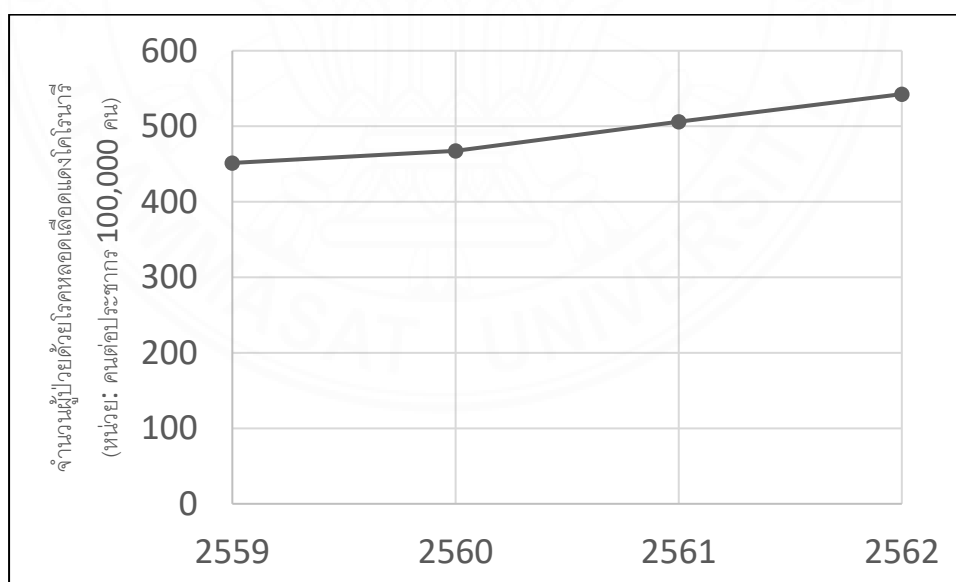


## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1.1 ที่มาและความสำคัญ

โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary Artery Disease; CAD) หรือโรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic Heart Disease) เป็นโรคที่เกิดจากหลอดเลือดที่เลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจตีบหรือตัน ซึ่งมีสาเหตุเกิดจากไขมันและเนื้อเยื่อสะสมอยู่ในผนังของหลอดเลือด มีผลให้เยื่อบุผนังหลอดเลือดชั้นในตำแหน่งนั้นมีความหนาตัวขึ้นจึงทำให้เกิดโรค ซึ่งโรคนี้เป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นของประเทศไทย<sup>1</sup> และจากสถิติของกรมควบคุมโรคพบผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีเพิ่มขึ้นทุกปี โดยปี พ.ศ. 2561 มีผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี 506 คนต่อประชากร 100,000 คน และปี พ.ศ. 2562 มีผู้ป่วยด้วยโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี 543 คนต่อประชากร 100,000 คน ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2561 ร้อยละ 7<sup>2</sup> (ภาพที่ 1.1)



ภาพที่ 1.1 อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีปี พ.ศ. 2559-2562<sup>2</sup>

ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) เป็นส่วนสำคัญที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี มีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดภาวะนี้ เช่น ไขมันในเลือดชนิด Low-density

Lipoprotein (LDL) มีปริมาณสูง ไขมันในเลือดชนิด High-density Lipoprotein (HDL) มีปริมาณต่ำ การสูบบุหรี่ โรคความดันโลหิตสูง และโรคเบาหวาน เป็นต้น ไขมันในเลือดชนิด LDL ที่มีปริมาณสูงจะกระตุ้นกระบวนการอักเสบบริเวณหลอดเลือด เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งที่สำคัญ<sup>3</sup>

3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A (HMG-CoA) Reductase Inhibitors หรือยาในกลุ่ม Statins สามารถลดไขมันในเลือดโดยการยับยั้งที่เอนไซม์ HMG-CoA ในกระบวนการสร้างไขมันที่ตับ มีบทบาทสำคัญในการลดไขมันในเลือด โดยเฉพาะชนิดไขมันในเลือดชนิด LDL ซึ่ง เป็นประโยชน์ต่อภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง<sup>4</sup> ยาอะโทรวาสแตติน (Atorvastatin) เป็นยาในกลุ่มสแตติน (Statins) มีผู้ป่วยที่ใช้นี้สำหรับโรคหลอดเลือดโคโรนารีและโรคไขมันในเลือดสูงประมาณ 5,000 รายต่อปี ซึ่งตัวยามีรายงานประสิทธิภาพในการควบคุมระดับไขมันชนิด LDL ได้ดี<sup>5</sup> ที่โรงพยาบาลตำรวจมิใช่ในชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> ต่อมาในปี พ.ศ. 2558 มีการนำยา Atorvastatin ชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> เข้ามาเพิ่มในบัญชียาโรงพยาบาล เนื่องจากมีราคาต่ำกว่าและสามารถเพิ่มโอกาสในการเข้าถึงยาของผู้ป่วยบางกลุ่มได้ โดยเป็นยาที่มีชีวสมมูลกันทั้งอัตราและปริมาณ การดูดซึมของยาเทียบเท่ากับยาดั้งเดิม<sup>6</sup> ยาทั้งสองชื่อการค้ามีสถานะเป็นยาสามัญ โดยยาชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (บริษัท Pfizer) และยาชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ (บริษัท Millimed)

ยาสามัญที่จะขึ้นทะเบียนในประเทศไทยต้องผ่านการรับรองชีวสมมูล (Bioequivalence)<sup>7</sup> ซึ่งเป็นการประเมินความเท่าเทียมกันของผลการรักษาและความปลอดภัยของยาสามัญเปรียบเทียบกับยาอ้างอิงหรือยาดั้งเดิมซึ่งมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเป็นที่ยอมรับแล้ว แสดงถึงคุณภาพของยาสามัญ การประเมินนี้โดยปกติทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี เพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ที่แสดงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายกับอัตราเร็วในการดูดซึมยา ความเข้มข้นสูงสุดของยาและเวลาที่ยาที่มีความเข้มข้นสูงสุด<sup>8</sup> เมื่อยาสามัญมีชีวสมมูลกันกับยาดั้งเดิม จึงคาดว่ายาสามัญมีผลทางคลินิกและความปลอดภัยในผู้ป่วย<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามยาแต่ละประเภทจะมีวิธีการประเมินชีวสมมูลแตกต่างกัน ความเชื่อมั่นของผลชีวสมมูลควรพิจารณาประกอบกับแนวทางที่องค์การอาหารและยาแนะนำด้วย<sup>10</sup> แม้ว่ายาสามัญจะมีตัวยาสำคัญเดียวกันและมีชีวสมมูลกันกับยาดั้งเดิม แต่ในมุมมองของบุคลากรทางการแพทย์เชื่อมั่นในยาดั้งเดิมหรือยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบมากกว่ายาสามัญ เนื่องจากมีประสบการณ์การใช้มากกว่า เคมีของยาดั้งเดิมมีเกรดที่ดีกว่ามีคุณภาพมากกว่า ทำให้เชื่อว่าผู้ป่วย

ที่ได้รับยาต้นแบบจะมีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายาสามัญ เหตุผลเหล่านี้มีผลต่อการเลือกใช้ยาสามัญ ดังนั้นการเพิ่มเชื่อมั่นในคุณภาพของยาสามัญ ผู้ป่วยจะสามารถเข้าถึงยามากขึ้น<sup>11</sup>

สำหรับที่โรงพยาบาลตำรวจบุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยไม่เชื่อมั่นในคุณภาพของยาสามัญ Atorvastatin ชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> ซึ่งเป็นยาที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ โดยเชื่อว่ายาชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> ซึ่งผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบมีคุณภาพดีกว่าและจากประสบการณ์ให้ผลการรักษาที่ดีกว่า อย่างไรก็ตามการใช้ยาชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> มีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วยตามนโยบายของโรงพยาบาล ดังนั้นการศึกษาเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของยาชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> ในผู้ป่วยจะทำให้บุคลากรทางการแพทย์และผู้ป่วยของโรงพยาบาลตำรวจมีความมั่นใจในการใช้ยาสามัญมากขึ้น

## 1.2 วัตถุประสงค์

### 1.2.1 วัตถุประสงค์หลัก

เพื่อศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ของยาสามัญ Atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ (ยาชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup>) เปรียบเทียบกับยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (ยาชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup>) ด้วยการใช้วิธีทดสอบความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test)

### 1.2.2 วัตถุประสงค์รอง

เพื่อศึกษาอาการไม่พึงประสงค์จากยาสามัญ Atorvastatin ชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> และ Xarator<sup>®</sup> ในช่วงเวลาที่ศึกษา

## 1.3 ขอบเขตของการศึกษา

ศึกษาข้อมูลการรักษาผู้ป่วยที่มารับบริการที่โรงพยาบาลตำรวจในระหว่างปี พ.ศ. 2558 ถึง พ.ศ. 2559

## 1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.4.1 เพิ่มความเชื่อมั่นด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ Atorvastatin และช่วยในการตัดสินใจเลือกใช้ยาสามัญแต่ละชื่อการค้า

1.4.2 มีการเลือกใช้ยาที่มีราคาเหมาะสมกับงบประมาณของโรงพยาบาล

1.4.3 เป็นแนวทางสำหรับให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์

## 1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

### 1.5.1 ยาดต้นแบบ

หมายถึง ยาชื่อการค้าที่ได้รับการรับรองสิทธิบัตรยา (Patent) เป็นรายแรกของโลก บริษัทยาที่ได้รับสิทธิบัตรนี้จะเรียกว่า “บริษัทยาดต้นแบบ”

### 1.5.2 ยาสามัญ

หมายถึง ยาที่สามารถนำมาใช้ทดแทนยาดต้นแบบ โดยจะสามารถใช้ได้เมื่อยาดต้นแบบหมดอายุสิทธิบัตรแล้วเท่านั้น ยาสามัญที่การขึ้นทะเบียนต้องผ่านการทดสอบชีวสมมูล เพื่อยืนยันคุณภาพของยาสามัญ

### 1.5.3 การทดสอบชีวสมมูล (Bioequivalence)

หมายถึง การทดสอบเพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ที่แสดงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายกับอัตราเร็วในการดูดซึมยา ความเข้มข้นสูงสุดของยาและเวลาที่ยาที่มีความเข้มข้นสูงสุด โดยอาจทำในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีหรือผู้ป่วย ขึ้นกับความเหมาะสมตามท้องที่การอาหารและยาแนะนำ การทดสอบนี้ช่วยยืนยันประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาดต้นแบบ

### 1.5.4 ยากลุ่ม Test

หมายถึง ยาสามัญ Atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ (ยาชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup>)

### 1.5.5 ยากลุ่ม Reference

หมายถึง ยาสามัญ Atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (ยาชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup>)

### 1.5.6 Non-inferiority Margin

หมายถึง จุดที่แสดงความไม่ด้อยกว่าของการรักษา ใช้สำหรับการแปลผลทดสอบความไม่ด้อยกว่าของยาที่เปรียบเทียบกัน ถ้าช่วงความเชื่อมั่นเกินกว่า Non-inferiority Margin หมายความว่ายากลุ่ม Test มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่ายากลุ่ม Reference



## บทที่ 2

### งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ ยาสยาม์ญ อะโทรวาสแตติน (Atorvastatin) ที่ผลิตโดยบริษัทยาสยาม์ญ (Chlovas<sup>®</sup>) และที่ผลิตโดย บริษัทยาดันแบบ (Xarator<sup>®</sup>) เพื่อให้เกิดความเชื่อมั่นในการเลือกใช้ยาสยาม์ญ โดยปราศจากอคติและ หลักฐานทางคลินิก และเพื่อให้เกิดความเข้าใจมากขึ้นจึงทบทวนข้อมูลด้านวิชาการดังกล่าวต่อไปนี้

- 2.1 ไขมันในเลือดชนิด Low-density Lipoprotein กับโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี
- 2.2 เภสัชวิทยา (Pharmacology) ของยากลุ่มสแตติน (Statins)
- 2.3 ยาสยาม์ญและการทดสอบชีวสมมูล (Bioequivalence)
- 2.4 ประสิทธิภาพของยาสยาม์ญ Atorvastatin เมื่อเปรียบเทียบกับยาดันแบบ
- 2.5 งานวิจัยเชิงสาเหตุ (Causal Research) และแนวทางการวิเคราะห์ด้วยสถิติ
- 2.6 การทดสอบความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test)
- 2.7 ปัจจัยกวนที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือด

#### 2.1 ไขมันในเลือดชนิด Low-density Lipoprotein (LDL) กับโรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี

โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Coronary Artery Disease) เป็นโรคด้านหัวใจและ หลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นๆของประเทศไทย มีแนวโน้มของผู้ป่วยเพิ่มขึ้นทุกปี ในปี พ.ศ. 2652 พบผู้ป่วยเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2561 ร้อยละ 7<sup>2</sup> โรคหลอดเลือดแดงโคโรนารีผู้ป่วย จะมีภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) ซึ่งเกิดจากการอักเสบบริเวณหลอดเลือด นำไปสู่ ภาวะต่างๆ เช่น ภาวะเจ็บแน่นหน้าอก (Stable และ Unstable Angina) ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจ ขาดเลือด (Myocardial Infarction) เป็นต้น การป้องกันและการรักษาที่ดีจะช่วยชะลอการดำเนินไป ของโรคได้ การรักษาด้วยยาที่สำคัญ เช่น การให้ยาดันเกล็ดเลือด ยาลดไขมันในเลือดกลุ่ม Statins และยาลดความดันโลหิตกลุ่มบีต้า-บล็อกเกอร์ (Beta-blockers)<sup>12</sup>

ไขมันในเลือดชนิด LDL เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง การเพิ่มขึ้นของไขมันในเลือดชนิด LDL จะเพิ่มการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและ หลอดเลือด (Major Cardiovascular Events) การหมุนเวียนของไขมันในระบบเลือดอาศัยการจับ

ไลโปโปรตีน (Lipoprotein) เพื่อนำไขมันไปทำงานในแต่ละระบบของร่างกาย Lipoprotein ประกอบด้วยไขมันชนิดโคเลสเตอรอล (Cholesterol) ไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride) และฟอสโฟไลปิด (Phospholipid) ส่วนโปรตีนจะอยู่ในรูปลipoprotein โดยไขมันในเลือดชนิด LDL เป็น Apolipoprotein แบบหนึ่ง ซึ่งสามารถเกาะกับผนังหลอดเลือดได้ การสะสมของ Apoprotein ในปริมาณมาก จะทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง และทำให้ความสามารถในการไหลเวียนเลือดลดลง เมื่อเกิดกระบวนการอักเสบจะมีการเพิ่มขึ้นของมาโครฟาจ (Macrophage) ที่บริเวณนั้น ทำให้ผนังหลอดเลือดหนาขึ้นเป็นโฟมเซลล์ (Foam cell) และทำให้เกิดการสะสมของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น ดังนั้นการลดภาวะไขมันในเลือดสูง (Dyslipidemia) และการใช้ยาลดไขมัน เช่น ยากลุ่ม Statins จึงมีบทบาทในการป้องกันการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้<sup>13</sup> จากการทบทวนเอกสารอย่างเป็นระบบ (Systematic Review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (Meta-analysis) พบว่าการใช้ยากลุ่ม Statins มีบทบาทสำคัญในการลดไขมันชนิด LDL ได้ดี ทุกการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL แต่ละ 38.7 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (mg/dL) สามารถลดการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ร้อยละ 23 โดยยากลุ่ม Statins เป็นยาขนานแรก (First-line Therapy) ที่แนะนำและมีราคาถูกเนื่องจากมีจำหน่ายในรูปแบบยาสามัญ<sup>14</sup>

## 2.2 เภสัชวิทยา (Pharmacology) ของยากลุ่มสแตติน (Statins)

ยากลุ่ม Statins เป็นยาขนานแรกในกลุ่มยาลดไขมันในเลือดที่ใช้สำหรับโรคไขมันในเลือดสูงและป้องกันการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด สามารถลดไขมันในเลือดชนิด LDL ได้ร้อยละ 20-60 เพิ่มไขมันชนิด High-density Lipoprotein (HDL) ร้อยละ 6-12 และลดไขมันชนิด Triglyceride ร้อยละ 10-29 มีกลไกการออกฤทธิ์โดยรบกวนกระบวนการเปลี่ยน HMG-CoA เป็น Mevalonate ในขั้นตอน Rate Limiting ของกระบวนการสังเคราะห์ไขมัน (Cholesterol Biosynthesis) ด้วยการยับยั้งเอนไซม์ HMG-CoA Reductase<sup>15</sup>

ยากลุ่ม Statins ประกอบด้วยยา Rosuvastatin ยา Atorvastatin ยา Pitavastatin ยา Simvastatin ยา Lovastatin ยา Pravastatin และยา Fluvastatin เมื่อยาเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทาน ยาจะถูกดูดซึมเข้าร่างกายที่ลำไส้เล็ก มีอัตราการดูดซึมยาร้อยละ 30-85 ยากลุ่มนี้มีค่าครึ่งชีวิตของยา (Half-life) ค่อนข้างสั้น (1-3 ชั่วโมง) ยกเว้นยา Atorvastatin ยา Rosuvastatin และยา Pitavastatin จะมีค่าครึ่งชีวิตขึ้นกับความแรง (Potency) ของยา เช่น ยา Atorvastatin มีค่าครึ่งชีวิตของยาประมาณ 20 ชั่วโมง อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญ เช่น อาการด้านกล้ามเนื้อ

ซึ่งพบร้อยละ 10-25 และทำให้เป็นสาเหตุที่ทำให้จำเป็นต้องหยุดการใช้ยา อาการที่แสดง เช่น การปวดกล้ามเนื้อทั้ง 2 ข้าง กล้ามเนื้ออ่อนแรง อาการเกร็งกล้ามเนื้อ (บริเวณต้นขาและหลัง) อาการด้านกล้ามเนื้อที่ควรระมัดระวังเป็นพิเศษ คือ การเกิดภาวะ Rhabdomyolysis ซึ่งทำให้กล้ามเนื้อสลายตัวอย่างรวดเร็ว พบค่า Creatine Kinase เพิ่มขึ้นมากกว่า 10 เท่าของค่าปกติ และนำไปสู่การเกิดภาวะไตวายเฉียบพลัน ผู้ป่วยจะมีอาการปัสสาวะสีเข้มร่วมกับคลื่นไส้ อาเจียน สับสน หัวใจเต้นผิดปกติ อีเล็กโทรไลต์ผิดปกติ และทำให้เสียชีวิตได้ โดยการเกิดภาวะ Rhabdomyolysis มีโอกาสเพียงร้อยละ 0.1 เท่านั้น อาการไม่พึงประสงค์ที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง คือ การเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ Transaminase (โดยเฉพาะกับ Alanine Aminotransferase หรือ ALT) ซึ่งแสดงถึงการทำงานของตับลดลง อย่างไรก็ตามการได้รับยากลุ่ม Statins ไม่สัมพันธ์กับภาวะตับวาย ดังนั้นจึงมีการแนะนำว่าก่อนได้รับยากลุ่มนี้ควรตรวจเอนไซม์ Transaminase ก่อน โดยไม่จำเป็นต้องตรวจเอนไซม์นี้เป็นประจำ<sup>15, 16</sup>

### 2.3 ยาสามัญและการทดสอบชีวสมมูล (Bioequivalence)

ยาสามัญ (Generic Medicine) ตามนิยามขององค์การอนามัยโลก หมายถึง ยาที่สามารถนำมาใช้ทดแทนยาต้นแบบ (ยาดำรับแรกของโลก) โดยสามารถใช้ทดแทนได้เมื่อยาต้นแบบหมดอายุสิทธิบัตร (Patent) แล้วเท่านั้น<sup>17</sup>

การนำยาสามัญมาใช้ช่วยลดค่าใช้จ่ายด้านยาทั้งต่อรัฐและผู้ป่วย โดยการประเมินคุณภาพของยาสามัญใช้การทดสอบชีวสมมูล (Bioequivalence) เพื่อพิสูจน์ว่ายาสามัญสามารถนำมาใช้ทดแทนยาต้นแบบด้วยประสิทธิภาพและความปลอดภัยที่เท่าเทียมกัน<sup>18</sup> โดยประเมินในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีเพื่อเปรียบเทียบค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetics) ที่แสดงปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายกับอัตราเร็วในการดูดซึมยา ความเข้มข้นสูงสุดของยาและเวลาที่ยาที่มีความเข้มข้นสูงสุด อย่างไรก็ตามการประเมินชีวสมมูลของยาบางกลุ่มอาจต้องทำในผู้ป่วยและมีกระบวนการที่แตกต่างกันเพื่อให้เกิดความน่าเชื่อถือ ทั้งนี้การประเมินชีวสมมูลควรปฏิบัติตามแนวทางที่องค์การอาหารและยาของแต่ละประเทศกำหนด<sup>8</sup> อย่างไรก็ตามยาบางกลุ่ม เช่น ยาที่มีช่วงการรักษาแคบอาจแสดงผลทางคลินิกที่ตรงข้ามกับการทดสอบชีวสมมูล<sup>10</sup>

สำหรับมุมมองของบุคลากรทางการแพทย์ต่อการใช้ยาสามัญทดแทนยาต้นแบบ พบว่าความเชื่อมั่นในคุณภาพของยาสามัญมีผลต่อการเลือกใช้ยาสามัญ การส่งเสริมให้มีความเข้าใจ

เกี่ยวกับคุณภาพของยาสามัญที่ผ่านการรับรองจากองค์การอาหารและยาจะช่วยให้เกิดความเชื่อมั่นในยาสามัญมากขึ้น ลดค่าใช้จ่ายด้านยาของโรงพยาบาลและผู้ป่วยเข้าถึงยาได้มากขึ้น<sup>11</sup>

## 2.4 ประสิทธิภาพของยาสามัญ Atorvastatin เมื่อเปรียบเทียบกับยาดั้งเดิม

ในการศึกษาแบบกลุ่มเดี่ยวเปรียบเทียบการใช้ยาสามัญในผู้ป่วยที่ใช้ยาดั้งเดิมมาก่อน มี 3 การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดโคโรนารี โดยทั้ง 3 การศึกษาได้ผลในทิศทางเดียวกัน คือ ยาสามัญมีประสิทธิภาพในการควบคุมไขมันในเลือดชนิด LDL ได้เช่นเดียวกับยาดั้งเดิม<sup>19-21</sup> สำหรับการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (Randomized Controlled Trial) ติดตามผลการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดชนิด LDL เมื่อสัปดาห์ที่ 8 พบว่ายาสามัญมีประสิทธิภาพในการควบคุมไขมันในเลือดชนิด LDL ได้เช่นเดียวกับยาดั้งเดิม<sup>22-24</sup> โดยหนึ่งในการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมนี้ มีการศึกษาของ Lee และคณะที่ทำการทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test) กำหนด Non-inferiority Margin เป็นความแตกต่างของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ร้อยละ -7 ซึ่งได้ข้อสรุปว่ายาสามัญ Atorvastatin มีประสิทธิภาพในการลดไขมันในเลือดชนิด LDL ไม่ด้อยกว่ายาดั้งเดิม<sup>24</sup> รายละเอียดของการศึกษาแสดงดังตารางที่ 2.1

ผู้วิจัย	รูปแบบการวิจัย	เวลาติดตามผล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ผลการลดไขมันในเลือดชนิด LDL
Punithavathi และคณะ <sup>21</sup>	Retrospective Cohort Study (การศึกษาในกลุ่มเดี่ยวเปลี่ยนจากยาดั้งเดิมเป็นยาสามัญ)	8 สัปดาห์	119	ลดลงจาก Baseline ร้อยละ -37.5±13.0 p-value <0.001
Loch และคณะ <sup>19</sup>	Retrospective Cohort Study (การศึกษาในกลุ่มเดี่ยวเปลี่ยนจากยาดั้งเดิมเป็นยาสามัญ)	6 เดือน	266	ก่อนเปลี่ยนยา 102.1 mg/dL (พิสัย: 18.2-245.2) หลังเปลี่ยนยา 102.1 mg/dL (พิสัย: 39.1-282.3) P-value 0.923
Ong และคณะ <sup>20</sup>	Retrospective Cohort Study (การศึกษาในกลุ่มเดี่ยวเปลี่ยนจากยาดั้งเดิมเป็นยาสามัญ)	52 สัปดาห์	114	ลดลงจาก Baseline ร้อยละ -32.2 (95%CI: -36.4 ถึง -27.9) p-value <0.001

หมายเหตุ 95%CI หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

### ตารางที่ 2.1 การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสามัญ Atorvastatin กับยาดั้งเดิม

ผู้วิจัย	รูปแบบการวิจัย	เวลา ติดตามผล	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ผลการลดไขมันชนิด LDL
Kim และคณะ <sup>22</sup>	Randomized Controlled trial	8 สัปดาห์	244	<u>ยาสามัญ</u> ลดลงจาก Baseline
			<u>ยาสามัญ</u>	ร้อยละ 41.1±19.5
			(n=119)	<u>ยาต้นแบบ</u> ลดลงจาก Baseline
			<u>ยาต้นแบบ</u>	ร้อยละ 42.6±17.7
			(n=116)	(P-value ไม่แตกต่างกันทางสถิติ)
Kim และคณะ <sup>23</sup>	Randomized Controlled trial	8 สัปดาห์	289	<u>ยาสามัญ</u> ลดลงจาก Baseline
			<u>ยาสามัญ</u>	ร้อยละ 44.0±17.2
			(n=112)	<u>ยาต้นแบบ</u> ลดลงจาก Baseline
			<u>ยาต้นแบบ</u>	ร้อยละ 45.4±16.9
			(n=116)	(P-value 0.490)
Lee และคณะ <sup>24</sup>	Randomized Controlled trial (Non-inferiority Margin ที่ร้อยละ -7)	8 สัปดาห์	346	ลดลงจาก Baseline ร้อยละ -0.7 (95%CI: -2.8 ถึง 4.1) p-value 0.705

หมายเหตุ 95%CI หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95

## ตารางที่ 2.1 การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสามัญ Atorvastatin กับยาต้นแบบ (ต่อ)

### 2.5 งานวิจัยเชิงสาเหตุ (Causal Research) และแนวทางการวิเคราะห์ด้วยสถิติ

งานวิจัยเชิงสาเหตุมีเป้าหมายเพื่ออธิบายสาเหตุของการเกิดโรค โดยสามารถตั้งเป็นคำถามวิจัยว่า “ปัจจัยนี้เป็นสาเหตุของการเกิดโรคใช่หรือไม่” งานวิจัยลักษณะนี้ต้องการหาความสัมพันธ์ของปัจจัยหนึ่ง (Determinant) กับการเกิดโรค ในความสัมพันธ์ของเหตุการณ์ (Occurrence Relation) ในเชิงสาเหตุต้องคำนึงถึงปัจจัยภายนอก (Extraneous Determinant) ที่มีผลต่อปัจจัยที่สนใจและมีผลต่อการเกิดโรคด้วย ปัจจัยภายนอกนี้อาจเรียกอีกชื่อหนึ่งว่าปัจจัยกวน (Confounder) ถ้าไม่คำนึงถึงผลจากปัจจัยกวนจะไม่เกิดความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่แท้จริง สามารถเขียนความสัมพันธ์ของเหตุการณ์ได้ว่า “การเกิดโรค = f(Determinant | Confounder)”<sup>25</sup>

ในวิจัยทางการแพทย์มักใช้การวิเคราะห์ด้วยสมการถดถอย (Regression) เพื่ออธิบายเหตุการณ์เชิงสาเหตุ (Explanatory Model ในทางสถิติ) และการควบคุมปัจจัยกวนด้วยสมการถดถอยมีความจำเป็น เพื่อการอธิบายความสัมพันธ์เชิงสาเหตุที่เป็นไปกับธรรมชาติของโรค การจัดการกับปัจจัยกวนสามารถทำได้หลายวิธี เช่น การจับคู่ (Matching) การแบ่งชั้น

(Stratification) การใช้สมการถดถอย (Regression) การถ่วงน้ำหนักด้วยความน่าจะเป็นแบบผกผัน (Inverse Probability) เป็นต้น<sup>26</sup>

## 2.6 การทดสอบความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test)

ปัจจุบันที่การรักษาส่วนใหญ่มีตัวยามาตรฐาน (Standard Treatment) กำหนดไว้แล้วตามแนวทางเวชปฏิบัติ (Medical Guideline) แม้ว่าการพัฒนายาใหม่ต้องการให้ยามีประสิทธิภาพที่ดีกว่า Standard Treatment แต่ยาใหม่บางกลุ่มมีความปลอดภัยมากกว่าหรือมีวิธีใช้ที่สะดวกมากกว่าหรือมีราคาที่ถูกกว่า แต่มีประสิทธิภาพของยาใหม่ใกล้เคียงกับ Standard Treatment ทำให้เกิดแนวคิดในการพิสูจน์สมมติฐานเพื่อนำยาใหม่ที่มีลักษณะดังกล่าวมาใช้ทดแทน Standard Treatment เรียกการศึกษาแบบนี้การศึกษาความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Study)<sup>27</sup>

### 2.6.1 สมมติฐานของ Non-inferiority

การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาใหม่กับยาหลอก (Placebo-controlled Trial) โดยทั่วไปนั้น เมื่อกำหนดให้ T หมายถึงยาใหม่และ P หมายถึงยาหลอก สามารถกำหนดสมมติฐานหลัก (Null Hypothesis หรือ  $H_0$ ) และสมมติฐานทางเลือก (Alternative Hypothesis หรือ  $H_a$ ) ดังนี้

$H_0 : T \leq P$  หรือ  $T - P \leq 0$  หมายถึง ยาใหม่มีประสิทธิภาพน้อยกว่าหรือเท่ากับยาหลอก

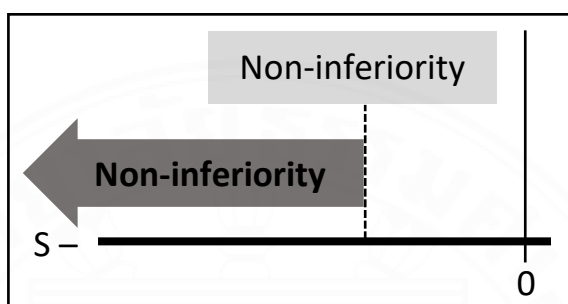
$H_1 : T > P$  หรือ  $T - P > 0$  หมายถึง ยาใหม่มีประสิทธิภาพดีกว่ายาหลอก

สำหรับการศึกษาแบบ Non-inferiority มีเป้าหมายว่ายาใหม่มีประสิทธิภาพไม่ด้อยกว่า Standard Treatment โดยกำหนดจุดที่สามารถแสดงความไม่ด้อยกว่าขึ้นมา เรียกจุดนั้นว่า Non-inferiority Margin (M) และเมื่อกำหนดให้ T หมายถึงยาใหม่และ S หมายถึง Standard Treatment และ  $S - T$  หมายถึงความแตกต่างของผลการรักษา สามารถกำหนดสมมติฐานหลักและสมมติฐานทางเลือกดังนี้

$H_0 : S - T \geq M$  หมายถึง ยาใหม่มีประสิทธิภาพด้อยกว่า Standard Treatment ตั้งแต่ M ขึ้นไป

$H_1 : S - T < M$  หมายถึง ยาใหม่มีประสิทธิภาพด้อยกว่า Standard Treatment เมื่อน้อยกว่า M

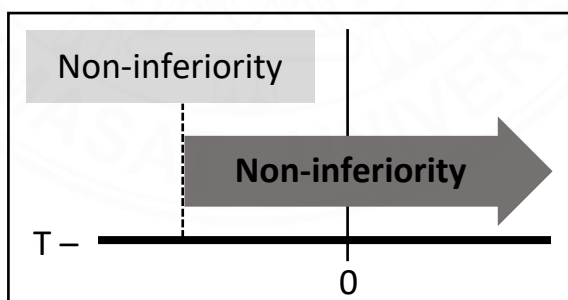
ในการทดสอบสมมติฐานทางสถิติจะพิจารณาจากช่วงความเชื่อมั่นของ  $S - T$  กับ Non-inferiority Margin เมื่อค่าที่มากที่สุดของช่วงความเชื่อมั่น (Upper Bound) น้อยกว่า Non-inferiority Margin นั้นหมายความว่ายาใหม่ไม่ด้อยกว่า Standard Treatment<sup>28</sup>



ภาพที่ 2.1 การทดสอบสมมติฐาน Non-inferiority แบบ  $S - T$

(กำหนด S หมายถึง Standard Treatment และ T หมายถึง ยาใหม่)

ในทางปฏิบัติจะเปรียบเทียบ  $T - S$  มากกว่า ยาใหม่จึงไม่ด้อยกว่า Standard Treatment เมื่อค่าน้อยสุดของช่วงความเชื่อมั่น (Lower Bound) มากกว่า Non-inferiority Margin นั้นหมายความว่ายาใหม่ไม่ด้อยกว่า Standard Treatment เช่นกัน



ภาพที่ 2.2 การทดสอบสมมติฐาน Non-inferiority แบบ  $T - S$

(กำหนด S หมายถึง Standard Treatment และ T หมายถึง ยาใหม่)

### 2.6.2 การกำหนด Non-inferiority Margin

การกำหนด Non-inferiority Margin มีความสำคัญอย่างมากเพื่อให้แน่ใจว่ายาใหม่มีประสิทธิภาพใกล้เคียงกับ Standard Treatment จริง ปัจจุบันไม่มีวิธีใดที่สามารถบอกได้ชัดว่า

ควรเลือก Non-inferiority Margin ที่จุดใดจึงจะดีที่สุด ควรพิจารณาจากเหตุผลทางสถิติร่วมกับการตัดสินใจทางคลินิก (Clinical Judgement)<sup>29</sup>

องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาได้แนะนำวิธีการกำหนด Non-inferiority Margin โดยใช้ข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา (Historical Study) เป็นกำหนด Non-inferiority Margin จากค่าต่ำสุด (Lower Bound) ของช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence Interval หรือ CI) ซึ่งได้มาจากผลการรักษา (Treatment Effect) ของการศึกษาแบบมีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอกกลุ่มเดียว (Single-placebo Controlled Trial) จากการศึกษาเดี่ยวหรือจาก Meta-analysis ก็ได้ ขอเรียก Non-inferiority Margin ลักษณะนี้ว่า  $M_1$  อย่างไรก็ตาม สมมติฐานไม่ได้ต้องการเปรียบเทียบกับยาหลอก ดังนั้นการกำหนด  $M_1$  อาจไม่ใช่ Non-inferiority Margin ที่เหมาะสมเสมอไป เนื่องจากไม่มีนัยสำคัญทางคลินิก (Clinical Relevance) และเพื่อให้การเลือก Non-inferiority Margin มีความเที่ยงตรงมากขึ้น การกำหนด Non-inferiority Margin ใหม่ ( $M_2$ ) จึงต้องใช้การตัดสินใจทางคลินิกร่วมด้วย การกำหนด  $M_2$  โดยใช้วิธีการกำหนดสัดส่วนเพื่อชดเชย (Preserved Fraction) ช่วยให้ Non-inferiority Margin ที่สมเหตุสมผลมากขึ้น ซึ่งในการศึกษาเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด แนะนำให้ชดเชยร้อยละ 50 เป็นส่วนใหญ่ โดยอาจกำหนดมากหรือน้อยกว่านี้ขึ้นกับเหตุผลทางคลินิก สำหรับสูตรการคำนวณเป็นดังนี้<sup>28</sup>

$$\text{Non-inferiority Margin } (M_2) = \text{Non-inferiority Margin } (M_1) \times (1 - \text{Preserved Margin})$$

### 2.6.3 Non-inferiority Margin ในการศึกษาประสิทธิภาพของยากลุ่ม Statins

จากการขึ้นทะเบียนยา Pitavastatin ขององค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ. 2552 โดยรับรองด้วยการอ้างอิงการศึกษาที่ทดสอบความไม่ด้อยกว่า ซึ่งกำหนด Non-inferiority Margin ที่ร้อยละ 6 ทำให้ดูเหมือนว่า Non-inferiority Margin ที่ร้อยละ -6 จะเป็นค่าที่น่าเชื่อถือที่องค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาแนะนำ อย่างไรก็ตามค่าที่นำมาใช้มาจาก Historical Placebo-controlled Trial ที่ไม่ได้แสดงผลร้อยละของการลดระดับไขมันในเลือด ทำให้ Non-inferiority Margin นี้ อาจไม่เหมาะสม ดังนั้นการเลือกการศึกษาอ้างอิงที่เหมาะสม จะทำให้ได้ค่า Non-inferiority Margin ที่สมเหตุสมผลมากขึ้น<sup>30</sup>

## 2.7 ปัจจัยกวนที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือด

### 2.7.1 โรคร่วมที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด

1) **โรคไทรอยด์ (Thyroid Disease)** การเปลี่ยนแปลงของไทรอยด์ฮอร์โมน จะกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ HMG-CoA reductase ซึ่งเป็นส่วนสำคัญในกระบวนการสร้างไขมัน พบว่าภาวะที่ไทรอยด์ฮอร์โมนต่ำมีผลในการลดไขมันในเลือดชนิด LDL และ Triglyceride<sup>31, 32</sup>

2) **Nephrotic Syndrome** ทำให้ลดการทำงานของเอนไซม์ Lipoprotein Lipase และเพิ่มการสร้างไขมันที่ตับ ทำให้เพิ่มไขมันในเลือดชนิด Triglyceride และลด HDL<sup>33</sup>

3) **โรคไตเรื้อรัง (Chronic Renal Disease)** ทำให้เกิดภาวะดื้อต่ออินซูลิน กระตุ้นการสร้างไขมันในเลือดชนิด Very Low-density Lipoprotein (VLDL) และลดการทำงานของเอนไซม์ Lipoprotein Lipase ทำให้เพิ่มไขมันในเลือดชนิด Triglyceride และลด HDL<sup>34-36</sup>

4) **โรคเบาหวาน (Diabetes)** การเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินทำให้เพิ่มการสร้างไขมันในเลือดชนิด VLDL และลดการทำงานของเอนไซม์ Lipoprotein Lipase ทำให้เพิ่มไขมันในเลือดชนิด Triglyceride และลด HDL<sup>37</sup>

5) **Rheumatoid Arthritis** ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดที่ชัดเจน แต่พบรายงานระดับไขมันในเลือดชนิด HDL กับ LDL ลดลงและ Triglyceride เพิ่มขึ้น<sup>38</sup>

6) **Systemic Lupus Erythematosus** ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดที่ชัดเจน แต่พบรายงานระดับไขมันในเลือดชนิด HDL ลดลงและ LDL กับ Triglyceride เพิ่มขึ้น<sup>38</sup>

### 2.7.2 ยาที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด

1) **ยาลดความดันเลือดกลุ่ม Thiazide diuretics** ยาจะกระตุ้นการเกิด Pre-renal Azotemia ทำให้เกิดกระบวนการสร้างไขมัน นอกจากนี้ยายังกระตุ้น Sympathetic Nervous System ทำให้ลด Blood Volume และ Sodium Loss ในระบบ Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS) ทำให้เกิด Adipocyte Lipolysis เพิ่ม Free Fatty Acid และเพิ่มการสร้างไขมันในเลือดชนิด LDL-C ร้อยละ 5-10 ยากลุ่มนี้ เช่น ยา Hydrochlorothiazide พบว่ายามีผลต่อระดับไขมันในเลือดเมื่อใช้ยามากกว่า 50 มิลลิกรัม (mg)<sup>39, 40</sup>

2) ยาลดความดันเลือดกลุ่ม **Non-selective beta-blockers** ยายับยั้งระบบ Sympathetic ทำให้เกิดกระบวนการ Glucogenolysis ซึ่งสามารถเพิ่มการสร้างน้ำตาล Glucose ที่ตับ นอกจากนี้ยายังทำให้ลดการกำจัดอินซูลินในร่างกาย ทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (Hyperglycemia) ซึ่งเมื่อเกิดเป็นเวลานาน จะทำให้ความไวต่ออินซูลินของร่างกายลดลง อินซูลินช่วยสร้างสมดุลในกระบวนการสร้างไขมัน เมื่ออินซูลินทำงานลดลงจะมีผลให้เกิดการสร้างไขมันเพิ่มขึ้น โดยพบว่าการใช้ยากลุ่มนี้ เช่น ยา Propranolol ทำให้ไขมันในเลือดชนิด HDL ลดลงร้อยละ 10 และ Triglyceride เพิ่มขึ้นร้อยละ 20-40<sup>39, 40</sup>

3) ยากลุ่ม **Corticosteroids** พบว่า Adrenocorticotrophic hormone ทำให้เกิดภาวะ Hyperinsulinemia จึงกระตุ้นการสร้างไขมันในเลือดชนิด VLDL และลดการทำงานของ LDL-receptor เป็นผลในระดับไขมันในเลือดลดลง ยากลุ่มนี้ เช่น ยา Prednisolone<sup>34-36</sup>

4) ยา **Cyclosporin** ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดที่ชัดเจน และสามารถเพิ่มระดับไขมันในเลือดเมื่อให้คู่กับยากลุ่ม Corticosteroids ยากลุ่มนี้ทำให้เพิ่มไขมันในเลือดชนิด LDL และลด HDL<sup>34-36</sup>

5) ยาต้านไวรัสกลุ่ม **Protease inhibitors** ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดที่ชัดเจน ยายับยั้ง CYP3A4 metabolism กับยากลุ่ม statins มีผลให้เพิ่มไขมันในเลือดชนิด LDL กับ HDL และลด Triglyceride ยากลุ่มนี้ เช่น ยา Ritonavir<sup>41</sup>

### 2.7.3 ลักษณะอื่นๆ ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด

1) **เพศ** ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดที่ชัดเจน พบว่าเพศชายมีความเสี่ยงมากกว่าเพศหญิง มีผลทำให้ระดับไขมันในเลือดชนิด Triglyceride กับ LDL เพิ่มขึ้น และ HDL ลดลง<sup>42, 43</sup>

2) **อายุ** ยังไม่ทราบกลไกที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดที่ชัดเจน เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนแต่ละช่วงวัย พบว่าเมื่ออายุมากกว่า 20 ปี จะมีการเพิ่มไขมันในเลือดชนิด Triglyceride กับ LDL และลด HDL<sup>43</sup>

3) **ภาวะหมดประจำเดือน (Menopause)** เชื่อว่าเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมน มีผลทำให้ระดับไขมันในเลือดชนิด Triglyceride กับ HDL เพิ่มขึ้น และ LDL ลดลง<sup>43</sup>

4) **ภาวะอ้วน (Obesity)** ทำให้เพิ่มการสะสม Free Fatty Acid และน้ำตาล Glucose ที่ตับ ทำให้เพิ่มการสร้างไขมันในเลือดชนิด VLDL และ Triglyceride มีผลทำให้ระดับไขมันในเลือดชนิด Triglyceride กับ LDL เพิ่มขึ้น และ HDL ลดลง<sup>44, 45</sup>

## บทที่ 3

### ระเบียบวิธีการวิจัย

#### 3.1 รูปแบบการศึกษา (Study Design)

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) เก็บรวบรวมข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนของโรงพยาบาลตำรวจระหว่างปี พ.ศ. 2558-2559 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสามัญอะโทรวาสแตติน (Atorvastatin) ชื่อการค้า คือ Chlovas<sup>®</sup> (ยาที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ) และ Xarator<sup>®</sup> (ยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ) ซึ่งมีรูปแบบเป็นงานวิจัยเชิงสาเหตุ (Causal Research) โดยมีความสัมพันธ์ของเหตุการณ์ (Occurrence Relation) ดังนี้

ผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดชนิด LDL-C = f ( Chlovas<sup>®</sup> vs Xarator<sup>®</sup> | ปัจจัยกวน)

#### 3.2 ประชากรและการเลือกกลุ่มตัวอย่าง

##### 3.2.1 ประชากรเป้าหมาย (population)

ประชากรที่ศึกษาเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาสามัญ Atorvastatin

##### 3.2.2 การแบ่งกลุ่มศึกษา (กลุ่ม Test และกลุ่ม Reference)

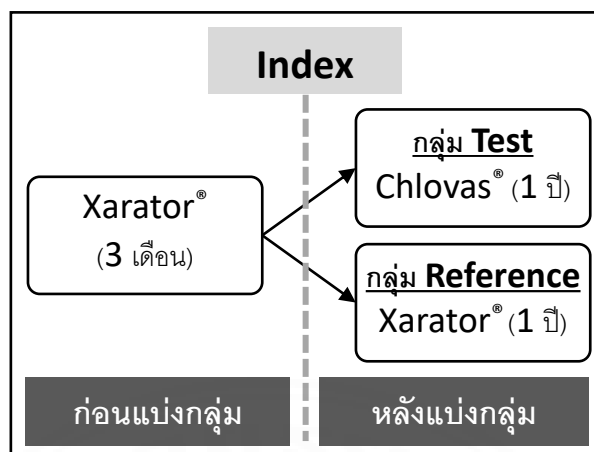
การเลือกผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทำการสังเคราะห์ข้อมูลจากฐานข้อมูลเวชระเบียนโดยผู้ป่วยทุกรายต้องได้รับยาสามัญ Atorvastatin ชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> มาก่อนอย่างน้อย 3 เดือน จากนั้นจึงแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น 2 กลุ่ม (ภาพที่ 3.1) ดังนี้

##### 1) กลุ่ม Test (กลุ่มที่ได้ยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ)

เป็นกลุ่มที่ถูกเปลี่ยนยาจากยาสามัญชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> เป็น Chlovas<sup>®</sup>

##### 2) กลุ่ม Reference (กลุ่มที่ได้ยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ)

เป็นกลุ่มที่ได้รับยาสามัญ ชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> ต่อไปจนครบเวลาที่ศึกษา



ภาพที่ 3.1 การแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น กลุ่ม Test และกลุ่ม Reference

### 3.2.3 การกำหนดจุดเวลาเพื่อแบ่งกลุ่มศึกษา (Index Date)

#### 1) กลุ่ม Test

กำหนดเป็นวันที่เปลี่ยนยาจากยาสามัญชื่อการค้า Xarator® เป็น Chlovas®

#### 2) กลุ่ม Reference

เนื่องจากเป็นกลุ่มที่ใช้ยาสามัญชื่อการค้า Xarator® ต่อเนื่องจึงกำหนดเป็นวันที่เริ่มจำหน่ายยาชื่อการค้า Chlovas® คือวันที่ 15 ตุลาคม พ.ศ. 2558 เพื่อให้ใกล้เคียงกับจุดเวลา Index date ของกลุ่ม Test

### 3.2.4 เกณฑ์การเลือกกลุ่มตัวอย่างเข้าร่วมการศึกษา (Inclusion Criteria)

#### 3.2.3.1 ก่อนแบ่งกลุ่มศึกษา

1) ผู้ป่วยมีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป ร่วมกับมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยาสามัญ Atorvastatin สำหรับภาวะไขมันในเลือดสูง (Hypercholesterolemia) และ/หรือป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerotic Cardiovascular Diseases หรือ ASCVD)

2) ผู้ป่วยจะต้องได้รับยาสามัญชื่อการค้า Xarator® อย่างน้อย 3 เดือนโดยไม่มี การเปลี่ยนแปลงขนาดยาต่อวัน

3) ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด Low-density Lipoprotein (LDL) อย่างน้อย 1 ครั้งเพื่อกำหนดเป็นค่าที่ Baseline

### 3.2.3.2 หลังแบ่งกลุ่มศึกษาเป็นกลุ่ม Test และ Reference

1) ผู้ป่วยกลุ่ม Test และ Reference ต้องได้รับยาสามัญ Atorvastatin ชื่อการค้าที่กำหนดเป็นระยะเวลา 1 ปีโดยไม่มีการเปลี่ยนแปลงขนาดยาต่อวัน (กลุ่ม Test ได้ยาชื่อการค้า Chlovas® และกลุ่ม Reference ได้ยาชื่อการค้า Xarator®)

2) ผู้ป่วยได้รับการตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ที่ 6 เดือนและที่ 1 ปี นับจาก Index Date

## 3.3 การเก็บรวบรวมข้อมูลและเครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

### 3.3.1 การเก็บรวบรวมข้อมูลตัวแปรต้น ตัวแปรตาม และปัจจัยกวน

การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนผู้ป่วย สำหรับตัวแปรต้น เป็นข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาสามัญ Atorvastatin ได้มาจากฐานข้อมูลยา ได้ออกมาเป็นหมายเลขประจำตัวผู้ป่วย (Hospital Number) นำไปเชื่อมโยงกับการตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ของห้องปฏิบัติการ ซึ่งเป็นตัวแปรตาม สำหรับข้อมูลปัจจัยกวนเก็บข้อมูลจากการอ่านแฟ้มประวัติผู้ป่วย (OPD card) และข้อมูล ICD-10 ข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ค้นหาจากฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์ของโรงพยาบาล โดยผู้วิจัยเป็นผู้เก็บข้อมูลด้วยตนเอง โดยใช้แบบเก็บข้อมูลตามภาคผนวก ก.

### 3.3.2 การเลือกข้อมูลระดับไขมันในเลือดชนิด LDL

การเก็บรวบรวมข้อมูลระดับไขมันในเลือดชนิด LDL แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ ที่ Baseline ที่ 6 เดือนและที่ 1 ปี โดยเก็บรวบรวมข้อมูลดังนี้

#### 1) ค่า LDL ที่ Baseline

เลือกใช้ค่าล่าสุดในช่วงเวลา 3 เดือนก่อนแบ่งกลุ่มศึกษา

#### 2) ค่า LDL ที่ 6 เดือน

เลือกใช้ค่าที่อยู่ในเดือนที่ 6 แต่หากไม่มีการตรวจในเดือนนั้น จะเลือกใช้ค่า LDL ของเดือนใกล้เคียง คือ ค่า LDL ของเดือนที่ 5 หรือเดือนที่ 7 แทนโดยนับจากจุดเวลาที่แยกกลุ่มศึกษา ถ้ามีมากกว่า 1 ค่าจะใช้วิธีการเฉลี่ย

### 3) ค่า LDL ที่ 1 ปี

เลือกใช้ค่าที่อยู่ในเดือนที่ 12 แต่หากไม่มีการตรวจในเดือนนั้น จะเลือกใช้ค่า LDL ของเดือนใกล้เคียง คือ ค่า LDL ของเดือนที่ 11 หรือเดือนที่ 13 แทนโดยนับจากจุดเวลาที่แยกกลุ่มศึกษา ถ้ามีมากกว่า 1 ค่าจะใช้วิธีการเฉลี่ย

#### 3.3.3 เครื่องมือที่ใช้ในการเก็บข้อมูล

เป็นแบบเก็บข้อมูล (Case Record Form) ซึ่งในการสร้างเครื่องมือ ผู้วิจัยได้ศึกษาข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากหลักการทางทฤษฎีจากตำรา เอกสาร บทความทางวิชาการ (ภาคผนวก ก)

### 3.4 ตัวแปรที่ศึกษา

#### 3.4.1 ตัวแปรต้น

การศึกษานี้มีตัวแปรต้นเป็นการได้รับยา โดยแบ่งการได้รับยาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่ม Test หมายถึง กลุ่มที่หลังแบ่งกลุ่มศึกษาได้รับยาสามัญชื่อการค้า Chlovas® และกลุ่ม Reference หมายถึง กลุ่มที่หลังแบ่งกลุ่มศึกษาได้รับยาสามัญชื่อการค้า Xarator®

#### 3.4.2 ตัวแปรตาม

##### 1) ระดับไขมันในเลือด

การศึกษานี้มีตัวแปรตามเป็นผลการตรวจระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ซึ่งเป็นวัตถุประสงค์หลัก

##### 2) อาการไม่พึงประสงค์จากยา Atorvastatin

ประกอบด้วยอาการไม่พึงประสงค์ด้านกล้ามเนื้อ ภาวะ Rhabdomyolysis และการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ Transaminase

#### 3.4.3 ตัวแปรกวน

การศึกษานี้มีตัวแปรกวน คือ เพศ อายุ Menopause, Obesity, Thyroid Disease, Nephrotic Syndrome, Chronic Renal Disease, Diabetes, Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, ยากลุ่ม Thiazide Diuretics, ยากลุ่ม Non-selective beta-blockers, ยากลุ่ม Corticosteroids, ยา cyclosporin, ยากลุ่ม Protease Inhibitors ซึ่งได้อธิบายแล้วในบทที่ 2 ข้อ 2.7

### 3.5 สถิติที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลและขนาดตัวอย่าง

การศึกษานี้ใช้โปรแกรม STATA รุ่นที่ 15 สำหรับการวิเคราะห์สถิติ

#### 3.5.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยวิเคราะห์ด้วยสถิติเชิงพรรณนา สำหรับลักษณะที่เป็นตัวแปรกลุ่ม (Categorical Variable) แสดงจำนวน ร้อยละ แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างด้วยสถิติ Chi-squared Test หรือ Exact Probability Test และลักษณะที่เป็นตัวแปรต่อเนื่อง (Continuous Variable) แสดงค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างด้วยสถิติ Independent t-test โดยใช้ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ในการระบุความสำคัญทางสถิติ

#### 3.5.2 การวิเคราะห์ผลการศึกษา

##### 1) การวิเคราะห์ผลการศึกษิตตามวัตถุประสงค์หลัก

ผู้วิจัยต้องการศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ที่ 6 เดือนและที่ 1 ปีกับระดับไขมันในเลือดตั้งต้น โดยทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test) เพื่อพิสูจน์ว่ายากลุ่ม Test สามารถนำมาใช้ทดแทนยากลุ่ม Reference ได้ ผู้วิจัยทำการวิเคราะห์สมการถดถอยเชิงเส้นแบบพหุตัวแปร (Multivariable Linear Regression) โดยปรับอิทธิพลของตัวแปรกวนตามที่อธิบายในบทที่ 2 ข้อ 2.7 ซึ่งรายงานด้วยร้อยละความแตกต่าง ค่าเฉลี่ย ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (95% Confidence Interval) และค่า p-value โดยใช้ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ในการระบุความสำคัญทางสถิติ ในการแปลผลว่ายากลุ่ม Test ไม่ด้อยกว่า ยากลุ่ม Reference นั้น พิจารณาจากช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ต้องมากกว่าร้อยละ -5.94 (Non-inferiority Margin โดยจะอธิบายเพิ่มเติมในข้อ 3.6.3) สำหรับระดับไขมันในเลือดชนิดอื่น วิเคราะห์ด้วยวิธีเดียวกันโดยไม่ได้ทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า

##### 2) การวิเคราะห์ผลการศึกษิตตามวัตถุประสงค์รอง

การเกิดอาการไม่พึงประสงค์อธิบายด้วยสถิติเชิงพรรณนา ซึ่งมีลักษณะเป็นตัวแปรกลุ่ม (Categorical Variable) แสดงจำนวน ร้อยละ แล้วเปรียบเทียบความแตกต่างด้วยสถิติ Chi-squared Test หรือ Exact Probability Test โดยใช้ค่า p-value ที่น้อยกว่า 0.05 ในการระบุความสำคัญทางสถิติ

### 3.5.3 การกำหนด Non-inferiority Margin

อ้างอิงจากการศึกษา Historical Placebo-controlled Trial ของ Law และคณะ ซึ่งรายงาน Pooled analysis ของยา Atorvastatin เปรียบเทียบยาหลอกที่ขนาดยาแต่ละขนาด (ภาพที่ 3.2) โดยเลือกผลของยา Atorvastatin ขนาด 20 มิลลิกรัม (mg) เนื่องจากเป็นขนาดยาที่มีผู้ป่วยใช้เป็นกลุ่มใหญ่ คือ -2.07 (-1.90 ถึง -2.25) มิลลิโมลต่อลิตร (mmol/L) ปรึบค่านี้นี้เป็นร้อยละ โดยหารด้วย 4.8 ตามที่ผู้เขียนแนะนำ ด้ร้อยละการลดลงของไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ -43.1 (-46.9 ถึง -39.6) กำหนดค่ามากที่สุดของช่วงความเชื่อมั่น คือร้อยละ -39 เป็น Non-inferiority Margin ใช้วิธีชดเชยสัดส่วน (Preserved Fraction) โดยกำหนดการชดเชย ร้อยละ 85 ได้ค่า Non-inferiority Margin ที่ใช้ในงานวิจัยนี้เท่ากับร้อยละ -5.94<sup>46</sup>

Statin	Daily dose (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatin	1.51 (1.28 to 1.74), 31%	1.79 (1.62 to 1.97), 37%	2.07 (1.90 to 2.25), 43%	2.36 (2.12 to 2.59), 49%	2.64 (2.31 to 2.96), 55%
Fluvastatin	0.46 (0.18 to 0.75), 10%	0.74 (0.55 to 0.93), 15%	1.02 (0.90 to 1.13), 21%	1.30 (1.19 to 1.41), 27%	1.58 (1.40 to 1.76), 33%
Lovastatin	—	1.02 (0.71 to 1.34), 21%	1.40 (1.21 to 1.59), 29%	1.77 (1.60 to 1.94), 37%	2.15 (1.86 to 2.43), 45%
Pravastatin	0.73 (0.54 to 0.92), 15%	0.95 (0.83 to 1.07), 20%	1.17 (1.10 to 1.23), 24%	1.38 (1.31 to 1.46), 29%	1.60 (1.46 to 1.74), 33%
Rosuvastatin	1.84 (1.74 to 1.94), 38%	2.08 (1.98 to 2.18), 43%	2.32 (2.20 to 2.44), 48%	2.56 (2.42 to 2.70), 53%	2.80 (2.63 to 2.97), 58%
Simvastatin	1.08 (0.93 to 1.22), 23%	1.31 (1.22 to 1.40), 27%	1.54 (1.46 to 1.63), 32%	1.78 (1.66 to 1.90), 37%	2.01 (1.83 to 2.19), 42%

\*Absolute reductions are standardised to usual serum LDL cholesterol concentration of 4.8 mmol/l before treatment (mean concentration in trials).  
 †Percentage reductions are independent of pretreatment LDL cholesterol concentration; 95% confidence intervals on percentage reductions can be derived by dividing those on absolute reductions by 4.8.

ภาพที่ 3.2 ผลการศึกษา Pooled analysis ของยา Atorvastatin เปรียบเทียบยาหลอกจากการศึกษาของ Law และคณะ<sup>46</sup>

### 3.5.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

อ้างอิงจากการศึกษาของ Lee และคณะ<sup>24</sup> ซึ่งศึกษาประสิทธิภาพของยา Atorvastatin ชื่อการค้า Lipitor® (ยาต้นแบบ) เปรียบเทียบกับยาชื่อการค้า Atorva® (ยาสามัญ) ผู้ป่วยที่ได้รับยา Lipitor® ทั้งหมด 170 ราย สามารถลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL จากค่าไขมันในเลือดตั้งต้นได้ร้อยละ -43.3±17.0 และผู้ป่วยที่ได้รับยา Atorva® ทั้งหมด 176 ราย สามารถลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL จากตั้งต้นได้ร้อยละ -43.9±15.3 นำไปคำนวณใหม่ด้วยโปรแกรม STATA (ภาพที่ 3.3) เลือกค่าต่ำสุดของช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับร้อยละ -4.02 เป็นตัวแทนร้อยละผลต่างค่าเฉลี่ย และเลือกค่า Standard Error เท่ากับ 1.7 เป็นตัวแทนของค่า Standard Deviation (SD) นำไปคำนวณขนาดตัวอย่าง



### 3.6 การผ่านคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย

การศึกษานี้เก็บข้อมูลย้อนหลังที่บันทึกไว้ในฐานข้อมูลคอมพิวเตอร์และเวชระเบียน ไม่มีการสอบถามข้อมูลจากผู้ป่วยเพิ่มเติม รายชื่อของผู้ป่วยจะถูกเก็บเป็นความลับ ซึ่งไม่แสดงในผลการศึกษา การศึกษานี้ไม่ทำให้เกิดผลที่เป็นอันตรายต่อผู้ป่วย และได้ผ่านการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคนจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์) และคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ (ภาคผนวก ข.)



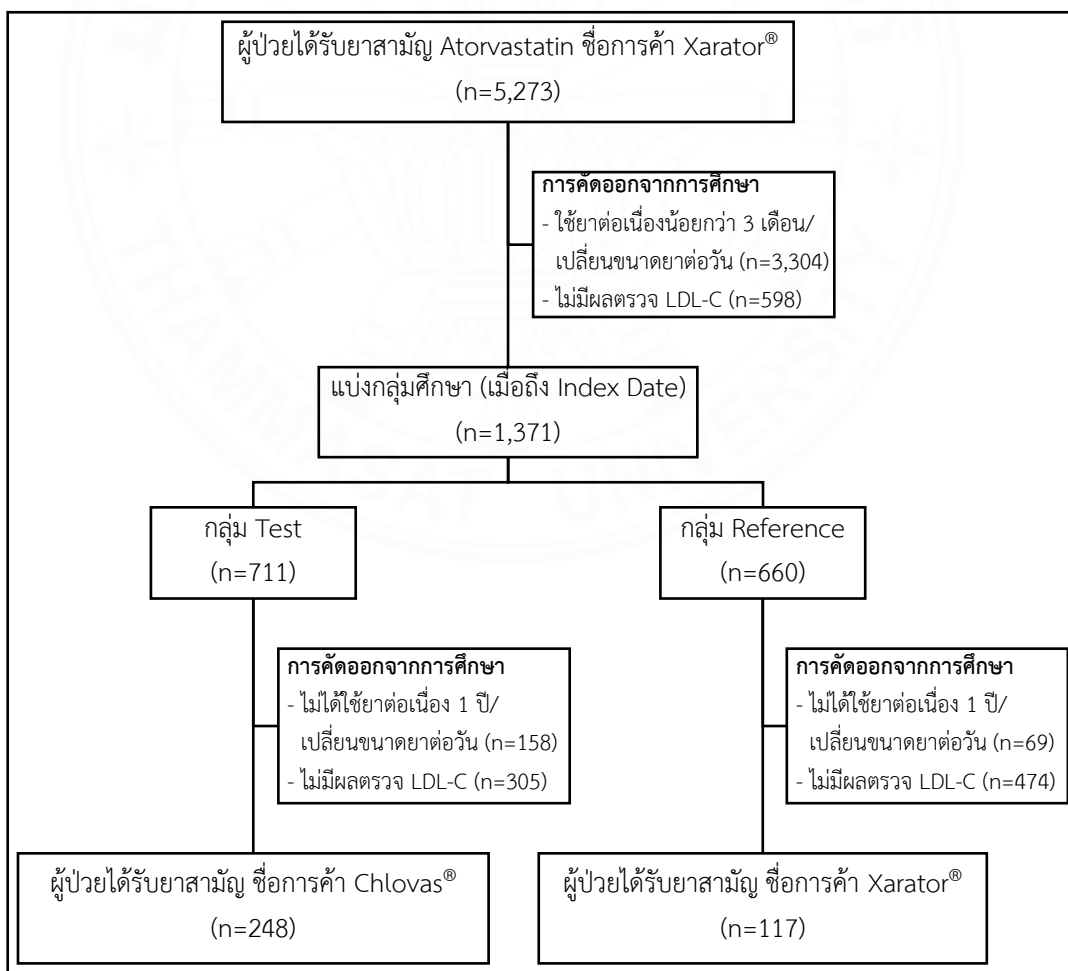
## บทที่ 4

### ผลการวิจัยและอภิปรายผล

#### 4.1 ผลการวิจัย

##### 4.1.1. ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ก่อนแบ่งกลุ่มศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับยาชื่อการค้า Xarator® ทั้งหมด 5,273 ราย มีผู้ที่  
 ใช้อาต่อเนื่องโดยไม่เปลี่ยนวิธีใช้อาอย่างน้อย 3 เดือนและมีผลตรวจไขมันในเลือดชนิด LDL ทั้งหมด  
 1,371 ราย แบ่งเป็นกลุ่ม Test (เปลี่ยนมาใช้ยา Chlovas®) จำนวน 711 รายและกลุ่ม Reference  
 (ใช้ยา Xarator® ต่อเนื่อง) จำนวน 660 ราย หลังจากคัดผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้อาต่อเนื่อง 1 ปีและ  
 เปลี่ยนแปลงวิธีใช้อาและไม่มีผลตรวจไขมันในเลือดชนิด LDL ที่เดือน 6 และ 1 ปีแล้ว เหลือผู้ป่วย  
 กลุ่ม Test จำนวน 248 รายและกลุ่ม Reference จำนวน 117 ราย (ภาพที่ 4.1)



ภาพที่ 4.1 Study Flow Diagram

ผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นเพศชาย (ร้อยละ 57.5) มีอายุเฉลี่ย  $65.8 \pm 11.9$  ปี มีระดับไขมันชนิด LDL ตั้งต้นเฉลี่ย  $94.9 \pm 34.6$  mg/dL ลักษณะของผู้ป่วยแต่ละลักษณะของทั้ง 2 กลุ่มที่ศึกษา ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ (ตารางที่ 4.1)

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่ม Test (n=248)		กลุ่ม Reference (n=117)		P-value
	n	%	n	%	
เพศชาย	141	56.9	69	59.0	0.702
อายุ (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	$65.5 \pm 11.8$		$66.5 \pm 12.1$		0.481
สิทธิการรักษา					
ชำระเงินเอง	9	3.6	12	10.3	<0.001
ประกันสังคม	36	14.5	0	0.0	
หลักประกันสุขภาพ	53	21.4	2	1.7	
ข้าราชการ	150	60.5	103	88.0	
ข้อบ่งชี้ในการได้รับยา					
ภาวะไขมันในเลือดสูง	216	87.1	98	83.8	0.391
โรคหลอดเลือดโคโรนารี	248	100.0	116	99.2	0.145
โรคร่วม					
โรคความดันเลือดสูง	219	88.3	95	81.2	0.067
โรคเบาหวาน	179	72.2	85	72.7	0.925
โรคไตเรื้อรัง	63	25.4	17	14.5	0.019
Creatinine Clearance (ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD)	$37.5 \pm 28.3$		$30.7 \pm 21.4$		0.519
Nephrotic Syndrome	1	0.4	0	0.0	1.000*
โรคไตเรื้อรัง					
ไม่เป็นโรค	237	95.6	110	94.0	0.486*
ไตเรื้อรังสูง	5	2.0	5	4.3	
ไตเรื้อรังต่ำ	6	2.4	2	1.7	
ภาวะหมดประจำเดือน	1	0.4	2	1.7	0.242*
ประวัติการดื่มสุราและการสูบบุหรี่					
การดื่มสุรา	2	0.8	0	0.0	1.000*
การสูบบุหรี่	8	3.2	0	0.0	0.059*

หมายเหตุ ค่า P-value สำหรับตัวแปรจำนวนนับ คำนวณจากสถิติ Chi-squared Test ยกเว้นไม่ผ่านสมมติฐาน จึงใช้ Exact Probability Test (\*) และสำหรับค่าตัวแปรตัวเลขต่อเนื่องคำนวณโดยสถิติ Independent t-test

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย

ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย	กลุ่ม Test (n=248)		กลุ่ม Reference (n=117)		P-value
	n	%	n	%	
ดัชนีมวลกาย (Body Mass Index; BMI)					
BMI $\geq$ 25 (ภาวะอ้วน)	118	50.6	60	56.1	0.352
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	25.7 $\pm$ 4.1		26.2 $\pm$ 4.9		0.377
ขนาดยา Atorvastatin ต่อวัน					
5 mg	5	2.0	4	3.4	0.834
10 mg	23	9.3	13	11.1	
15 mg	1	0.4	0	0.0	
20 mg	152	61.3	69	59.0	
40 mg	67	27.0	31	26.5	
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	24.2 $\pm$ 10.3		23.7 $\pm$ 10.6		0.681
ยาที่ได้รับร่วมกัน					
ยาลดไขมันที่ได้รับร่วมกัน					
ไม่มี	204	82.3	91	77.8	0.087
ยา Fenofibrate	11	4.4	5	4.3	
ยา Gemfibrozil	16	6.5	4	3.4	
ยา Ezetimibe	17	6.9	17	14.5	
ยาลดความดันเลือด					
ยา Thiazide Diuretics	31	12.5	21	18.0	0.165
ยา Beta-blockers	4	1.6	4	3.4	0.271
ยา Corticosteroids	4	1.6	5	4.3	0.126
ไขมันในเลือดชนิด LDL ตั้งต้น (mg/dL)					
ค่าเฉลี่ย $\pm$ SD	92.9 $\pm$ 35.5		99.1 $\pm$ 32.4		0.112

หมายเหตุ ค่า P-value สำหรับตัวแปรจำนวนนับ คำนวณจากสถิติ Chi-squared Test ยกเว้นไม่ผ่านสมมติฐานจึงใช้ Exact Probability Test (\*) และสำหรับค่าตัวแปรตัวเลขต่อเนื่องคำนวณโดยสถิติ Independent t-test

ตารางที่ 4.1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วย (ต่อ)

#### 4.1.2 ประสิทธิภาพการลดไขมัน

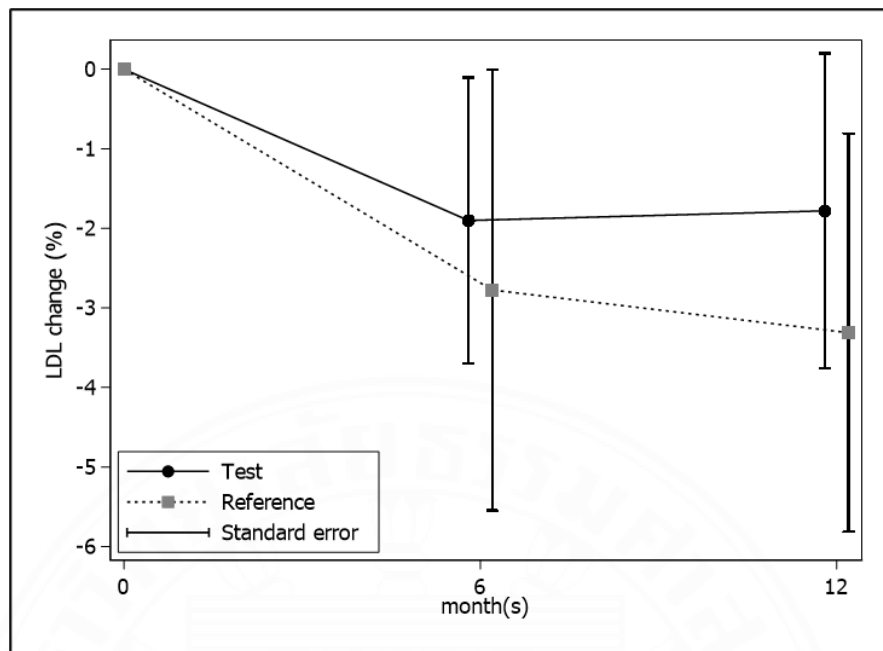
ระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ตั้งต้นของกลุ่ม Test และกลุ่ม Reference ไม่แตกต่างกัน โดยเท่ากับ  $92.9 \pm 35.5$  mg/dL และ  $99.1 \pm 32.4$  ตามลำดับ สำหรับร้อยละการลดลงของไขมันในเลือดชนิด LDL เฉลี่ยไม่แตกต่างกันทั้งที่ 6 เดือนและที่ 12 เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับระดับไขมันตั้งต้น คือร้อยละ 1.63 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.86 ถึง 8.11) และร้อยละ 2.60 (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.24 ถึง 9.44) ตามลำดับ (ตารางที่ 4.2) โดยการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือดชนิด LDL มีทิศทางเดียวกัน (ภาพที่ 4.2) และควบคุมได้อย่างคงที่ (ภาพที่ 4.3)

การเปลี่ยนแปลงระดับ ไขมันในเลือด	ร้อยละผลต่างของค่าเฉลี่ย (95%CI)	
	Univariable Analysis	Multivariable Analysis
เดือนที่ 6 vs เดือนที่ 0	0.87 (-5.49 to 7.24)	1.63 (-4.86 to 8.11)
เดือนที่ 12 vs เดือนที่ 0	1.53 (-5.07 to 8.13)	2.60 (-4.24 to 9.44)

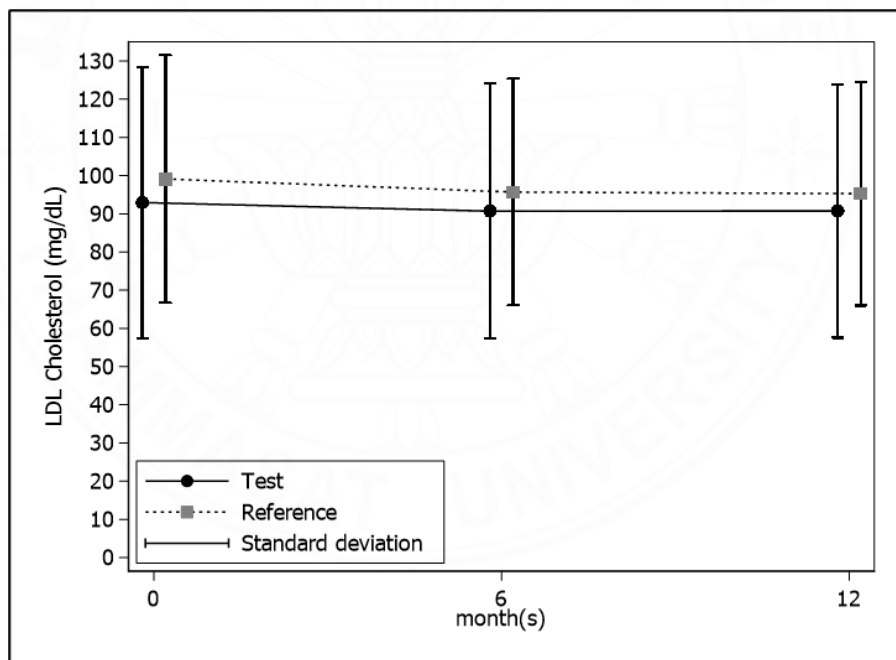
**หมายเหตุ** - สำหรับร้อยละผลต่างของค่าเฉลี่ยวิเคราะห์ด้วย Multivariable Linear Regression ได้ปรับอิทธิพลของปัจจัยกวน คือ อายุ เพศ ภาวะอ้วน โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง Nephrotic Syndrome โรคไตเรื้อรัง ภาวะหมดประจำเดือน ก็ใช้ยากลุ่ม Thiazide Diuretics การใช้ยากลุ่ม Beta-blockers และการใช้ยากลุ่ม Corticosteroids

- การทดสอบความไม่ด้อยกว่า กำหนด Non-inferiority Margin เท่ากับ -5.94
- 95%CI หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95

#### ตารางที่ 4.2 การเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดชนิด LDL ของยาในกลุ่ม Test และกลุ่ม Reference (วิเคราะห์ด้วย Multivariable Linear Regression)

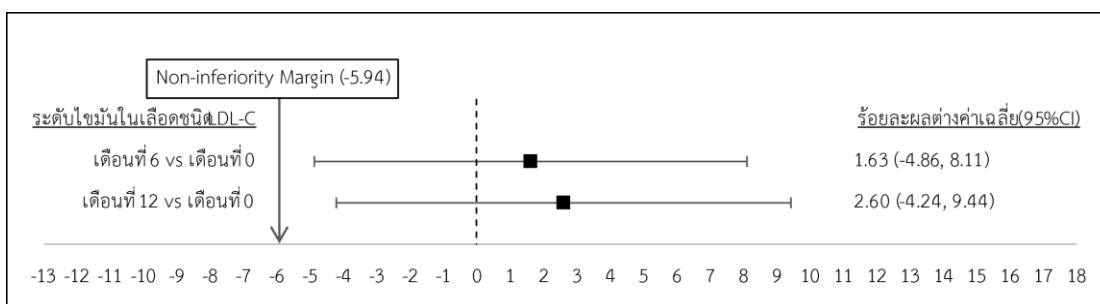


ภาพที่ 4.2 แนวโน้มการเปลี่ยนแปลงไขมันในเลือดชนิด LDL ระหว่างยาที่ศึกษา (ร้อยละ)



ภาพที่ 4.3 การควบคุมไขมันในเลือดชนิด LDL ระหว่างยาที่ศึกษา (mg/dL)

ช่วงความเชื่อมั่นของร้อยละผลต่างค่าเฉลี่ยของไขมันในเลือดชนิด LDL ที่ 6 เดือนและที่ 12 เดือน มีค่ามากกว่า Non-inferiority Margin ที่ร้อยละ -5.94 หมายความว่ายากลุ่ม Test มีประสิทธิภาพในการควบคุมไขมันในเลือดชนิด LDL ไม่ด้อยกว่ายากลุ่ม Reference (ภาพที่ 4.4)



หมายเหตุ - ทดสอบความไม่ด้อยกว่าของไขมันในเลือดชนิด LDL กำหนด Non-inferiority Margin เท่ากับ -5.94

- 95%CI หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95

#### ภาพที่ 4.4 ร้อยละของผลต่างการลดไขมันในเลือดชนิด LDL เฉลี่ยของยา กลุ่ม Test และกลุ่ม Reference (การทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า)

สำหรับไขมันในเลือดชนิดอื่น การเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดแต่ละชนิดของกลุ่ม Test ไม่แตกต่างจากกลุ่ม Reference (ตารางที่ 4.3)

ชนิดไขมัน	การติดตาม	ระดับไขมันในเลือด (ค่าเฉลี่ย±SD)		ร้อยละผลต่างของค่าเฉลี่ย (95%CI)	p-value
		กลุ่ม Test	กลุ่ม Reference		
HDL	ตั้งต้น	49.5±15.0	50.5±15.5	-	-
	6 เดือน	50.8±14.4	52.1±14.6	0.81 (-4.70 ถึง 6.31)	0.773
	1 ปี	51.0±12.8	52.0±14.7	1.52 (-4.17 ถึง 7.21)	0.601
Triglyceride	ตั้งต้น	135.7±76.7	144.6±99.3	-	-
	6 เดือน	152.8±95.8	151.6±87.2	2.24 (-5.39 ถึง 9.87)	0.565
	1 ปี	135.4±80.6	140.9±85.1	-3.57 (-13.36 ถึง 6.22)	0.475
Total Cholesterol	ตั้งต้น	162.4±56.6	165.2±34.6	-	-
	6 เดือน	151.4±47.3	170.4±38.1	-9.74 (-21.67 ถึง 2.19)	0.109
	1 ปี	156.5±37.7	162.6±44.2	2.41 (-5.44 ถึง 10.25)	0.548

หมายเหตุ - สำหรับร้อยละผลต่างของค่าเฉลี่ยวิเคราะห์ด้วย Multivariable Linear Regression ได้ปรับอิทธิพลของปัจจัยกวน คือ อายุ เพศ ภาวะอ้วน โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง Nephrotic Syndrome โรคไทรอยด์ ภาวะหมดประจำเดือน ก็ใช้ยา กลุ่ม Thiazide Diuretics การใช้ยา กลุ่ม Beta-blockers และการใช้

- 95%CI หมายถึง ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95

#### ตารางที่ 4.3 ผลต่างการลดไขมันชนิดอื่นเฉลี่ยของยา กลุ่ม Test และกลุ่ม Reference (วิเคราะห์ด้วย Multivariable Linear Regression)

### 4.1.3 การเกิดอาการไม่พึงประสงค์

ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่ศึกษา

## 4.2 อภิปรายผล

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบย้อนหลัง (Retrospective Cohort Study) มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาสามัญ Atorvastatin ชื่อการค้า คือ Chlovas<sup>®</sup> (ยาที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ) และ Xarator<sup>®</sup> (ยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ) จากการวิเคราะห์ผลการศึกษาพบว่า ยาชื่อการค้า Chlovas<sup>®</sup> มีประสิทธิภาพในการควบคุมไขมันในเลือดชนิด LDL ไม่ด้อยกว่ายาชื่อการค้า Xarator<sup>®</sup> ทั้งจากการติดตามผลที่ 6 เดือนและ 1 ปี (กำหนด Non-inferiority Margin ร้อยละ -5.94) โดยร้อยละการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ที่ 1 ปีของกลุ่มที่ใช้ยา Chlovas<sup>®</sup> และ Xarator มีทิศทางเดียวกัน (-1.7 และ -3.3 ตามลำดับ) ซึ่งผลการศึกษานี้เป็นทำนองเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>19-24</sup>

Non-inferiority Margin เป็นความท้าทายของการทดสอบความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test) การกำหนด Non-inferiority Margin ควรคำนึงถึงเหตุผลทางสถิติร่วมกับการตัดสินใจทางคลินิก (Clinical Judgement)<sup>29</sup> ใช้การศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมเป็นยาหลอก (Historical Placebo-controlled Trial) ควรเลือกการศึกษาที่ใช้ Pooled Analysis เช่น การวิเคราะห์อภิมาน (Meta-analysis) มากกว่าการศึกษาเดี่ยว (Single Study) โดยเลือกจากค่าต่ำสุดของช่วงความเชื่อมั่น (Confidence Interval) กำหนดเป็น Non-inferiority Margin สำหรับการคำนึงถึงการตัดสินใจทางคลินิกการใช้วิธีชดเชยด้วยสัดส่วน (Preserved Fraction) ร่วมด้วย จะช่วยให้ Non-inferiority Margin เหมาะสมกับลักษณะของการรักษาใหม่ที่ต้องการทดสอบสัดส่วนที่กำหนดไม่มีพิษภัยตายตัว สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับโรคหัวใจและหลอดเลือด แนะนำให้ชดเชยร้อยละ 50 เป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตามการชดเชยมากกว่านี้จะทำให้โอกาสที่จะแสดงผลไม่ด้อยกว่าลดลง แต่ถ้ากำหนดน้อยกว่านี้การทดสอบความไม่ด้อยกว่าจะไม่น่าเชื่อถือ<sup>47</sup> สำหรับการกำหนด Non-inferiority Margin ของการศึกษากผลการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือดชนิด LDL มีคำแนะนำว่าควรใช้ค่าร้อยละ -6 แต่การคำนวณได้มาจากผลที่ไม่ใช่ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงระดับไขมันในเลือด จึงแนะนำให้เลือกใช้อย่างระมัดระวัง<sup>30</sup> สำหรับการศึกษานี้

ใช้ข้อมูลอ้างอิงจาก Pooled Analysis ได้ค่าต่ำสุดของช่วงความเชื่อมั่นเท่ากับร้อยละ -39.6<sup>46</sup>  
ทำการชดเชยสัดส่วนร้อยละ 85 กำหนด Non-inferiority Margin ได้เท่ากับร้อยละ -5.94

นโยบายการใช้จ่ายยาสามัญเป็นการส่งเสริมให้เกิดการใช้ยาอย่างสมเหตุผลในมุมมองด้านเศรษฐศาสตร์ เป็นประโยชน์ต่อการจัดการค่ารักษาด้านยาของแต่ละสิทธิการรักษา นโยบายนี้ทำให้ประเทศไทยมีแนวโน้มเปลี่ยนการใช้ยาต้นแบบเป็นการใช้จ่ายยาสามัญเพิ่มขึ้น ในมุมมองของเภสัชกรโรงพยาบาลยอมรับว่าการใช้จ่ายยาสามัญสามารถลดค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลได้ อย่างไรก็ตามควรคำนึงถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยหลังจากนำยาสามัญมาใช้ทดแทนยาต้นแบบด้วย<sup>48</sup> แม้ว่ายาสามัญจะมีประสิทธิภาพและความปลอดภัยเทียบเท่ากับยาต้นแบบ แต่ในมุมมองของบุคลากรทางการแพทย์ยังคงให้ความเชื่อมั่นกับยาต้นแบบหรือยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบมากกว่ายาสามัญ<sup>11</sup> สำหรับโรงพยาบาลตำรวจมีนโยบายการใช้จ่ายยาสามัญสำหรับผู้ป่วยบางกลุ่ม จึงทำให้มีการสั่งใช้จ่ายยาสามัญเพิ่มขึ้น ต่อไปเมื่อบุคลากรทางการแพทย์มีประสบการณ์การใช้จ่ายยาสามัญเพิ่มขึ้น น่าจะทำให้มีความเชื่อมั่นในประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาสามัญ สำหรับการศึกษาคั้งนี้ ยืนยันว่ายาสามัญ Atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญสามารถใช้ทดแทนยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบได้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดบางประการและมีเรื่องที่ควรทราบที่จำเป็นต่อการประเมินผลการศึกษา คือ การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบย้อนหลังทำให้ข้อมูลที่เก็บได้อาจไม่ครบถ้วน เช่น ประวัติการดื่มสุรากับสูบบุหรี่ ภาวะหมดประจำเดือนและ Nephrotic Syndrome ซึ่งใช้ข้อมูลจากฐานข้อมูล ICD-10 และข้อมูลที่บันทึกในเวชระเบียน แต่เนื่องจากผู้ป่วยที่มีประวัติดังกล่าวมีน้อยมาก อาจเป็นข้อมูลที่ไม่ถูกต้อง จึงไม่ได้นำมาปรับอิทธิพลในฐานะปัจจัยกวนตามวัตถุประสงค์หลัก ปัจจัยอีกอย่างหนึ่งที่สำคัญ คือ ความร่วมมือในการใช้ยาที่ไม่สามารถประเมินได้ ซึ่งอาจมีผลต่อการประเมินผลการรักษาของการทดสอบความไม่ด้อยกว่า<sup>49</sup> นอกจากนี้การรายงานอาการไม่พึงประสงค์จากยาตามนโยบายของโรงพยาบาล ณ ขณะนั้นอาจมีความคลาดเคลื่อน ให้รายงานเฉพาะอาการที่มีสาเหตุจากการแพ้ ไม่ได้รายงานผลข้างเคียงจากยา ทำให้ไม่มีการรายงานข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นผลของการศึกษาจึงยังไม่สามารถยืนยันด้านความปลอดภัยตามวัตถุประสงค์รองได้ แต่เชื่อได้ว่าหากมีอาการไม่พึงประสงค์เกิดขึ้นจะเป็นชนิดไม่รุนแรง เนื่องจากไม่มีรายงานอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงถึงขั้นต้องเข้ารับการรักษาตัวที่โรงพยาบาลที่ศูนย์พัฒนาศุณภาพของโรงพยาบาล

## บทที่ 5

### สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ของ ยาสามัญ Atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ (ยาชื่อการค้า Chlovas®) เปรียบเทียบกับ ยาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ (ยาชื่อการค้า Xarator®) โดยทำการเลือกผู้ป่วยที่ได้รับยาชื่อการค้า Xarator® มาก่อน จากนั้นแบ่งกลุ่มศึกษาเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่เปลี่ยนมาใช้ยาชื่อการค้า Chlovas® และอีกกลุ่มหนึ่งได้รับยา Xarator® เช่นเดิม ผู้วิจัยได้เก็บข้อมูลย้อนหลังจากฐานข้อมูลเวชระเบียนปี พ.ศ. 2558-2559 เพื่อติดตามระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ของทั้งสองกลุ่มในเดือนที่ 6 เดือนและ 1 ปี วิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติด้วยสมการถดถอยเชิงเส้นแบบพหุตัวแปร (Multivariable Linear Regression) โดยปรับอิทธิพลของตัวแปรอื่นที่กำหนด ร่วมกับการทดสอบสมมติฐานความไม่ด้อยกว่า (Non-inferiority Test) ได้ข้อสรุปว่า ยาสามัญ Atorvastatin ที่ผลิตโดยบริษัทยาสามัญ มีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ไม่ด้อยกว่ายาที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ กล่าวคือ ยาชื่อการค้า Chlovas® สามารถนำมาใช้ทดแทนยาชื่อการค้า Xarator® ได้ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดด้านการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ดังนั้นควรเฝ้าระวังการเกิด อาการไม่พึงประสงค์จากยา เช่น อาการปวดกล้ามเนื้อ ภาวะ Rhabdomyolysis และตรวจการทำงานของตับก่อนเริ่มยา

#### 5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 ยาสามัญ Atorvastatin ซึ่งผลิตโดยบริษัทยาสามัญมีประสิทธิภาพในการลดระดับไขมันในเลือดเช่นเดียวกับยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ จึงสามารถทดแทนยาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบได้ ทั้งนี้ยาสามัญโดยทั่วไปจะมีราคาถูกกว่ายาสามัญที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบ หากมีการนำมาใช้ทดแทนจะช่วยทำให้ผู้ป่วยเสียค่าใช้จ่ายในการรับการรักษาที่ราคาถูกลง

5.2.2 รูปแบบของการศึกษานี้มีข้อจำกัดในการติดตามอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา จึงควรทำการศึกษาติดตามไปข้างหน้าเพื่อทราบอาการไม่พึงประสงค์ที่ชัดเจนมากขึ้น สำหรับเป็นแนวทางในการให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ในอนาคต



## รายการอ้างอิง

1. กรมควบคุมโรค. สถานการณ์โรคหลอดเลือดหัวใจ Coronary Artery Disease (CAD) ปี พ.ศ. 2562 [เข้าถึงเมื่อ 6 กุมภาพันธ์ 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://ddc.moph.go.th/uploads/files/1081120191227084415.pdf>.
2. กรมควบคุมโรค. จำนวนและอัตราป่วย / ตาย ปี 2559-2562 (ความดันโลหิตสูง, เบาหวาน, หลอดเลือดหัวใจ, หลอดเลือดสมอง, หลอดลมอักเสบ ฤกษ์ลมโป่งพอง) ต่อประชากรแสนคน 100,000 คน (รวมทุกการวินิจฉัยโรค) จำแนกรายจังหวัด เขตบริการสุขภาพ และภาพรวมประเทศ (รวม กรุงเทพมหานคร) [เข้าถึงเมื่อ 6 กุมภาพันธ์ 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://www.thaincd.com/2016/mission/documents-detail.php?id=13893&tid=32&gid=1-020>.
3. Antman EM, Loscalzo J. Ischemic Heart Disease. In: Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
4. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res. 2014;88:3-11.
5. Pfizer Parke Davis (Thailand) Limited. Package Insert of Xarator for Thailand Food and Drug Administration (Approved 2020) [cited 2021, 6 FEB]. Available from: [https://www.fda.moph.go.th/sites/oss/Drug%20Registration/Xarator%20\(Tablets%2020%20mg\)/Xarator%20\(Tablets%2020%20mg\)\\_SmPC%20\(6-10-2020\).pdf](https://www.fda.moph.go.th/sites/oss/Drug%20Registration/Xarator%20(Tablets%2020%20mg)/Xarator%20(Tablets%2020%20mg)_SmPC%20(6-10-2020).pdf).
6. สำนักงานประมาณ. บัญชีนวัตกรรมไทยฉบับเพิ่มเติม (สิงหาคม 2561) [เข้าถึงเมื่อ 6 กุมภาพันธ์ 2564]. เข้าถึงได้จาก: <http://dmsic.moph.go.th/index/download/754>.
7. สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. การพัฒนาแนวทางการทบทวนทะเบียนตำรับยาสามัญด้านคุณภาพสู่มาตรฐานอาเซียน. วารสารอาหารและยา. (ฉบับเดือนพฤษภาคม-สิงหาคม 2555):61-8.
8. จุติมา บุญเลี้ยง. การศึกษาชีวสมมูลของผลิตภัณฑ์ยาในรูปแบบรับประทานชนิดปลดปล่อยตัวยาสัญชาติ: แนวทางการศึกษาตาม US-FDA, EMA และ ASEAN [เข้าถึงเมื่อ 6 กุมภาพันธ์ 2564]. เข้าถึงได้จาก: <https://ccpe.pharmacycouncil.org/showfile.php?file=807>.
9. Orange Book Preface: U.S. Food and Drug Administration; 2021 [cited 2021, 21 JAN].

10. Holman A. Is Bioequivalence a Sufficient Measure of Equivalence? *The Journal of legal medicine*. 2019;39(3):247-61.
11. สุภักษา วาดพิมาย, กรแก้ว จันทภาษา และ จริญญา อารีมิตร. ความคิดเห็นของแพทย์ต่อการปฏิบัติตามนโยบายการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล: กรณีศึกษาจังหวัดแห่งหนึ่งในภาคตะวันออกเฉียงเหนือ. *วารสารเภสัชกรรมไทย* ปีที่ 12. 2563;1:114-27.
12. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *Journal of cellular physiology*. 2019;234(10):16812-23.
13. Koskinas KC. What is the role of lipids in atherosclerosis and how low should we decrease lipid levels? 2020;18.
14. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*. 2016;316(12):1289-97.
15. Dixon DL, Riche DM. Dyslipidemia. In: DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, editors. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020.
16. Gurgle HE, Blumenthal DK. Drug Therapy for Dyslipidemias. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 13e. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2017.
17. World Health Organization. Glossary [cited 2021, 7 FEB]. Available from: [https://www.who.int/medicines/areas/access/NPrices\\_Glossary.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/access/NPrices_Glossary.pdf).
18. Generic medicines: Interchangeability of WHO-prequalified generics. *WHO Drug Information*. 2016;30(3).
19. Loch A, Bewersdorf JP, Kofink D, Ismail D, Abidin IZ, Veriah RS. Generic atorvastatin is as effective as the brand-name drug (LIPITOR®) in lowering cholesterol levels: a cross-sectional retrospective cohort study. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):291-.
20. Ong LM, Punithavathi N, Lena YL, Mahanim O, Leekha S. Long-term efficacy and safety of a generic atorvastatin in usual clinical care setting. *The Medical journal of Malaysia*. 2011;66(3):214-9.

21. Punithavathi N, Ong LM, Lena YL, Leekha S. A multicenter study in Malaysia to determine the efficacy and safety of a generic atorvastatin. *The Medical journal of Malaysia*. 2009;64(2):150-4.
22. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW, et al. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther*. 2010;32(11):1896-905.
23. Kim SH, Seo MK, Yoon MH, Choi DH, Hong TJ, Kim HS. Assessment of the efficacy and tolerability of 2 formulations of atorvastatin in Korean adults with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, open-label, randomized trial. *Clin Ther*. 2013;35(1):77-86.
24. Lee JH, Kim SH, Choi DJ, Tahk SJ, Yoon JH, Choi SW, et al. Efficacy and tolerability of two different formulations of atorvastatin in Korean patients with hypercholesterolemia: a multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:2277-85.
25. Grobbee D, Hoes A. *Clinical Epidemiology: Principles, Methods, and Applications for Clinical Research*. 2008.
26. González Ferrer V, Ferrer Y, Marino M. *Statistical Modeling in Health Research: Purpose Drives Approach*. MEDICC review. 2017.
27. Mauri L, D'Agostino RB. Challenges in the Design and Interpretation of Noninferiority Trials. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(14):1357-67.
28. Non-Inferiority Clinical Trials to Establish Effectiveness: Guidance for Industry: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2016 [cited 2021, 23 January]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/non-inferiority-clinical-trials>.
29. Guidance for Industry, E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration; 2001 [cited 2021, 25 January]. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/e10->

choice-control-group-and-related-issues-clinical-trials.

30. Althunian TA, de Boer A, Groenwold RHH, Klungel OH. Using a single noninferiority margin or preserved fraction for an entire pharmacological class was found to be inappropriate. *J Clin Epidemiol.* 2018;104:15-23.
31. Ross DS. Lipid abnormalities in thyroid disease 2017 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-thyroid-disease?source=search\\_result&search=lipid%20thyroid&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-in-thyroid-disease?source=search_result&search=lipid%20thyroid&selectedTitle=1~150)].
32. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of Thyroid Dysfunction on Lipid Profile. *The Open Cardiovascular Medicine Journal.* 2011;5:76-84.
33. Vaziri ND. Disorders of lipid metabolism in nephrotic syndrome: mechanisms and consequences. *Kidney international.* 2016;90(1):41-52.
34. Castillo RF, Garcia Rios MD, Pena Amaro P, Garcia Garcia I. Progression of alterations in lipid metabolism in kidney transplant recipients over 5 years of follow-up. *International journal of clinical practice.* 2014;68(9):1141-6.
35. Brennan DC, Lentine KL. Lipid abnormalities after renal transplantation 2017 [Available from: [https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?source=search\\_result&search=lipid%20renal%20transplant&selectedTitle=1~150](https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?source=search_result&search=lipid%20renal%20transplant&selectedTitle=1~150)].
36. Razeghi E, Shafipour M, Ashraf H, Pourmand G. Lipid disturbances before and after renal transplant. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* 2011;9(4):230-5.
37. Rivellese AA, Vaccaro O, Patti L. The pathophysiology of lipid metabolism and diabetes. *International Journal of Clinical Practice.* 2004;58:32-5.
38. Feingold KR GCTEolaloLaLUJIDGL, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326741/>.
39. Deano R, Sorrentino M. Lipid Effects of Antihypertensive Medications. *Current Atherosclerosis Reports.* 2012;14(1):70-7.
40. Kaplan NM. Antihypertensive drugs and lipids 2017 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/antihypertensive-drugs-and-lipids>].

41. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. [Updated 2018 May 10]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326739/>
42. Wang X, Magkos F, Mittendorfer B. Sex Differences in Lipid and Lipoprotein Metabolism: It's Not Just about Sex Hormones. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2011;96(4):885-93.
43. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:185-94.
44. Maksvytis A, Stakisaitis D. Impact of obesity on lipid profiles in middle-aged women. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2004;40(6):553-7.
45. Miller WM, Nori-Janosz KE, Lillystone M, Yanez J, McCullough PA. Obesity and lipids. *Current cardiology reports*. 2005;7(6):465-70.
46. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2003;326(7404):1423.
47. Althunian TA, de Boer A, Groenwold RHH, Klungel OH. Defining the noninferiority margin and analysing noninferiority: An overview. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(8):1636-42.
48. Medicines in Health Care Delivery Thailand: Situational Analysis 2015:[57 p.].
49. Mo Y, Lim C, Watson JA, White NJ, Cooper BS. Non-adherence in non-inferiority trials: pitfalls and recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;370:m2215.



ภาคผนวก



## ภาคผนวก ข.

หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน  
จากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1  
(คณะแพทยศาสตร์)



หนังสือรับรองการพิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยในคน  
คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)  
95 หมู่ 8 ถ.พหลโยธิน ต.คลองหนึ่ง อ.คลองหลวง จ. บรมธรม 12120  
โทร. 02-9269704 , โทรสาร 02-5644444 ต่อ 7535

หนังสือรับรองเลขที่ 111/2560  
โครงการวิจัยเรื่อง ผลการลดระดับไขมันในเลือดด้วยยาอะโทรวาสแตตินที่ผลิตโดยบริษัทยาต้นแบบกับโดยบริษัทยามัญ : LIPID LOWERING EFFECT OF GENERIC ATORVASTATIN MANUFACTURED BY THE ORIGINAL PHARMACEUTICAL COMPANY VERSUS A GENERIC COMPANY.  
รหัสโครงการวิจัย MTU-EC-ES-0-071/60  
ผู้วิจัย นายอัฐิรัฐ จันทร์พานิชเจริญ  
รศ.นพ.ดิลก ภิกขโยทัย  
หน่วยงานที่รับผิดชอบ งานบริการการศึกษา (บัณฑิตศึกษา )  
คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์  
โทร. 092-257-8866  
เอกสารที่รับรอง

1. โครงร่างการวิจัย ฉบับแก้ไขครั้งที่ 1 วันที่ 25 พฤษภาคม 2560
2. แบบเก็บข้อมูล ฉบับแก้ไขครั้งที่ 1 วันที่ 25 พฤษภาคม 2560

คณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ชุดที่ 1 (คณะแพทยศาสตร์)  
พิจารณาจริยธรรมการวิจัยโดยยึดหลักของ Declaration of Helsinki, The Belmont Report, CIOMS Guidelines  
และ the International Practice (ICH-GCP) ได้พิจารณาอนุมัติด้านจริยธรรมการวิจัยในคนให้ดำเนินการวิจัย  
ข้างต้นได้ ตามมติที่พิจารณาโครงการวิจัยแบบ Expedited Review

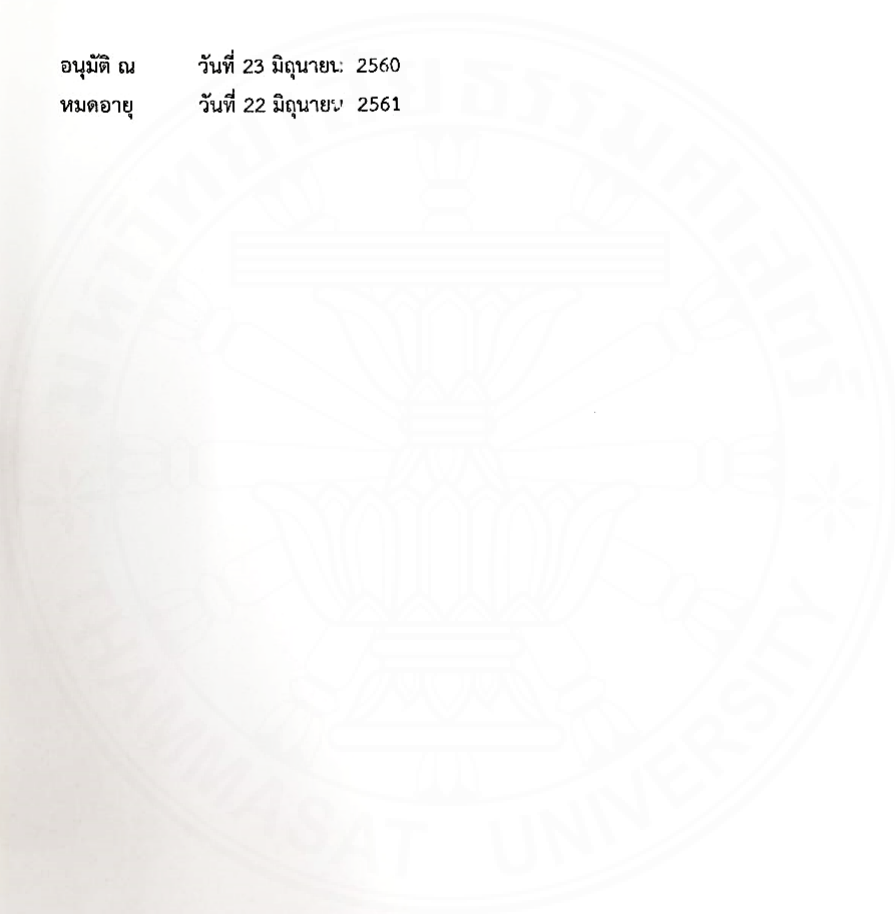
ระยะเวลาที่อนุมัติ 1 ปี

กำหนดส่งรายงานความก้าวหน้า 1 ปี : วันที่ 22 มิถุนายน 2561

ลงชื่อ.....  
(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ไวพจน์ จันทร์วิมลสิ่ง)  
ประธานคณะอนุกรรมการฯ

ลงชื่อ.....  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.สุมาลี คอนโต)  
อนุกรรมการและผู้ช่วยเลขานุการ

อนุมัติ ณ วันที่ 23 มิถุนายน 2560  
หมดอายุ วันที่ 22 มิถุนายน 2561



หนังสือรับรองการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในคน  
 คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ



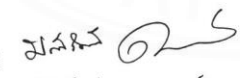
ศูนย์วิจัยและนวัตกรรม โรงพยาบาลตำรวจ  
 สำนักงานตำรวจแห่งชาติ ๔๙๒/๑  
 ถนนพระรามที่ ๑ เขตปทุมวัน  
 กรุงเทพมหานคร ๑๐๓๓๐

เอกสารรับรองโครงการวิจัย  
 โดยคณะกรรมการจริยธรรมและวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ

เลขที่หนังสือรับรอง.จว.๘๕/๒๕๕๙

ชื่อโครงการ/ภาษาไทย	การควบคุมระดับไขมันในเลือดของยาสามัญที่ผลิตจากบริษัทยาต้นแบบและบริษัทยาสามัญ
ชื่อโครงการ/ภาษาอังกฤษ	SERUM LIPID PROFILES ON GENERIC DRUG FROM BRAND-COMPANY AND GENERIC-COMPANY
ชื่อหัวหน้าโครงการ/ หน่วยงานที่สังกัด	ร้อยตำรวจเอก อธิรัฐ จันทร์พานิชเจริญ เภสัชกร (สบ ๑) กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตำรวจ
รหัสโครงการ	-
สถานที่ทำการวิจัย	โรงพยาบาลตำรวจ
เอกสารรับรอง	๑. รายละเอียดโครงการวิจัย ฉบับที่ ๑.๐ ลงวันที่ ๒๘ ธันวาคม ๒๕๕๙ ( Version 1.0 Date 28 December 2016 ) (ฉบับภาษาไทย) ๒. อัดตประวัติผู้วิจัย
รับรองโดย	คณะกรรมการจริยธรรมและวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ
วันที่ต่ออายุโครงการ	๒๕ ธันวาคม ๒๕๖๓
วันที่หมดอายุ	๒๔ ธันวาคม ๒๕๖๔

คณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ จัดตั้งและดำเนินการตาม  
 Good Clinical Practice (GCP) และแนวทางจริยธรรมสากล กฎหมายและข้อบังคับที่เกี่ยวข้อง

พันตำรวจเอกหญิง   
 (มนิรัตน์ ดำนวรรณพงศ์)

เภสัชกร (สบ ๕) กลุ่มงานเภสัชกรรม/  
 รองประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม  
 การวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ

พลตำรวจตรีหญิง   
 (ธนิทร สมนึก)

นายแพทย์ (สบ ๖) โรงพยาบาลตำรวจ/  
 ประธานคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรม  
 การวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ

## ภาคผนวก ค

### การวิเคราะห์ผลการศึกษาลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL (โปรแกรม STATA)

#### 1. ลักษณะของเหตุการณ์ (Occurrence Relation)

การลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL

= f (Test (Chlovas<sup>®</sup>) vs Reference (Xarator<sup>®</sup>) | ปัจจัยกวน)

#### 2. ปัจจัยกวนที่สำคัญทางทฤษฎี

ประกอบด้วย อายุ เพศ โรคอ้วน (ดัชนีมวลกายมากกว่า 25) โรคเบาหวาน โรคไตเรื้อรัง Nephrotic syndrome, Cholestatic liver disease, โรคไทรอยด์ ภาวะหมดประจำเดือน การใช้ยาลดความดัน (กลุ่ม Thiazide และ non-selective beta-blocker) การใช้ยากกลุ่ม Steroid การใช้ยากกลุ่ม Protease Inhibitor การใช้ยา Cyclosporin การดื่มสุรา และการสูบบุหรี่

#### 3. การวิเคราะห์ผลการศึกษาด้วยสมการถดถอยเชิงเส้น (Linear Regression) ที่เดือน 6

##### 3.1 ผลการวิเคราะห์แบบ Univariable Analysis

ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 0.87 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -5.49 ถึง 7.24

. reg ldldiffp6 group						
Source	SS	df	MS	Number of obs	=	365
Model	60.7227983	1	60.7227983	F(1, 363)	=	0.07
Residual	301952.292	363	831.824495	Prob > F	=	0.7872
Total	302013.014	364	829.706083	R-squared	=	0.0002
				Adj R-squared	=	-0.0026
				Root MSE	=	28.841
ldldiffp6	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]	
group	.8739841	3.234771	0.27	0.787	-5.487259	7.235228
_cons	-2.775201	2.666385	-1.04	0.299	-8.018703	2.468301

### 3.2 ผลการวิเคราะห์แบบ Multivariable Analysis

ผลการวิเคราะห์แบบปรับอิทธิพลของปัจจัยกวนทั้งหมด ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 1.15 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -5.41 ถึง 7.73

```
. reg ldlldiffp6 group age age2 gender obesity dm ckdall nephrotic i.thyroid
menopause thiazide bb corticosteroid alcohol smoking
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	20912.832	16	1307.052	F(16, 323)	=	1.69
Residual	249085.257	323	771.161787	Prob > F	=	0.0462
Total	269998.089	339	796.45454	R-squared	=	0.0775
				Adj R-squared	=	0.0318
				Root MSE	=	27.77

ldldiffp6	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>1.158445</b>	3.342866	0.35	0.729	<b>-5.418095 7.734985</b>
age	-3.691209	1.298635	-2.84	0.005	-6.24606 -1.136359
age2	.0307109	.0100578	3.05	0.002	.0109237 .050498
gender	5.090895	3.223721	1.58	0.115	-1.251247 11.43304
obesity	3.581627	3.201858	1.12	0.264	-2.717503 9.880757
dm	-3.535058	3.628958	-0.97	0.331	-10.67444 3.60432
ckdall	.2437876	3.802947	0.06	0.949	-7.237886 7.725461
nephrotic	21.84445	28.20309	0.77	0.439	-33.6405 77.32939
thyroid					
1	4.076774	9.215641	0.44	0.659	-14.05349 22.20703
2	-11.94801	10.22576	-1.17	0.243	-32.0655 8.16949
menopause	-29.08348	16.76241	-1.74	0.084	-62.06077 3.893811
thiazide	.6598485	4.414085	0.15	0.881	-8.024139 9.343836
bb	-17.49668	11.6077	-1.51	0.133	-40.33292 5.339549
corticosteroid	9.782341	11.36207	0.86	0.390	-12.57067 32.13535
alcohol	13.28777	20.66119	0.64	0.521	-27.35974 53.93527
smoking	12.5562	11.1818	1.12	0.262	-9.442148 34.55456
_cons	100.9738	41.16314	2.45	0.015	19.99207 181.9555

การพิจารณานำปัจจัยกวนออกจากสมการ ดังนี้

1. การดื่มสุรา (alcohol) การสูบบุหรี่ (smoking) และโรคไตเรื้อรัง (ckdall) เอาออกสมการเนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ได้ข้อมูลที่มีโอกาสไม่ถูกต้องสูง (การบันทึกในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์)

2. Nephrotic Syndrome (nephrotic) และภาวะหมดประจำเดือน (menopause) เอาออกจากสมการเนื่องจากมีผู้ป่วยในกลุ่มอาการนี้น้อยมาก การนำเข้าไปในสมการอาจทำให้ผลการวิเคราะห์ไม่ถูกต้อง

ผลการนำตัวแปรการดื่มสุรา (alcohol) การสูบบุหรี่ (smoking) และโรคไตเรื้อรัง (ckdall) ออกจากสมการ ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 1.62 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.86 ถึง 8.11 (สมการ 1)

```
. reg ldlldiffp6 group age age2 gender obesity dm nephrotic i.thyroid menopause
thiazide bb corticosteroid
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	19256.0346	13	1481.23343	F(13, 326)	=	1.93
Residual	250742.055	326	769.147407	Prob > F	=	0.0266
Total	269998.089	339	796.45454	R-squared	=	0.0713
				Adj R-squared	=	0.0343
				Root MSE	=	27.734

ldldiffp6	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>1.625226</b>	3.296771	0.49	0.622	<b>-4.860405</b> <b>8.110857</b>
age	-3.659238	1.291353	-2.83	0.005	-6.199675    -1.118802
age2	.0302764	.0099901	3.03	0.003	.0106231    .0499296
gender	5.681589	3.179415	1.79	0.075	-.5731699    11.93635
obesity	3.082973	3.173186	0.97	0.332	-3.159533    9.32548
dm	-3.082717	3.574705	-0.86	0.389	-10.11512    3.949684
nephrotic	21.23313	27.98997	0.76	0.449	-33.83062    76.29688
thyroid					
1	3.906969	9.18245	0.43	0.671	-14.15737    21.97131
2	-12.14135	10.20976	-1.19	0.235	-32.22667    7.943979
menopause	-28.79728	16.73616	-1.72	0.086	-61.72179    4.127228
thiazide	.6965399	4.404528	0.16	0.874	-7.968345    9.361425
bb	-17.4965	11.58785	-1.51	0.132	-40.29289    5.299898
corticosteroid	9.330624	11.1974	0.83	0.405	-12.69767    31.35891
_cons	100.482	40.95624	2.45	0.015	19.91007    181.0538

ผลการนำตัวแปร Nephrotic Syndrome (nephrotic) และภาวะหมดประจำเดือน (menopause) ออกจากสมการเพิ่มเติม ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 2.12 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.35 ถึง 8.60 (สมการ 2)

```
. reg ldlldiffp6 group age age2 gender obesity dm i.thyroid thiazide bb
corticosteroid
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	16517.9191	11	1501.62901	F(11, 328)	=	1.94
Residual	253480.17	328	772.805397	Prob > F	=	0.0335
				R-squared	=	0.0612
				Adj R-squared	=	0.0297
Total	269998.089	339	796.45454	Root MSE	=	27.799

ldldiffp6	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>2.120859</b>	3.293952	0.64	0.520	<b>-4.359079</b> <b>8.600797</b>
age	-3.789387	1.29116	-2.93	0.004	-6.329386   -1.249388
age2	.0311978	.0099885	3.12	0.002	.0115483   .0508473
gender	6.108794	3.161529	1.93	0.054	-.1106387   12.32823
obesity	3.088078	3.171151	0.97	0.331	-3.150284   9.326439
dm	-2.565957	3.572564	-0.72	0.473	-9.593987   4.462073
thyroid					
1	4.56598	9.18946	0.50	0.620	-13.51173   22.6437
2	-11.98467	10.23293	-1.17	0.242	-32.11513   8.145784
thiazide	.5455613	4.413382	0.12	0.902	-8.136544   9.227667
bb	-21.65342	11.35577	-1.91	0.057	-43.99275   .6859148
corticosteroid	10.52249	11.19644	0.94	0.348	-11.50341   32.54838
_cons	103.8284	40.99789	2.53	0.012	23.17638   184.4804

เมื่อเปรียบเทียบค่า Likelihood-ratio ของสมการที่ 1 และ 2 ได้ค่า p-value เท่ากับ 0.157 หมายความว่าทั้งสมการ 1 และ 2 ไม่มีความแตกต่างกัน

```
. quietly: reg ldlldiffp6 group age age2 gender obesity dm nephrotic i.thyroid
menopause thiazide bb corticosteroid

. estimates store model1

. quietly: reg ldlldiffp6 group age age2 gender obesity dm i.thyroid thiazide bb
corticosteroid

. estimates store model2

. lrtest model1 model2
```

Likelihood-ratio test	LR chi2(2) =	3.69
(Assumption: model2 nested in model1)	Prob > chi2 =	0.1578

ผู้วิจัยมีความเห็นว่าควรนำ Nephrotic Syndrome และภาวะหมดประจำเดือนกลับเข้าไปในสมการ เนื่องจากผลการเปรียบเทียบค่า Likelihood-ratio ของสมการ 1 และ 2 ไม่แตกต่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบผลร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ของทั้ง 2 สมการ

อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (1.63 [-4.86 ถึง 8.11] และ 2.12 [-4.35 ถึง 8.60] ตามลำดับ) และทำให้  
สมการได้รับอิทธิพลจากปัจจัยกวนที่สมบูรณ์ที่สุด

สมการที่ใช้สรุปผลการศึกษาเป็นดังนี้

```
. reg ldlldiffp6 group age age2 gender obesity dm nephrotic i.thyroid menopause
thiazide bb corticosteroid
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	19256.0346	13	1481.23343	F(13, 326)	=	1.93
Residual	250742.055	326	769.147407	Prob > F	=	0.0266
				R-squared	=	0.0713
				Adj R-squared	=	0.0343
Total	269998.089	339	796.45454	Root MSE	=	27.734

ldldiffp6	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>1.625226</b>	3.296771	0.49	0.622	<b>-4.860405</b> <b>8.110857</b>
age	-3.659238	1.291353	-2.83	0.005	-6.199675 -1.118802
age2	.0302764	.0099901	3.03	0.003	.0106231 .0499296
gender	5.681589	3.179415	1.79	0.075	-.5731699 11.93635
obesity	3.082973	3.173186	0.97	0.332	-3.159533 9.32548
dm	-3.082717	3.574705	-0.86	0.389	-10.11512 3.949684
nephrotic	21.23313	27.98997	0.76	0.449	-33.83062 76.29688
thyroid					
1	3.906969	9.18245	0.43	0.671	-14.15737 21.97131
2	-12.14135	10.20976	-1.19	0.235	-32.22667 7.943979
menopause	-28.79728	16.73616	-1.72	0.086	-61.72179 4.127228
thiazide	.6965399	4.404528	0.16	0.874	-7.968345 9.361425
bb	-17.4965	11.58785	-1.51	0.132	-40.29289 5.299898
corticosteroid	9.330624	11.1974	0.83	0.405	-12.69767 31.35891
_cons	100.482	40.95624	2.45	0.015	19.91007 181.0538

#### 4. การวิเคราะห์ผลการศึกษาด้วยสมการถดถอยเกาส์เซียน (Gaussian Regression) ที่ 12 เดือน

##### 4.1 ผลการวิเคราะห์แบบ Univariable Analysis

ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 1.53 ช่วงความเชื่อมั่น  
ร้อยละ 95 เท่ากับ -5.07 ถึง 8.13

```
. reg ldlldiffp12 group
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	365
Model	186.396191	1	186.396191	F(1, 363)	=	0.21
Residual	325135.098	363	895.688976	Prob > F	=	0.6485
				R-squared	=	0.0006
				Adj R-squared	=	-0.0022
Total	325321.494	364	893.740369	Root MSE	=	29.928

ldldiffp12	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>1.53125</b>	3.356652	0.46	0.649	<b>-5.069675</b> <b>8.132175</b>
_cons	-3.311766	2.76685	-1.20	0.232	-8.752834 2.129303

## 4.2 ผลการวิเคราะห์แบบ Multivariable Analysis

ผลการวิเคราะห์แบบปรับอิทธิพลของปัจจัยกวนทั้งหมด ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 1.73 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -5.17 ถึง 8.64

```
. reg ldlldiffp12 group age age2 gender obesity dm ckdall nephrotic i.thyroid menopause
thiazide bb corticosteroid alcohol smoking
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	27798.5247	16	1737.4078	F(16, 323)	=	2.05
Residual	274396.247	323	849.523984	Prob > F	=	0.0105
				R-squared	=	0.0920
				Adj R-squared	=	0.0470
Total	302194.772	339	891.430005	Root MSE	=	29.147

ldldiffp12	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>1.736196</b>	3.508602	0.49	0.621	<b>-5.166401</b> <b>8.638794</b>
age	-2.272097	1.36302	-1.67	0.096	-4.953614    .4094201
age2	.0186719	.0105565	1.77	0.078	-.0020963    .0394401
gender	1.809572	3.38355	0.53	0.593	-4.847006    8.46615
obesity	-.0581945	3.360603	-0.02	0.986	-6.669628    6.553239
dm	-1.885253	3.808878	-0.49	0.621	-9.378593    5.608087
ckdall	3.944893	3.991493	0.99	0.324	-3.907714    11.7975
nephrotic	-44.41513	29.60137	-1.50	0.134	-102.651    13.8207
thyroid					
1	4.389346	9.672542	0.45	0.650	-14.63979    23.41848
2	-21.63536	10.73274	-2.02	0.045	-42.75026    -.5204658
menopause	-13.40687	17.59347	-0.76	0.447	-48.01914    21.2054
thiazide	-3.652327	4.632931	-0.79	0.431	-12.76686    5.462203
bb	-40.17966	12.18319	-3.30	0.001	-64.14809    -16.21124
corticosteroid	1.185896	11.92539	0.10	0.921	-22.27535    24.64714
alcohol	39.76067	21.68555	1.83	0.068	-2.902087    82.42344
smoking	5.298842	11.73618	0.45	0.652	-17.79016    28.38785
_cons	64.12944	43.20396	1.48	0.139	-20.86725    149.1261

การพิจารณานำปัจจัยกวนออกจากสมการ ดังนี้

1. การดื่มสุรา (alcohol) การสูบบุหรี่ (smoking) และโรคไตเรื้อรัง (ckdall) เอาออกสมการเนื่องจากเป็นการเก็บข้อมูลย้อนหลังทำให้ได้ข้อมูลที่มีโอกาสไม่ถูกต้องสูง (การบันทึกในเวชระเบียนไม่สมบูรณ์)

2. Nephrotic Syndrome (nephrotic) และภาวะหมดประจำเดือน (menopause) เอาออกจากสมการเนื่องจากมีผู้ป่วยในกลุ่มอาการนี้น้อยมาก การนำเข้าไปในสมการอาจทำให้ผลการวิเคราะห์ไม่ถูกต้อง

ผลการนำตัวแปรการดื่มสุรา (alcohol) การสูบบุหรี่ (smoking) และโรคไตเรื้อรัง (ckdall) ออกจากสมการ ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 2.60 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.24 ถึง 9.44 (สมการ 1)

```
. reg ldlldiffp12 group age age2 gender obesity dm nephrotic i.thyroid menopause
thiazide bb corticosteroid
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	23534.1535	13	1810.3195	F(13, 326)	=	2.12
Residual	278660.618	326	854.787172	Prob > F	=	0.0130
Total	302194.772	339	891.430005	R-squared	=	0.0779
				Adj R-squared	=	0.0411
				Root MSE	=	29.237

ldldiffp12	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>2.601052</b>	3.475466	0.75	0.455	<b>-4.23612 9.438223</b>
age	-2.420927	1.361348	-1.78	0.076	-5.099063 .2572088
age2	.0197307	.0105316	1.87	0.062	-.0009878 .0404493
gender	2.707713	3.351748	0.81	0.420	-3.886072 9.301499
obesity	-.9626592	3.345182	-0.29	0.774	-7.543528 5.618209
dm	-.7309284	3.768464	-0.19	0.846	-8.144505 6.682649
nephrotic	-42.28948	29.5071	-1.43	0.153	-100.3378 15.75889
thyroid					
1	3.510965	9.680166	0.36	0.717	-15.53251 22.55444
2	-21.68511	10.76316	-2.01	0.045	-42.85911 -.5110984
menopause	-13.29877	17.64331	-0.75	0.452	-48.00788 21.41034
thiazide	-3.639961	4.643266	-0.78	0.434	-12.77451 5.494586
bb	-40.43668	12.21594	-3.31	0.001	-64.4687 -16.40465
corticosteroid	2.255034	11.80434	0.19	0.849	-20.96725 25.47732
_cons	68.94357	43.17619	1.60	0.111	-15.99555 153.8827

ผลการนำตัวแปร Nephrotic Syndrome (nephrotic) และภาวะหมดประจำเดือน (menopause) ออกจากสมการเพิ่มเติม ร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL เท่ากับ 2.68 ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 เท่ากับ -4.14 ถึง 9.50 (สมการ 2)

```
. reg ldlldiffp12 group age age2 gender obesity dm i.thyroid thiazide bb
corticosteroid
```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	21309.1721	11	1937.19746	F(11, 328)	=	2.26
Residual	280885.599	328	856.358535	Prob > F	=	0.0115
Total	302194.772	339	891.430005	R-squared	=	0.0705
				Adj R-squared	=	0.0393
				Root MSE	=	29.264

ldldiffp12	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>2.681237</b>	3.467449	0.77	0.440	<b>-4.14007 9.502481</b>
age	-2.530647	1.359167	-1.86	0.064	-5.204431 .1431364
age2	.0206611	.0105146	1.96	0.050	-.0000234 .0413455
gender	3.29366	3.328051	0.99	0.323	-3.253358 9.840678
obesity	-.5448463	3.33818	-0.16	0.870	-7.111789 6.022097
dm	-.7462935	3.760736	-0.20	0.843	-8.144498 6.651912

thyroid							
1		4.203664	9.67348	0.43	0.664	-14.82623	23.23355
2		-21.46823	10.77191	-1.99	0.047	-42.65898	-2.774761
thiazide							
bb		-3.499447	4.64584	-0.75	0.452	-12.63885	5.639956
corticosteroid							
_cons		-42.43873	11.95389	-3.55	0.000	-65.9547	-18.92276
		3.111754	11.78617	0.26	0.792	-20.07427	26.29778
		71.14098	43.1573	1.65	0.100	-13.75904	156.041

เมื่อเปรียบเทียบค่า Likelihood-ratio ของสมการที่ 1 และ 2 ได้ค่า p-value เท่ากับ

0.259 หมายความว่าทั้งสมการ 1 และ 2 ไม่มีความแตกต่างกัน

```

. quietly: reg ldlldiffp12 group age age2 gender obesity dm nephrotic i.thyroid
menopause thiazide bb corticosteroid

. estimates store model3

. quietly: reg ldlldiffp12 group age age2 gender obesity dm i.thyroid thiazide bb
corticosteroid

. estimates store model4

. lrtest model3 model4

Likelihood-ratio test                                LR chi2(2) =      2.70
(Assumption: model4 nested in model3)              Prob > chi2 =    0.2587

```

ผู้วิจัยมีความเห็นว่าควรนำ Nephrotic Syndrome และภาวะหมดประจำเดือนกลับเข้าไปในสมการ เนื่องจากผลการเปรียบเทียบค่า Likelihood-ratio ของสมการ 1 และ 2 ไม่แตกต่างกัน และเมื่อเปรียบเทียบผลร้อยละของการลดลงของระดับไขมันในเลือดชนิด LDL ของทั้ง 2 สมการ อยู่ในเกณฑ์ที่ยอมรับได้ (2.60 [-4.23 ถึง 9.44] และ 2.68 [-4.14 ถึง 9.50] ตามลำดับ) และทำให้สมการได้ปรับอิทธิพลจากปัจจัยกวนที่สมบูรณ์ที่สุด

สมการที่ใช้สรุปผลการศึกษาเป็นดังนี้

```

. reg ldlldiffp12 group age age2 gender obesity dm nephrotic i.thyroid menopause
thiazide bb corticosteroid

```

Source	SS	df	MS	Number of obs	=	340
Model	23534.1535	13	1810.3195	F(13, 326)	=	2.12
Residual	278660.618	326	854.787172	Prob > F	=	0.0130
Total	302194.772	339	891.430005	R-squared	=	0.0779
				Adj R-squared	=	0.0411
				Root MSE	=	29.237

ldldiffp12	Coef.	Std. Err.	T	P> t	[95% Conf. Interval]
group	<b>2.601052</b>	3.475466	0.75	0.455	<b>-4.23612</b> <b>9.438223</b>
age	-2.420927	1.361348	-1.78	0.076	-5.099063    .2572088
age2	.0197307	.0105316	1.87	0.062	-.0009878    .0404493
gender	2.707713	3.351748	0.81	0.420	-3.886072    9.301499
obesity	-.9626592	3.345182	-0.29	0.774	-7.543528    5.618209
dm	-.7309284	3.768464	-0.19	0.846	-8.144505    6.682649
nephrotic	-42.28948	29.5071	-1.43	0.153	-100.3378    15.75889

thyroid							
1		3.510965	9.680166	0.36	0.717	-15.53251	22.55444
2		-21.68511	10.76316	-2.01	0.045	-42.85911	-.5110984
menopause		-13.29877	17.64331	-0.75	0.452	-48.00788	21.41034
thiazide		-3.639961	4.643266	-0.78	0.434	-12.77451	5.494586
bb		-40.43668	12.21594	-3.31	0.001	-64.4687	-16.40465
corticosteroid		2.255034	11.80434	0.19	0.849	-20.96725	25.47732
_cons		68.94357	43.17619	1.60	0.111	-15.99555	153.8827
-----							



## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ	อจริรัฐ จันทร์พานิชเจริญ
วันเดือนปีเกิด	17 ธันวาคม 2529
วุฒิการศึกษา	ปีการศึกษา 2554: เกษศาสตรบัณฑิต มหาวิทยาลัยมหาสารคาม
ตำแหน่ง	เภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตำรวจ

### ผลงานทางวิชาการ

1. Kongtanajaruanun N, Teerapong S, **Janpanichjaroen A**. Female genital injury resulting from consensual and non-consensual vaginal intercourse at police general hospital. Journal of the Medical Association of Thailand. 2018 Jan;101(1):7-12.
2. Mitsuntisuk P, Nathisuwan S, **Junpanichjaroen A**, Wongcharoen W, Phrommintikul A, Wattanaruengchai P, Rattanavipanon W, Chulavatnatol S, Chaiyakunapruk N, Likittanasombat K, Lip GYH. Real-World Comparative Effectiveness and Safety of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants vs. Warfarin in a Developing Country. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2021 May;109(5):1282-1292.

ประสบการณ์ทำงาน	2554 ถึงปัจจุบัน : เภสัชกร กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลตำรวจ
	2555 ถึงปัจจุบัน : เลขานุการคณะอนุกรรมการพิจารณาจริยธรรมวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลตำรวจ