

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณประสิทธิผลของยากลุ่มสตาตินที่มีจำหน่ายในประเทศไทยในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน

ยุพิน ตามธีรนนท์*,†

อุษา ฉายเกล็ดแก้ว*,†

ปัทมสี ขอนพุดชา‡

ยศ ธีระวัฒน์นนท์*

บทคัดย่อ

การศึกษานี้เป็นการประเมินประสิทธิผลทางเวชกรรมของยากลุ่มสตาติน ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน โดยการทบทวนวรรณกรรม. ยาที่นำมาศึกษาได้แก่ยาที่มีจำหน่ายในประเทศไทย คือ atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin และ simvastatin.

วิธีการศึกษาเป็นการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline. การศึกษาวิจัยที่ผ่านเกณฑ์คัดเข้าต้องเป็นการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุมซึ่งทำการเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือยาอื่นในกลุ่มสตาติน ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน. การวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาแสดงเป็นค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratio) จากการวิเคราะห์เชิงปริมาณโดยใช้โปรแกรม WinBUGS ด้วยหลักการรักษาระคน (mixed treatment) หรือการเปรียบเทียบทางอ้อม.

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ พบงานวิจัยทั้งหมด ๒๕ เรื่อง ซึ่งได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยากลุ่มสตาตินกับยาหลอก ๒๖ เรื่อง, เปรียบเทียบกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม และการไม่ให้การรักษาย่างละ ๑ เรื่อง. นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบ atorvastatin กับ pravastatin ๑ เรื่อง. สำหรับโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันพบว่า simvastatin, atorvastatin และ pravastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๔๒, ๔๑ และ ๒๖ ตามลำดับ.

สำหรับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน พบว่า simvastatin, atorvastatin และ pravastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๒๖, ๑๕ และร้อยละ ๑๔ โดยยา rosuvastatin. ไม่พบการศึกษาที่มีการวัดเหตุการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันหรือจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน. ส่วนยา fluvastatin นั้น ค่าเหตุการณ์ของยาที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกรณีที่มีการวัดเหตุการณ์ดังกล่าว. ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า simvastatin, atorvastatin และ pravastatin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ.

คำสำคัญ: สตาติน, โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน, โรคหลอดเลือดสมองอุดตัน, การวิเคราะห์เชิงปริมาณ

*โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

†ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

‡โครงการศึกษาทางเลือกเชิงนโยบายต่อภาวะโรค กระทรวงสาธารณสุข

**Abstract A Systematic Review and Meta-analysis of the Efficacy of Statins Available in Thailand in Reducing Acute Coronary Syndrome and Stroke Events**

Yupin Tamteeranon*, **, Usa Chaikledkaew*, **, Panarasri Khonputsa***, Yot Teerawattananon*

*Technology Assessment and Health Policy Program, **Department of Pharmaceuticals, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, ***Alternative Education on Health Policy, Ministry of Public Health

Objectives: This study was a literature review assessing the clinical efficacy of statins available in Thailand (i.e., atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin and simvastatin) for use in reducing acute coronary syndrome (ACS) and stroke events.

Methods: A systematic review and a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) of statins were studied. The clinical trials on an electronic Medline database were searched. Efficacy studies of statin monotherapy were compared with placebo or other statins on the occurrence of fatal and non-fatal ACS and stroke. Odds ratios (OR) and 95 percent confidence interval (CI) were used to determine the summary efficacy of statins. Indirect comparison of the random effect meta-analysis, using the Bayesian approach and WinBUGS14 software program, were applied.

Result: Twenty-nine RCTs in 26 studies enabled comparing statins with a placebo; one study compared statins with no treatment, another compared statins with usual care, and yet another compared atorvastatin with pravastatin. For ACS events, the relative risk reduction (RRR) of simvastatin was 42 percent (OR=0.58, 95%CI=0.51-0.65), the RRR of atorvastatin was 41 percent (OR=0.59, 95%CI=0.51-0.70) and the RRR of pravastatin was 26 percent (OR=0.74, 95%CI=0.66-0.83). For stroke events, the RRR of simvastatin was 26 percent (OR=0.74, 95%CI=0.66-0.83), the RRR of atorvastatin was 19 percent (OR=0.81, 95%CI=0.72-0.93) and the RRR of pravastatin was 14 percent (OR=0.86, 95%CI=0.75-0.97). However, fluvastatin did not significantly reduce ACS (OR=0.37, 95%CI=0.11-1.05) and stroke events (OR=0.85, 95%CI=0.46-1.55). No efficacy study of rosuvastatin on decreasing ACS and stroke events is yet available.

Conclusion: The available evidence indicate that simvastatin, atorvastatin and pravastatin significantly reduced ACS and stroke events.

Key words: statin, ACS, stroke, meta-analysis

ภูมิหลังและเหตุผล

โรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นโรคที่พบบ่อยในประเทศที่เป็นอุตสาหกรรมและกำลังพัฒนา. ข้อมูลขององค์การอนามัยโลก แสดงว่าโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุการตายของประชากรทั่วโลกปีละประมาณ ๑๗ ล้านคน, คาดว่าในปี พ.ศ. ๒๕๖๓ ทั่วโลกจะมีผู้เสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดราว ๒๕ ล้านคนโดยอยู่ในกลุ่มประเทศที่กำลังพัฒนาประมาณ ๑๙ ล้านคนหรือร้อยละ ๗๖^(๑). สำหรับในประเทศไทยโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นหนึ่งในสามอันดับแรกของสาเหตุการตายมานานกว่า ๒ ทศวรรษ^(๒) และจากข้อมูลของกระทรวงสาธารณสุขพบว่า ใน พ.ศ. ๒๕๔๖ มีผู้ป่วยจำนวน ๙๙๑,๔๑๓ ราย ซึ่งเพิ่มขึ้นจาก พ.ศ. ๒๕๔๕ กว่า ๑๓๖,๐๐๐ ราย หรือเพิ่มขึ้นประมาณร้อยละ ๑๖ และมีผู้เสียชีวิตจากโรคดังกล่าว ๔๐,๐๙๒ ราย ซึ่งโรคหัวใจและหลอดเลือดเกี่ยวข้อง

กับการปรับเปลี่ยนวิถีการดำเนินชีวิตในสังคมเป็นแบบตะวันตกมากขึ้น กล่าวคือบริโภคเนื้อสัตว์ แป้งและไขมันมากขึ้น, บริโภคผักและผลไม้ลดลง, สูบบุหรี่, มีแรงดันเลือดสูง, เลือดมีไขมันมาก, ออกกำลังกายลดลง และมีความเครียดเพิ่มขึ้น. จากรายงานผลการสำรวจพฤติกรรมการดูแลสุขภาพคนไทยอายุ ๖ ปีขึ้นไป โดยสำนักงานสถิติแห่งชาติ ใน พ.ศ. ๒๕๔๘ พบว่าคนไทยใช้วิถีชีวิตที่เสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากขึ้น โดยร้อยละ ๘๖ กินอาหารที่มีไขมันสูง ร้อยละ ๑๕ กินอาหารประเภทจานด่วน และร้อยละ ๗๒ ดื่มน้ำอัดลมและน้ำหวานรสชาติต่างๆ^(๓) และจากรายงานการสำรวจสุขภาพของประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ ๓ พบว่าเพศชายร้อยละ ๘๐ และเพศหญิงร้อยละ ๗๕ กินผักผลไม้ไม่เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย ซึ่งเสี่ยงต่อการทำลายหลอดเลือด. นอกจากนี้เพศชายร้อยละ ๒๐ และเพศ

หญิงร้อยละ ๒๔ ออกกำลังกายไม่เพียงพอ และยังพบว่าเพศชายร้อยละ ๑๗ และเพศหญิงร้อยละ ๒ ดื่มเหล้า และเพศชายร้อยละ ๔๖ เพศหญิงร้อยละ ๒ สูบบุหรี่เป็นประจำ^(๔) ซึ่งพฤติกรรมเหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยเสี่ยงก่อให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด.

โรคหัวใจและหลอดเลือดครอบคลุมถึงโรคที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อหัวใจและระบบหลอดเลือดที่นำเลือดไปเลี้ยงหัวใจสมองและอวัยวะอื่นๆ ของร่างกาย. ปัญหาที่สำคัญของโรคหัวใจและหลอดเลือด คือ โรคหัวใจขาดเลือด และโรคหลอดเลือดสมอง. อย่างไรก็ตาม ปัญหาที่สำคัญของโรคหัวใจขาดเลือดได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน^(๕). จากการศึกษาภาวะโรคและปัจจัยเสี่ยงในประเทศไทยใน พ.ศ. ๒๕๕๒ พบว่าโรคหัวใจขาดเลือดเป็นสาเหตุสำคัญของการสูญเสียปีสุขภาวะ (Disability-adjusted life year, DALYs) ลำดับที่ ๖ ในเพศชายและลำดับที่ ๙ ในเพศหญิง. โรคหลอดเลือดสมองอุดตันเป็นสาเหตุสำคัญลำดับที่ ๓ ในเพศชายและลำดับที่ ๒ ในเพศหญิงที่ทำให้สูญเสียปีสุขภาวะของประชากรไทย^(๖).

จากรายงานการศึกษาวิเคราะห์เชิงปริมาณของการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม ซึ่งจะทำให้การให้ยากกลุ่มสตาตินเปรียบเทียบกับ ยาหลอก โดย National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ในประเทศอังกฤษพบว่า การให้ยากกลุ่มสตาตินสามารถลดอัตราการตายได้ร้อยละ ๑๗ (RR=๐.๘๓, ๙๕%CI=๐.๗๐-๐.๙๘) ในการป้องกันปฐมภูมิ และร้อยละ ๒๑ ในการป้องกันทุติยภูมิ (RR=๐.๗๙, ๙๕%CI=๐.๗๐-๐.๙๐)^(๗).

สำหรับราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทยได้แนะนำในการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิ ยากลุ่มสตาตินเป็นยาที่ออกฤทธิ์ดีที่สุดสำหรับการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิในผู้ที่มีระดับคอเลสเตอรอลในเลือดสูง แต่มีผลน้อยต่อผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์สูง. สำหรับผู้ที่มีทั้งระดับคอเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงร่วมกัน ยากลุ่ม fibrates และกรดนิโคตินิคจะให้ผลดีกว่า^(๘). ในปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยทางด้านประสิทธิผลทางเวชกรรมของยาแต่ละรายการในกลุ่มสตาติน. อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาเหล่านั้นยังมีความ

ขัดแย้งกัน นอกจากนี้การศึกษาระยะที่เชิงปริมาณของการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุมในการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตันยังมีค่อนข้างน้อย. ดังนั้นจึงมีความจำเป็นต้องวิเคราะห์เชิงปริมาณของการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุมของยากกลุ่มสตาติน ซึ่งผลที่ได้จากการศึกษาสามารถใช้เป็นข้อมูลสำคัญในการเลือกใช้ในกลุ่มสตาติน สำหรับการป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน. การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์เชิงปริมาณประสิทธิผลทางเวชกรรมของยากกลุ่มสตาตินที่มีจำหน่ายในประเทศไทย ได้แก่ ยา atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin และ simvastatin ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน.

ระเบียบวิธีศึกษา

การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณ. การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบช่วยลดอคติในการคัดเลือกงานวิจัยและช่วยเพิ่มความน่าเชื่อถือของผลการศึกษาที่ได้ โดยในการศึกษานี้การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบได้จากการสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบจากฐานข้อมูล Medline และคำแนะนำจากผู้เชี่ยวชาญโดยได้ใช้คำสำคัญในการสืบค้น คือ ชื่อยา ("Atorvastatin" OR "Fluvastatin" OR "Pravastatin" OR "Rosuvastatin" OR "Simvastatin") AND ("efficacy" OR "effectiveness" OR "RR" OR "relative risk" OR "meta analysis").

เกณฑ์คัดเข้า

๑. ต้องเป็นการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของยากกลุ่มสตาติน ได้แก่ atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin และ simvastatin.
๒. ต้องเป็นการศึกษาวิจัยที่เป็นการศึกษาทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม การวิเคราะห์เชิงปริมาณของการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม หรือ วรรณกรรมที่ทบทวนงานวิจัย



ที่เป็นการศึกษาที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม ซึ่งจะทำการเปรียบเทียบกับยาหลอก หรือเปรียบเทียบกับยาอื่นในกลุ่มสตาติน ในการป้องกันปฐมภูมิ การป้องกันทุติยภูมิ และการป้องกันปฐมภูมิและทุติยภูมิ.

๓. ต้องเป็นการศึกษาวิจัยที่วัดเหตุการณ์ของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (จะรวมอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่และโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน) และโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน.

๔. ต้องเป็นการศึกษาวิจัยที่ให้ยาในกลุ่มสตาตินเพียงอย่างเดียว.

๕. ต้องเป็นการศึกษาวิจัยในประชากรอายุมากกว่า ๑๘ ปี.

เกณฑ์คัดออก

๑. งานวิจัยที่ไม่มีรายงานฉบับเต็มที่เป็นภาษาไทยหรือภาษาอังกฤษ.

๒. งานวิจัยที่ศึกษาการให้ยาสตาตินร่วมกับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มอื่นหรือร่วมกับการใช้ยากกลุ่มอื่นในการป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด.

๓. งานวิจัยที่วัดเหตุการณ์ของยาเป็นร้อยละของการลดระดับคอเลสเตอรอลชนิดความแน่นต่ำ (LDL-Cholesterol) หรือค่าไขมันในเลือดตัวอื่นๆ และจำนวนผู้ป่วยที่บรรลุเป้าหมายของการรักษา.

การวิเคราะห์ประสิทธิผลของยาเป็นค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ (odds ratio) ซึ่งได้จากการวิเคราะห์เชิงอภิมาน จะวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม WinBUGS ด้วยหลักการรักษาระคน (mixed treatment) หรือการเปรียบเทียบทางอ้อม ซึ่งจะสามารถทำการล้างเคราะห์เหตุการณ์ของยาทั้งในกรณีที่มีการเปรียบเทียบกับ ยาหลอกและเปรียบเทียบกับยารายการอื่นๆ ในกลุ่มสตาติน.

ผลการศึกษา

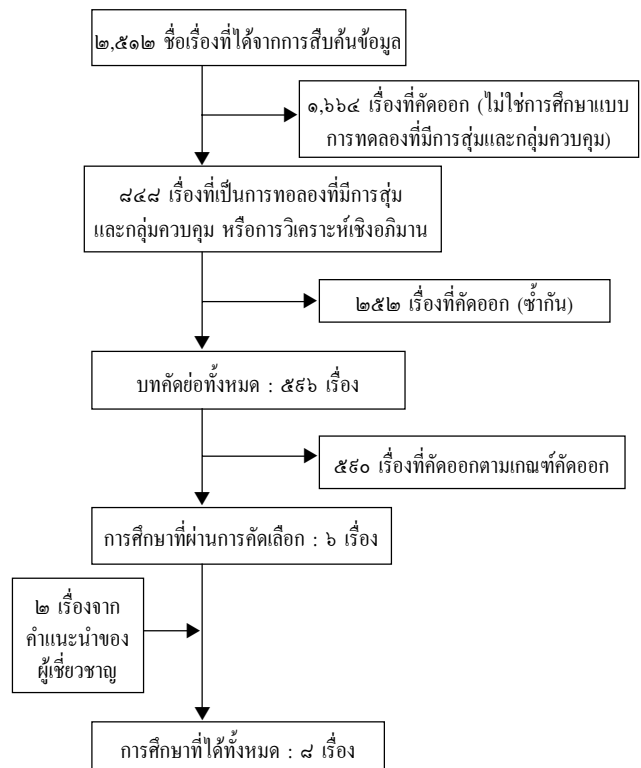
การสืบค้นวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ โดยใช้ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์เมดไลน์พบวรรณกรรม ๒,๕๑๒ เรื่อง. เมื่อคัดการศึกษาที่ไม่ใช่การทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุมออก

๑,๖๖๔ เรื่อง เหลือ ๘๔๘ เรื่อง. เมื่อคัดการศึกษาที่ซ้ำกันออก ๒๕๒ เรื่อง เหลือ ๕๙๖ เรื่อง. จากนั้นพิจารณาคัดเลือกตามเกณฑ์คัดเข้าและเกณฑ์คัดออกแล้วเหลือ ๖ เรื่อง ซึ่งเป็นการศึกษาแบบการวิเคราะห์เชิงอภิมานจำนวน ๔ เรื่อง และการศึกษาแบบการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุมจำนวน ๒ เรื่อง และได้อีก ๒ การศึกษาจากคำแนะนำของผู้เชี่ยวชาญรวมทั้งหมดเป็น ๘ เรื่อง^(๙-๑๖) ตามแผนภาพที่ ๑. โดยการศึกษาทั้ง ๘ เรื่องได้ผ่านการประเมินโดยใช้เกณฑ์จาก Jadad score ซึ่งได้ผลการประเมินดังนี้

การศึกษาที่ผ่านการประเมินและมีคะแนนเท่ากับ ๔ มีจำนวน ๓ การศึกษา

การศึกษาที่ผ่านการประเมินและมีคะแนนเท่ากับ ๓ มีจำนวน ๔ การศึกษา

การศึกษาที่ผ่านการประเมินและมีคะแนนเท่ากับ ๒ มีจำนวน ๑ การศึกษา



แผนภาพที่ ๑ การคัดกรองวรรณกรรมด้านคลินิก

ลักษณะของการศึกษาแบบการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม (ที่ได้มาจากงานวิจัยที่มีการศึกษาโดยการวิเคราะห์เชิงอภิมานและงานวิจัยที่มีการศึกษาแบบการทดลองที่มีการสุ่มและกลุ่มควบคุม) ที่มีการวัดเหตุการณ์ของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน (จะรวมอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่และโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลัน) และโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน พบว่าในงานวิจัยได้ทำการศึกษาเปรียบเทียบยากกลุ่มสตาติน กับยาหลอก ๒๖ เรื่อง เปรียบเทียบยากกลุ่มสตาตินกับการปรับเปลี่ยนพฤติกรรม (เช่น การกินอาหารที่มีไขมันต่ำ การลดน้ำหนัก การออกกำลังกาย และถ้าจำเป็นก็อาจจะมีการให้ยาลดไขมันร่วมด้วย) และการไม่ให้การรักษาย่างละ ๑ เรื่อง. นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเปรียบเทียบยา atorvastatin กับ pravastatin ๑ เรื่อง. โดยการศึกษาที่ได้จะเป็นการป้องกันปฐมภูมิ ๕ เรื่อง, การป้องกันทุติยภูมิ ๑๙ เรื่อง, เป็นทั้งการป้องกันปฐมภูมิและการป้องกันทุติยภูมิ ๕ เรื่อง. เป็นที่น่าสังเกตว่ายา rosuvastatin ไม่พบการศึกษาที่มีการวัดผลของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันหรือโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน.

การศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าการศึกษาย่างนี้ในประเทศสหรัฐอเมริกา แคนาดา และยุโรป (อังกฤษ เยอรมนี เนเธอร์แลนด์ ฝรั่งเศส และออสเตรเลีย), ไม่พบการศึกษาที่ทำในประเทศไทยหรือในเอเชีย. การศึกษาส่วนใหญ่ใช้เวลาในการศึกษาประมาณ ๓ ปี โดยการศึกษาที่ใช้ระยะเวลาน้อยสุดคือ ๑๖ สัปดาห์^(๑๓) และการศึกษาที่ใช้ระยะเวลามากที่สุดคือ ๖ ปี^(๑).

ประชากรตัวอย่างในการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ส่วนใหญ่มีทั้งเพศชายและหญิง มีเพียง ๔ การศึกษาที่ศึกษาเฉพาะเพศชาย^(๑,๑๐,๑๒,๑๓). อายุเฉลี่ยของประชากรที่ศึกษาจะมากกว่า ๔๙ ปี และได้ทำการศึกษาทั้งในประชากรที่มีประวัติของการเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดหัวใจตีบ โรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย และในประชากรกลุ่มเสี่ยงแต่ยังไม่เป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด โดยประชากรในกลุ่มเสี่ยงเช่น ผู้ที่เป็นโรคความดันโลหิตสูง, โรคเบาหวาน และผู้ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ ดังราย

ละเอียดตามตารางที่ ๑.

นอกจากนี้ขนาดของยาที่ใช้ในการศึกษาจะมีรายละเอียดคือ

- ยา atorvastatin ส่วนใหญ่จะใช้วันละ ๑๐ มก. มี ๓ การศึกษาที่มีการใช้ขนาด ๘๐ มก. ร่วมด้วย และมี ๒ การศึกษาที่ใช้ยาวันละ ๘๐ มก.
- ยา fluvastatin ส่วนใหญ่จะใช้ วันละ ๘๐ มก.
- ยา pravastatin ส่วนใหญ่จะใช้ วันละ ๔๐ มก. มีเพียง ๑ การศึกษาที่ใช้วันละ ๒๐ มก.
- ยา simvastatin ส่วนใหญ่จะใช้วันละ ๒๐-๔๐ มก. มีเพียง ๒ การศึกษาที่ใช้วันละ ๔๐ มก.

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมานด้วยหลักการรักษาระคนหรือการเปรียบเทียบทางอ้อม จะได้ผลของยากกลุ่มสตาตินในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน ดังนี้ simvastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๔๒ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๕๘ (๐.๕๑-๐.๖๕), atorvastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๔๑ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๕๙ (๐.๕๑-๐.๗๐) และ pravastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๒๖ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๗๔ (๐.๖๖-๐.๘๓).

สำหรับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน พบว่า simvastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๒๖ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๗๔ (๐.๖๖- ๐.๘๓), atorvastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๑๙ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๘๑ (๐.๗๒-๐.๙๓) และ pravastatin ลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๑๔ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๘๖ (๐.๗๕-๐.๙๗) ดังรายละเอียดตามตารางที่ ๒. โดยยา rosuvastatin ไม่พบการศึกษาที่มีการวัดเหตุการณ์ของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันหรือจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน. ส่วนยา fluvastatin นั้น ค่าเหตุการณ์ของยาที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกรณีที่มีการวัดเหตุการณ์ของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตันโดยมีค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๓๗ (๐.๑๑-๑.๐๕) และ ๐.๘๕ (๐.๔๖-๑.๕๕) ตามลำดับ.



ตารางที่ ๑ ลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

การศึกษา	ประเทศ	ลักษณะผู้ป่วย	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศ	ระยะเวลาการศึกษา (ปี)	ชนิดของยา	ตัวเปรียบเทียบ
Atorvastatin							
ASCOT-LLA	อังกฤษ	ผู้ป่วยความดันโลหิตสูง ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจขาดเลือด	๖๓.๒	ชาย/หญิง	๓.๓ (มัธยฐาน)	Atorvastatin ๑๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
CARDS	อังกฤษ	ผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ ๒ ที่ไม่มีประวัติเป็นโรคหัวใจและหลอดเลือด	๖๑.๗	ชาย/หญิง	๔๐ (มัธยฐาน)	Atorvastatin ๑๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
GREACE	กรีซ	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๕๕	ชาย/หญิง	๓	Atorvastatin ๑๐-๘๐ มก. ต่อวัน	การปรับเปลี่ยนพฤติกรรม
MIRACL	๑๕ ประเทศ	ผู้ป่วยอาการเจ็บหน้าอกไม่คงที่	๖๕	ชาย/หญิง	๑๖ สัปดาห์	Atorvastatin ๘๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
Mohler ๒๐๐๓	แคนาดา อเมริกา	ผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด	๖๘	ชาย/หญิง	๑	Atorvastatin ๑๐ หรือ ๘๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
Wanner ๒๐๐๕	เยอรมนี	ผู้ป่วยเบาหวาน ที่ได้รับการล้างไตอย่างน้อย ๒ ปี	๖๕.๗	ชาย/หญิง	๓.๕	Atorvastatin ๑๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
DALI	อังกฤษ	ผู้ป่วยเบาหวาน ชนิดที่ ๒	๕๕.๔	ชาย/หญิง	๐.๕๘	Atorvastatin ๑๐ หรือ ๘๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
SPARCL	แอฟริกา ออสเตรเลีย อเมริกา	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง	๖๓	ชาย/หญิง มก. ต่อวัน	๔.๕	Atorvastatin ๘๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
Fluvastatin							
LiSA	เยอรมนี	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๖๐	ชาย/หญิง	๑	Fluvastatin ๔๐- ๘๐ มก.ต่อวัน	ยาหลอก
FLORIDA	เนเธอร์แลนด์	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๖๐	ชาย/หญิง	๑	Fluvastatin ๘๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
LIPS	เบลเยียม ฝรั่งเศส เยอรมนี อิตาลี อังกฤษ เนเธอร์แลนด์ สเปน สวิตเซอร์แลนด์ แคนาดา บราซิล	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๖๐	ชาย/หญิง	๓.๕ (มัธยฐาน)	Fluvastatin ๘๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
Pravastatin							
CAIUS	อิตาลี	ผู้ป่วยที่มีระดับไขมันในเลือดสูง ปานกลางและได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะเสื่อมสภาพหรือแข็งตัวของหลอดเลือดหัวใจ	๕๕	ชาย/หญิง	๓	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
CARE	แคนาดา อเมริกา	ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย	๕๕	ชาย/หญิง	๕ (มัธยฐาน)	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก

ตารางที่ ๑(ต่อ) ลักษณะของงานวิจัยที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม

การศึกษา	ประเทศ	ลักษณะผู้ป่วย	อายุเฉลี่ย (ปี)	เพศ	ระยะเวลาการศึกษา (ปี)	ชนิดของยา	ตัวเปรียบเทียบ
PMSG	เบลเยียม ออสเตรเลีย เยอรมนี เนเธอร์แลนด์ ฟินแลนด์ อิสราเอล อังกฤษ สวีเดน	ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงและมีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด มากกว่า ๒ ข้อ	๕๕	ชาย/หญิง	๐.๕	Pravastatin ๒๐- ๔๐ มก.ต่อวัน	ยาหลอก
LIPID	ออสเตรเลีย นิวซีแลนด์	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๖๒ (มัธยฐาน)	ชาย/หญิง	๖.๑	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
PLAC I	อเมริกา	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๕๗	ชาย/หญิง	๓	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
WOSCOPS	สกอตแลนด์	ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง	๕๕	ชาย	๔.๕	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
PROSPER	สกอตแลนด์ ไอร์แลนด์ เนเธอร์แลนด์	ผู้ป่วยสูงอายุที่มีความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด	๗๕	ชาย/หญิง	๓.๒	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
KAPS	ฟินแลนด์	ผู้ป่วยที่มีภาวะไขมันในเลือดสูง	๕๗	ชาย	๓	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
PLAC II	อเมริกา	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๖๒	ชาย/หญิง	๓	Pravastatin ๑๐- ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
REGRESS	เนเธอร์แลนด์	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๕๖	ชาย	๒	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
GISSI	อิตาลี	ผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย	๖๐	ชาย/หญิง	๒	Pravastatin ๒๐ มก. ต่อวัน	การไม่ให้การรักษายา
PREDICT	ฝรั่งเศส	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๕๘	ชาย/หญิง	๐.๕	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
Simvastatin							
๔S	สแกนดิเนเวีย	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๕๘	ชาย/หญิง	๕.๔	Simvastatin ๒๐- ๔๐ มก.ต่อวัน	ยาหลอก
HPS	อังกฤษ	ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจขาดเลือด	ไม่ระบุ	ชาย/หญิง	๕	Simvastatin ๔๐ มก. ต่อวัน	ยาหลอก
SCAT	แคนาดา	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๖๑	ชาย/หญิง	๔	Simvastatin ๒๐- ๔๐ มก.ต่อวัน	ยาหลอก
CIS	เยอรมนี	ผู้ป่วยโรคหัวใจโคโรนารี	๔๕	ชาย	๒.๓	Simvastatin ๒๐- ๔๐ มก.ต่อวัน	ยาหลอก
MAAS	ยุโรป	ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ	๕๕	ชาย/หญิง	๔	Simvastatin ๔๐ มก.ต่อวัน	ยาหลอก
Christopher P. Cannon,	๘ ประเทศ	ผู้ป่วยที่เคยเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลเนื่องจากโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน	๕๘	ชาย/หญิง	๒	Atorvastatin ๘๐ มก. ต่อวัน	Pravastatin ๔๐ มก. ต่อวัน



ตารางที่ ๒ ผลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมและการวิเคราะห์เชิงปริมาณของยาในกลุ่มสตาติน ๕ รายการ

ผลลัพธ์ของยา	รายการยา	อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์	ค่าความเชื่อมั่นที่ ๙๕%
การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน	Atorvastatin	๐.๕๕	๐.๕๑-๐.๓๐
	Fluvastatin	๐.๓๗	๐.๑๑-๑.๐๕
	Pravastatin	๐.๗๔	๐.๖๖-๐.๘๓
	Simvastatin	๐.๕๘	๐.๕๑-๐.๖๕
	Rosuvastatin		ไม่พบข้อมูล
การเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน	Atorvastatin	๐.๘๑	๐.๗๒-๐.๙๓
	Fluvastatin	๐.๘๕	๐.๔๖-๑.๕๕
	Pravastatin	๐.๘๖	๐.๗๕-๐.๙๗
	Simvastatin	๐.๗๔	๐.๖๖-๐.๘๓
	Rosuvastatin		ไม่พบข้อมูล

ตารางที่ ๓ ค่าผลลัพธ์ของยาจากงานวิจัยของ Ward และคณะ

ผลลัพธ์ของยา	รายการยา	อัตราเสี่ยงสัมพัทธ์	ค่าความเชื่อมั่นที่ ๙๕%
การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลัน	Atorvastatin	๐.๕๕	๐.๔๗-๐.๗๔
	Fluvastatin	๐.๖๗	๐.๔๓-๑.๑๕
	Pravastatin	๐.๗๕	๐.๖๘-๑.๘๒
	Simvastatin	๐.๕๕	๐.๕๔-๐.๖๕
	Rosuvastatin		ไม่พบข้อมูล

ที่มา : Ward et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technology Assessment*. ๒๐๐๗;๑๑:๑๗-๖๔

วิจารณ์

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณเป็นวิธีการศึกษาที่มีความน่าเชื่อถือมากที่สุดสำหรับการประเมินประสิทธิผลทางเวชกรรมของยา^(๑๗). จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบในการศึกษานี้ พบว่ามี ๑ การศึกษาที่เปรียบเทียบยา atorvastatin และ pravastatin ซึ่งในการวิเคราะห์เชิงปริมาณได้ใช้หลักการ Indirect comparison meta-analysis โดยหลักการเปรียบเทียบทางอ้อม หรือ Mixed treatment meta-analysis เป็นหลักการมาตรฐานในการวิเคราะห์เชิงปริมาณในกรณีที่มีการเปรียบเทียบยาหลอกและกับยารายการอื่นๆ ในกลุ่มเดียวกัน. นอกจากนี้

การวิเคราะห์เชิงปริมาณในการศึกษานี้จะวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม WinBUG และใช้วิธี Bayesian ซึ่งวิธีนี้จะให้ผลที่น่าเชื่อถือ^(๑๗, ๑๘).

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงปริมาณในการศึกษานี้พบว่า simvastatin, atorvastatin และ pravastatin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย simvastatin และ atorvastatin ลดการเกิดโรคได้ใกล้เคียงกัน. ส่วนยา fluvastatin นั้น ค่าเหตุการณ์ของยาที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติสำหรับยา rosuvastatin ไม่พบการศึกษาที่มีการวัด

เหตุการณ์ดังกล่าว.

ผลของการศึกษาในครั้งนี้ให้ผลที่คล้ายคลึงกับผลการศึกษาในต่างประเทศ โดยงานวิจัยของ Ward และคณะในประเทศอังกฤษ^(๑) ซึ่งทำการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน พบว่ายา atorvastatin และ simvastatin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันได้ดีที่สุด โดยสามารถลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๔๑ (มีค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์ที่เท่ากับ ๐.๕๙ (๐.๔๗-๐.๗๔) และ ๐.๕๙ (๐.๕๔-๐.๖๕) ตามลำดับ), ส่วนยา pravastatin สามารถลดการเกิดโรคได้ร้อยละ ๒๕ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๗๕ (๐.๖๘-๐.๘๒). สำหรับยา fluvastatin นั้น ค่าเหตุการณ์ของยาที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าอัตราเสี่ยงสัมพัทธ์เท่ากับ ๐.๖๗ (๐.๔๓-๐.๙๙) ดังแสดงในตารางที่ ๓. สำหรับโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน พบว่ายาในกลุ่มสตาตินสามารถลดการเสียชีวิตจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน แต่สำหรับข้อมูลในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองอุดตันพบว่าไม่มีข้อมูลเฉพาะยา atorvastatin และ pravastatin เท่านั้น. นอกจากนี้ในการศึกษาของ Ward ยังไม่มีข้อมูลของยา rosuvastatin ในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากยา rosuvastatin เป็นยาตัวใหม่ล่าสุดในกลุ่มสตาติน จึงยังไม่มีข้อมูลด้านประสิทธิผลของยาในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน. เนื่องจากข้อมูลเหล่านี้ต้องใช้ระยะเวลาในการศึกษานาน สำหรับงานวิจัยในอนาคตควรเพิ่มเติมการประเมินประสิทธิผลของยา rosuvastatin เมื่อมีข้อมูลผลการศึกษาทางเวชกรรมในการลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน.

ผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่า simvastatin, atorvastatin และ pravastatin สามารถลดการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรคหลอดเลือดสมองอุดตันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ. ส่วนยา fluvastatin นั้น ค่าเหตุการณ์ของยาที่ได้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกรณีที่มีการวัดผลของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันและโรค

หลอดเลือดสมองอุดตัน. ยา rosuvastatin ไม่พบการศึกษาที่มีการวัดเหตุการณ์ของยาเป็นการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเฉียบพลันหรือจากโรคหลอดเลือดสมองอุดตัน.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ. พงษ์อมร บุณนาค ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี, นพ.ระพีพันธ์ กุกระยา โรงพยาบาหลวงกรุงเทพ และ นพ.สมชาย ไทวณะบุตร สถาบันประสาทวิทยา ได้ให้ข้อเสนอแนะและข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์.

เอกสารอ้างอิง

- WHO. Cardiovascular disease : Prevention and control; 2003.
- ศูนย์วิทยบริการ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข. โรคหัวใจและหลอดเลือดเพศฆาตที่น่ากลัว จำนวนผู้ป่วยและผู้เสียชีวิตเพิ่มมากขึ้น. [สืบค้นเมื่อ ๑๖ กพ. ๒๕๕๐]; แหล่งข้อมูล: http://elib.fda.moph.go.th/default.asp?page=news_detail&id
- ข่าวเพื่อสื่อมวลชน สำนักงานสารนิเทศและประชาสัมพันธ์ กระทรวงสาธารณสุข. ภัยโรคหัวใจ ร้ายแรงที่สุดในทศวรรษนี้. [สืบค้นเมื่อ ๓ มก. ๒๕๕๐]; แหล่งข้อมูล: http://www.moph.go.th/ops/iprg/iprg_new/include/admin_hotnew/show_hotnew.php?idHot_new=8968.
- สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข สำนักงานนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข. การสำรวจภาวะสุขภาพอนามัยของประชาชนไทย โดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ ๓. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานกิจการโรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก ในพระบรมราชูปถัมภ์; ๒๕๔๕.
- Jammison DT. Disease control priorities in developing countries. 2 ed. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development/ The World Bank; 2006.
- The Thai working group on Burden of Disease and injuries, Ministry of Public Health. Burden of disease and injuries in Thailand; 2002.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Statins for the prevention of cardiovascular events; 2006.
- พึงใจ งามอุโฆษ. แนวทางการดูแลรักษาความผิดปกติของระดับไขมันในเลือด. สารราชวิทยาลัยอายุรแพทย์ ๒๕๔๕;๖:๑๕-๓๓.



๘. Ward S, Lloyd JM, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statin for the prevention of coronary event.. *Hlth Technol Assess* 2007;11:17-64.
๑๐. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al. Reduction of stroke events with pravastatin : The prospective pravastatin pooling (PPP) Project. *Circulation* 2001;103:387-92.
๑๑. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
๑๒. Warshafsky S, Packard D, Marks SJ, Sachdeva N, Terashita DM, Kaufman G, et al. Efficacy of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors for prevention of stroke. *JGIM* 1999;14:763-74.
๑๓. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004;35:2902-9.
๑๔. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JFE, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.
๑๕. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
๑๖. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack : The stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
๑๗. Jansen JP, Crawford B, Bergman G, Stam W. Bayesian meta-analysis of multiple treatment comparisons: An introduction to mixed treatment comparisons. *Value In Health* 2008;11:956-64.
๑๘. Dokoumetzidis A, Aarons L. Propagation of population pharmacokinetic information using a Bayesian approach: comparison with meta-analysis. *J Pharmacokinetics Pharmacodynamics* 2005;32:401-18.