



การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วย
ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย



โดย
นางสาววลัยพร อดุลยธรรม

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสาธารณสุข แผนก ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต

มหาวิทยาลัยศิลปากร

ปีการศึกษา 2565

ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิด
ลุกลามในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกาย
ผู้ป่วย



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาการคุ้มครองผู้บริโภคด้านสาธารณสุข แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญามหาบัณฑิต
มหาวิทยาลัยศิลปากร
ปีการศึกษา 2565
ลิขสิทธิ์ของมหาวิทยาลัยศิลปากร

ECONOMIC EVALUATION OF POSACONAZOLE FOR PROPHYLAXIS INVASIVE
FUNGAL INFECTION IN ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANT (HSCT) PATIENTS WITH GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE (GVHD)



A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for Master of Pharmacy CONSUMER PROTECTION IN PUBLIC HEALTH
Silpakorn University
Academic Year 2022
Copyright of Silpakorn University

หัวข้อ	การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกัน การติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ด โลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย
โดย	นางสาววลัยพร อุดลยธรรม
สาขาวิชา	การคุ้มครองผู้บริโภคด้านสาธารณสุข แผนก ก แบบ ก 2 ระดับ ปริญญาโทบริหารธุรกิจ
อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. น้ำฝน ศรีบัณฑิต

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ได้รับพิจารณาอนุมัติให้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

.....คณบดีคณะเภสัชศาสตร์
(ศาสตราจารย์ ดร. พรศักดิ์ ศรีอมรศักดิ์)

พิจารณาเห็นชอบโดย

.....ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนวย)

.....อาจารย์ที่ปรึกษาหลัก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. น้ำฝน ศรีบัณฑิต)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายใน
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. ณิชฎิญา คำผล)

.....ผู้ทรงคุณวุฒิภายนอก
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. ศีตาพร ยังกง)

59352308 : การคุ้มครองผู้บริโภคดี้านสาธารณสุข แผน ก แบบ ก 2 ระดับปริญญาโท

นางสาว วลัยพร อุดยธรรม: การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ ด้านร่างกายผู้ป่วย อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก : ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ. น้ำฝน ศรีบัณฑิต

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ในการประเมินความคุ้มค่าและประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของยา Posaconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะ สเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย (Graft-versus-host) เปรียบเทียบกับยา Fluconazole ในประเทศไทย การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลจะใช้แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ในการวิเคราะห์ โดยตัวแปรต้นทุนจะได้รับการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทยและปรับมูลค่าเป็นปีที่ทำการวิเคราะห์โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค ตัวแปรประสิทธิผลจะได้รับการทบทวนวรรณกรรมในประเทศไทยและต่างประเทศ เหตุการณ์สำคัญในแผนภูมิต้นไม้คือ การติดเชื้อราชนิดลูกกลม การเสียชีวิตจากการติดเชื้อราชนิดลูกกลม และการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นๆ นอกจากนั้นยังมีการวิเคราะห์ความไวแบบ one way และ probabilistic sensitivity โดยทำการสุ่มตัวแปร ที่ใช้ 1,000 ครั้ง ผลการศึกษาพบว่า Posaconazole มีต้นทุนรวมเท่ากับ 1,164,601.67 บาท Fluconazole มีต้นทุนรวมเท่ากับ 957,844.78 บาท ส่วนประสิทธิผลพบว่า Posaconazole มีปีสุขภาวะเท่ากับ 1.9543 ปีสุขภาวะ ส่วน Fluconazole มีปีสุขภาวะเท่ากับ 1.8776 ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ความคุ้มค่าโดยเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole จะพบว่าอัตราส่วนต้นทุนส่วนเพิ่มต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม เท่ากับ 2,696,548.13 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งพบว่าไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย จากการวิเคราะห์ one-way sensitivity analysis พบว่าตัวแปรที่สำคัญ 3 ลำดับแรกในแบบจำลองสำหรับการเปรียบเทียบระหว่าง Posaconazole กับ Fluconazole คืออัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของ fluconazole อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของ Posaconazole และความน่าจะเป็นในการติดเชื้อราชนิดลูกกลมของ Fluconazole การศึกษานี้สรุปได้ว่าพบว่ายา Posaconazole ไม่คุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา Fluconazole ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีระดับความรุนแรงเกรด II-IV ข้อมูลนี้สามารถประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับการคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

59352308 : Major CONSUMER PROTECTION IN PUBLIC HEALTH

MISS Walaiphon ADULYATHAM : Economic Evaluation of Posaconazole for Prophylaxis Invasive Fungal Infection in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HSCT) patients with Graft-versus-Host Disease (GVHD) Thesis advisor : Assistant Professor Namfon Sribundit, Ph.D.

The objective of the study is analyzed the cost-utility of Posaconazole compared with Fluconazole for prophylaxis invasive fungal infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT) patients with graft-versus-host disease (GVHD). A decision analytic model was developed to assess the average per patient treatment cost and Incremental cost of QALYs for each prophylactic treatment used. Analysis outcomes was conducted 112 days by decision tree model using societal perspective and continued lifetime by Markov model using government perspective. All direct medical costs, direct non-medical costs and indirect medical costs, utility in the study was based on the treatment in Thai context and clinical trial, adjusted for 3% discount rate. The data of drug price set by government agencies. The sensitivity analysis used one way and probabilistic sensitivity. The results of the study founded that total cost of Posaconazole is 1,164,601.67 baht is 957,844.78 baht. The effectiveness of Posaconazole is 1.9543 QALYs and 1.8776 QALYs in Fluconazole. The cost-utility (Incremental cost effectiveness ratios; ICERs) compared between Posaconazole and Fluconazole was 2,696,548.13 baht

กิตติกรรมประกาศ

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.น้ำฝน ศรีบัณฑิต อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้โอกาส ให้คำแนะนำ ช่วยเหลือ ให้กำลังใจ ตลอดจนแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆในการทำวิทยานิพนธ์ ทำให้สามารถทำวิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วง อย่างสมบูรณ์ด้วยดี และขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภก.สุรสิทธิ์ ล้อจิตรอำนาจ ประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ รวมถึงผู้ทรงคุณวุฒิ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.ณัฐธิดา คำผล และผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ภญ.ศิตาพร ยังกง ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ เสนอแนะข้อคิดเห็นที่เป็นประโยชน์เพื่อให้งานวิจัยชิ้นนี้ถูกต้องและสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ศาสตราจารย์ นายแพทย์ บุญส่ง องค์กรพัฒน์กุล ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี ศาสตราจารย์ นายแพทย์ นิमित เตชไกรชนะ ภาควิชาสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และพันเอก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ ทวี ทรงพัฒนาศิลป์ แผนกออโรโธดิกส์ วิทยาลัยแพทยศาสตร์พระมงกุฎเกล้า ที่ให้ความกรุณา ให้ข้อมูลทางด้านวิชาการเกี่ยวกับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่จำเป็นอย่างยิ่งในการวิจัยครั้งนี้ คำแนะนำ สนับสนุนในการกำหนดเกณฑ์การเลือกกลุ่มเป้าหมาย และการวินิจฉัยโรค การดำเนินไปของโรคและภาวะแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต

ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณ ทีมงานจากสมาคมผู้วิจัยและผลิตเภสัชภัณฑ์ (PReMA) ทีมงานจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และทีมงานจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ที่ให้คำแนะนำในด้านการเลือกตัวแปรต่างที่นำมาวิเคราะห์ ข้อมูลด้านยา และราคาของยา ให้คำปรึกษา และแนะนำแนวทางในการกำหนดแบบจำลองในการวิจัย

สุดท้ายขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา ทุกคนในครอบครัว และทุกคนรอบข้างที่เป็นกำลังใจและให้การสนับสนุน ช่วยเหลือ ส่งผลให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จเสร็จสิ้นลงด้วยดี

นางสาว วลัยพร อดุลยธรรม

สารบัญ

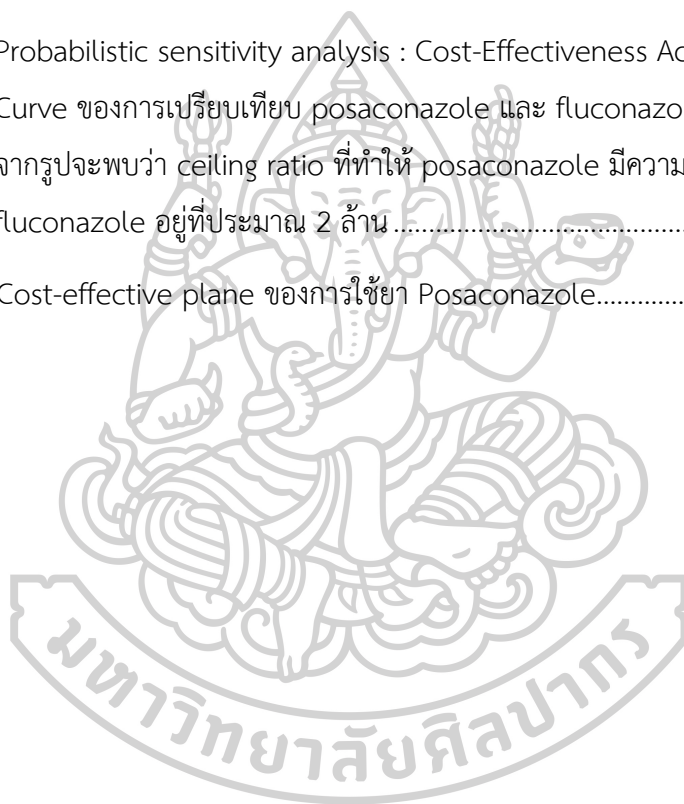
สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของ Acute myeloma leukemia (AML) แบบ French-American British (FAB).....	9
ตารางที่ 2 การแบ่งชนิดของ Acute myeloma leukemia (AML) ตาม WHO Classification	10
ตารางที่ 3 Regimens ในการรักษาผู้ป่วย AML ที่แนะนำ(21).....	14
ตารางที่ 4 การจำแนกความรุนแรงของ Chronic GVHD โดยแบ่งเป็นระดับ (Grade).....	19
ตารางที่ 5 การจำแนกความรุนแรงตามอวัยวะ	20
ตารางที่ 6 แนวทางปฏิบัติที่ใช้ในการป้องกันการเกิด IFI ในผู้ป่วย Allogenic HSCT ที่มีภาวะ GVHD.....	22
ตารางที่ 7 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่ระบุข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลาม.....	23
ตารางที่ 8 อาการไม่พึงประสงค์กลุ่ม Triazoles.....	25
ตารางที่ 9 ตารางแสดงต้นทุนราคายาฆ่าเชื้อรา.....	27
ตารางที่ 10 ต้นทุนที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม	40
ตารางที่ 11 ต้นทุนที่ใช้รักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลาม.....	40
ตารางที่ 12 ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์.....	41
ตารางที่ 13 สรุปรูปตัวแปรทั้งหมดที่ใช้ในแบบจำลอง.....	42
ตารางที่ 14 ต้นทุนประสิทธิผลแบบ deterministic results	47
ตารางที่ 15 ผลการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลแบบ probabilistic results	47
ตารางที่ 16 สรุปรูปตัวแปรที่ใช้ใน Probabilistic sensitivity analysis.....	Error! Bookmark not defined.
ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ผลกระทบทางงบประมาณ	50



สารบัญรูปภาพ

	หน้า
รูปภาพที่ 1 แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ (Decision Tree).....	37
รูปภาพที่ 2 แบบจำลองชนิดมาร์คอฟ (Makarov Model)	38
รูปภาพที่ 3 One-way sensitivity analysis: Tornado diagram ของการเปลี่ยนแปลง ICER เมื่อเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole	48
รูปภาพที่ 4 Probabilistic sensitivity analysis : Cost-Effectiveness Acceptability Curve ของการเปรียบเทียบ posaconazole และ fluconazole จากรูปจะพบว่า ceiling ratio ที่ทำให้ posaconazole มีความคุ้มค่ามากกว่า fluconazole อยู่ที่ประมาณ 2 ล้าน	49
รูปภาพที่ 5 Cost-effective plane ของการใช้ยา Posaconazole.....	50



บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเม็ดเลือด โรคทางพันธุกรรม และโรคมะเร็งเป็นจำนวนมาก เช่น โรคมะเร็งในเม็ดเลือด มะเร็งต่อมน้ำเหลือง โรคเลือดจาง ธาลัสซีเมีย หรือโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด ซึ่งโรคเหล่านี้มักใช้การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด หรือการให้เลือด เพื่อลดความรุนแรงของโรค แต่ทั้งนี้ในปัจจุบันด้วยวิวัฒนาการและเทคโนโลยีที่มากขึ้น จึงพบว่ามีการรักษาที่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคคือ การรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูก หรือปัจจุบันเรียกว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplant : HSCT)(1) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตคือ การนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต หรือที่เรียกว่า สเต็มเซลล์ (Stem Cell) มาใส่ให้ผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำ โดยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ใส่ไปนั้นจะเข้าไปในโพรงกระดูกและทำการสร้างเม็ดเลือด ได้แก่เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ให้แก่ผู้ป่วย แหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมี 3 แหล่ง คือ ไขกระดูก สายสะดือ และในเลือด ซึ่งไขกระดูกจะมีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมากที่สุด แต่เนื่องจากวิธีการเก็บจากไขกระดูกที่ค่อนข้างยาก ปัจจุบันจึงมีการใช้สเต็มเซลล์จากเลือดเป็นหลัก โรคที่สามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้แก่ โรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับเม็ดเลือด โรคไขกระดูกฝ่อ โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย โรคทางพันธุกรรมที่มีการสะสมสารต่างๆในร่างกาย และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตั้งแต่กำเนิด เป็นต้น(2) ในประเทศไทยมีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเฉลี่ย 150 คนต่อปี และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี การปลูกถ่ายไขกระดูกหรือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะแบ่งเป็นการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้อื่น (Allogenic HSCT) และการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ของตนเอง (Autologous HSCT) หลังจากรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมักพบโรคแทรกซ้อน ที่เป็นอันตรายและมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะในการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่น คือ ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่จะต้านร่างกายผู้ป่วย (Graft versus Host Disease : GVHD) ซึ่งเกิดจากสเต็มเซลล์ที่ได้รับมีความแตกต่างกันในส่วนของยีนส์ชนิด histocompatibility antigens (HLA) ทำให้เกิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T- lymphocyte ขึ้นเพื่อไปทำลายเซลล์ของผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อมากำจัด T- lymphocyte (T-cell) ส่งผลให้เกิดความไม่เข้ากันของสเต็มเซลล์ระหว่างผู้ให้กับผู้รับ โดยจะพบได้มากในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่นมากกว่าการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ของตนเอง(3)

ดังเช่นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน (Acute Myeloid Leukemia, AML) ซึ่งเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีความผิดปกติในการแบ่งตัวของยีนส์ในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ส่งผลให้เกิดการสะสมของเซลล์ไปยังอวัยวะต่างๆ และเกิดเป็นอาการทางคลินิกของภาวะกระดูก ล้มเหลว และความผิดปกติในการทำงานของอวัยวะอื่นๆ ทั้งนี้หากได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่าย เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของ พี่น้องท้องเดียวกันที่มีความเข้ากันได้ของ ยีนส์ชนิด HLA พบว่าร้อยละ 55-70 ของผู้ป่วย สามารถทำให้รอดชีวิตได้นาน 5 ปี และพบอัตราการ กลับเป็นซ้ำของโรค น้อยกว่าร้อยละ 20 ต่างกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่เกิดการกลับเป็นซ้ำมากถึง ร้อยละ 90 และสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็ง AML เสียชีวิตหลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้น กำเนิดเม็ดโลหิตคือ ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (Graft versus Host Disease, GVHD)(4)

ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (GVHD) เกิดจากการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-cell ของ ผู้บริจาคทำลายเซลล์ต่างๆของผู้ป่วย ทำให้เกิดอาการในอวัยวะต่างๆ เช่น ผื่นที่ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ หากเกิดอาการภายใน 100 วันหลังได้รับการปลูกถ่ายจะเรียกว่าภาวะส เต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วยชนิดเฉียบพลัน (acute GVHD) และหากเกิดอาการหลัง 100 วันที ได้รับการปลูกถ่าย เรียกว่า ภาวะ สเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วยชนิดเรื้อรัง (chronic GVHD)

อัตราการเกิด Acute GVHD ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ที่มีความเข้า กันของ HLA สูงถึงร้อยละ 49 – 83 และยิ่งสูงมากขึ้นเป็นร้อยละ 67-98 หากได้รับเซลล์ต้นกำเนิด เม็ดเลือดที่ไม่มีความเข้ากันของ HLA และอัตราการเกิด Chronic GVHD ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้น กำเนิดเม็ดเลือดของผู้ที่มีความเข้ากันของ HLA เกิดประมาณร้อยละ 25 ในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิด เม็ดเลือดที่ไม่มีความเข้ากันของ HLA สูงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 35(3)

ความรุนแรงของ GVHD จะมากขึ้นตามจำนวน HLA ของผู้บริจาคกับผู้ป่วยที่ไม่ตรงกัน หรือ ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาในขนาดสูง ส่งผลให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) ต่างๆ กระตุ้นให้ T cell ของผู้บริจาคทำปฏิกิริยาต่อผู้ป่วยมากขึ้น(5) ภาวะ GVHD ถือเป็นหนึ่งใน ภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย และมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายที่ใช้ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่นพบว่า เป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเสียชีวิตถึงร้อยละ 15 จากผู้ป่วย ทั้งหมด(6) ภาวะ GVHD เป็นภาวะที่พบอัตรา การเสียชีวิตค่อนข้างมาก และการรักษามักไม่ได้ผล ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ GVHD จึงเป็นการรักษา ที่ดีที่สุด ในปัจจุบันใช้วิธีให้ยากดภูมิคุ้มกัน หลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ GVHD และเนื่องจากหลัง การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับยาสเตียรอยด์ เพื่อป้องกันการปฏิเสธ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ได้รับจากผู้บริจาค (Graft rejection) จนกว่าเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะ เข้ากันได้ และทำงานอย่างสมบูรณ์ในการผลิตเซลล์เม็ดเลือดที่ปกติ(7) รวมถึงเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ

GVHD จะใช้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันลดลง จากการที่เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ลดต่ำลง ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะติดเชื้อหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด(4) โดยเฉพาะการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (Invasive fungal Infection : IFI) เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ชนิด Allogenic HSCT มีอัตราการติดเชื้อราชนิดลุกลามร้อยละ 2-49 และเมื่อผู้ป่วยได้รับการติดเชื้อราชนิดลุกลามจะมีอัตราการตายที่ประมาณร้อยละ 50(8, 9) ดังนั้นจึงเห็นว่า การติดเชื้อราชนิดลุกลามเป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญที่ควรป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะ GVHD เนื่องจากมีอัตราการตายสูงมากกว่าร้อยละ 50 เพิ่มความเจ็บป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษารักษาในโรงพยาบาล และเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายทั้งต่อภาครัฐและต่อตัวผู้ป่วย

การติดเชื้อราชนิดลุกลาม (Invasive fungal Infection : IFI) คือ การที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงว่ามีเชื้อราลุกลามเข้าไปในกระแสเลือด เช่น ผู้ป่วยมีการอักเสบของเยื่อเมือก (mucositis) ผู้ป่วยมีภาวะช็อกจากพิษ เหตุติดเชื้อ (Septic shock) มีรอยโรคที่ผิวหนังที่สนับสนุน IFI มีอาการทางสมองที่ไม่ทราบสาเหตุ มีการอักเสบ รอบตา (Periorbital inflammation) ท้องเสียอย่างรุนแรง หรือมีฝีที่ตับหรือม้าม เป็นต้น ร่วมกับมีหลักฐานแสดงว่าการติดเชื้อราโดยการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ เช่น มีความผิดปกติของภาพรังสีวิทยา มีผลการเพาะเชื้อในเลือด น้ำในช่องปอด หรือน้ำไขสันหลังพบเชื้อรา หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อ (histopathology) พบเชื้อรา(10) ทั้งนี้การวินิจฉัย IFI ค่อนข้างยากเนื่องจากการนำเลือด น้ำในช่องปอด หรือน้ำไขสันหลังมาเพาะมักจะไม่นพบเชื้อ รวมถึงต้องใช้เวลาในการเพาะเชื้อที่ค่อนข้างนาน หรือหากพบเชื้อผู้ป่วยมักจะมีการ ติดเชื้อไปทั่วร่างกายแล้ว(11) การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น IFI จึงใช้เวลานานส่งผลให้การรักษาเป็นไปอย่างล่าช้าและอัตราการตายสูง ดังนั้นการรักษาการติดเชื้อรา IFI ที่ดีที่สุดคือการให้ยาป้องกันไม่ให้เกิด IFI การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลาม ความรุนแรงจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่น (Allogenic HSCT) ผู้ป่วยอายุมาก ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ต่ำ ผู้ป่วย GVHD และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น โดยเชื้อราที่เป็นสาเหตุหลักทำให้เกิดการติดเชื้อลุกลาม ได้แก่ เชื้อราชนิด *Candida species* (*Candida spp.*) และ *Aspergillus species* (*Aspergillus spp.*) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมีอัตราการติดเชื้อราชนิดลุกลามจากเชื้อรา *Candida spp.* ที่ร้อยละ 22-28 และ *Aspergillus spp.* ที่ ร้อยละ 43-64 ทั้งนี้ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด AML พบอัตราการติดเชื้อรา IFI ประมาณร้อยละ 5-40 โดยร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลุกลาม IFI เกิดจากเชื้อรา 2 ชนิดนี้(4, 12)

การรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม ปัจจุบันมียาที่ขอขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาเพื่อใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม(13) ได้แก่

1. ยา Conventional Amphotericin B รูปแบบผง (Sterile powder) ซึ่งอยู่ในบัญชี ค โดยมีเงื่อนไขสำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

2. ยา Liposomal Amphotericin B รูปแบบผง (Sterile powder) ซึ่งอยู่ในบัญชี จ(2) โดยมีเงื่อนไขสำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (ยกเว้น Aspergillosis) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา Conventional Amphotericin B ได้ โดยต้องใช้ภายใต้แนวทางที่กำหนด

3. ยา Itraconazole รูปแบบยาน้ำ ซึ่งอยู่ในบัญชี ง โดยมีเงื่อนไขให้ใช้กรณีผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยารูปแบบเม็ดได้และเป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

4. ยา Itraconazole รูปแบบยาน้ำ ซึ่งอยู่ในบัญชี ง โดยมีเงื่อนไขให้ใช้กรณีผู้ป่วยไม่สามารถใช้ยารูปแบบเม็ดได้และเป็นยาทางเลือกสำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

5. ยา Voriconazole รูปแบบยาเม็ดและผง (Sterile powder) ซึ่งอยู่ในบัญชี จ(2) โดยมีเงื่อนไขให้ใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลมชนิด Aspergillosis และใช้สำหรับชนิดลูกกลมที่เกิดจากเชื้อ *Fusarium spp.*, *Scedosporium spp.* ภายใต้แนวทางที่กำหนด

แนวทางที่กำหนด สำหรับการเลือกใช้ยา Liposomal Amphotericin B และยา Voriconazole ที่สำคัญ ได้แก่ ต้องได้รับการวินิจฉัยแล้วว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจริง(13) ซึ่งปกติการวินิจฉัยการติดเชื้อราชนิดลูกกลมค่อนข้างใช้เวลานาน(11) การให้ยาป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจึงเป็นวิธีการรักษาที่ดีที่สุด จากการประชุมคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญด้านการรักษาผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการปลูกถ่ายสเต็มเซลล์ (เมื่อวันที่ 5 มกราคม 2561) พบว่า ปัจจุบันยาที่ถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมได้แก่ ยา Fluconazole รูปแบบเม็ดแคปซูล เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในบัญชี ก ระบุข้อบ่งใช้สำหรับการติดเชื้อราลูกกลมบางชนิด แต่ทั้งนี้ยา Fluconazole จะออกฤทธิ์ได้ดีในผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิด *Candida spp.* และไม่สามารถป้องกันได้ในกรณีผู้ป่วยติดเชื้อราจาก *Aspergillus spp.* ซึ่งปัจจุบันมียา Posaconazole รูปแบบ ยาน้ำแขวนตะกอน เข้ามาในประเทศไทย มีการระบุข้อบ่งใช้จำเพาะ สำหรับป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจากเชื้อ *Candida spp.* และ *Aspergillus spp.* ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อราสูงที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วย Allogenic HSCT ที่มีภาวะ GVHD หรือผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด (Hematologic malignancies) ที่มีภาวะ neutrophil ต่ำต่อเนื่อง (neutropenia) จากการได้รับยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) และใช้รักษาการติดเชื้อราชนิด *Candida* ในช่องปาก (Oropharyngeal Candidiasis) รวมถึงการกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับการรักษาด้วยยา Itraconazole และ/หรือยา Fluconazole

ยา Posaconazole มีข้อดีสำหรับผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย หรือผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันที่ลดต่ำลง มีความเสี่ยงที่จะเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

เนื่องจากเชื้อราที่เป็นสาเหตุหลักในการทำให้เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม ได้แก่ เชื้อ *Candida spp.* และ *Aspergillus spp.* ทั้งนี้ ยา Posaconazole สามารถป้องกันการติดเชื้อราจากทั้ง 2 ชนิดได้ดี ตัวอย่างเช่น การศึกษา Randomized controlled study ประสิทธิภาพของยา Posaconazole ในผู้ป่วย 1,844 ราย มีอายุระหว่าง 8-82 ปี ซึ่งเป็นผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการติดเชื้อรา เปรียบเทียบกับยาด้านเชื้อราอื่น พบว่ายา Posaconazole มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับยาด้านเชื้อราชนิดอื่นหรืออาจมีอัตราการติดเชื้อราชนิดลูกกลมลดลงกว่ายาด้านเชื้อราชนิดอื่น(14)

อย่างไรก็ตามยา Posaconazole เป็นยาที่มีราคาสูงและยังไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้วิจัยจึงทำการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยา Posaconazole เพื่อเปรียบเทียบกับยา Fluconazole เนื่องจากต้องการใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย เพื่อเป็นข้อมูลและข้อเสนอแนะต่อการพิจารณาคัดเลือกการยาเพื่อบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยาโพซาโคนาโซล ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย
2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยา Posaconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย

1.3 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

เพื่อนำผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซล เป็นข้อมูลและข้อเสนอแนะต่อการพิจารณาคัดเลือกรายการยาเพื่อบรรจุเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติ

1.4 ขอบเขตการวิจัย

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ใช้วิธีการประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis) โดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) ส่วนการประเมินผลกระทบทางงบประมาณใช้มุมมองของภาครัฐ (government perspective) ศึกษาโดยใช้แบบจำลอง Hybrid-decision model กำหนดช่วง 112 วันแรกใช้แผนภูมิต้นไม้ (Decision Tree) และหลังจากนั้นศึกษาโดยใช้แบบจำลองชนิดมาร์คอฟ (Markov Model) ติดตามตลอดชีวิต

บทที่ 2

ทฤษฎีและวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วยในครั้งนี้ ผู้วิจัยได้ทำการรวบรวมเอกสาร แนวคิด ทฤษฎี และผลการวิจัยที่เกี่ยวข้องเพื่อเป็นแนวทางในการศึกษารายละเอียดดังนี้

- 2.1 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก
- 2.2 มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบมัยอีลอยด์ (Acute Myeloid Leukemia: AML)
- 2.3 ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย (Graft-versus-Host Disease)
- 2.4 การติดเชื้อราชนิดลูกกลม (Invasive fungal Infection: IFI)
- 2.5 การประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข
- 2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย

2.1 การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก

ประเทศไทยเริ่มมีการนำวิธีปลูกถ่ายไขกระดูกเข้ามาใช้ตั้งแต่ พ.ศ. 2529 โดยเจาะเอาไขกระดูกจากก้นกบของผู้บริจาคมาให้แก่ผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำ เพื่อให้เซลล์ไขกระดูกของผู้ป่วยสามารถแบ่งตัวเพื่อสร้างเม็ดเลือดได้ ทั้งนี้ระยะของการปลูกถ่ายไขกระดูกมีความสำคัญต่อความสำเร็จในการปลูกถ่ายไขกระดูกอย่างมากอีกด้วย การปลูกถ่ายไขกระดูก โดยปกติจะใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตหรือที่เรียกว่า สเต็มเซลล์ (Stem Cell) จากไขกระดูก เนื่องจากเป็นแหล่งที่มีเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจำนวนมาก แต่ทั้งนี้ปัจจุบันพบว่า เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตสามารถพบได้ทั้งในเลือดจากสายรกสะดือและเลือดที่หมุนเวียนอยู่ในร่างกาย ซึ่งมีขั้นตอนในการเก็บเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ง่าย สะดวกและปลอดภัยกว่าการเก็บจากไขกระดูก แม้ว่าจะมีปริมาณเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่น้อยกว่าก็ตาม ดังนั้นเราจึงมักเรียกการปลูกถ่ายไขกระดูกที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเลือดว่า การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต (hematopoietic stem cell transplant : HSCT) ในประเทศไทยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต มักใช้ในการรักษาผู้ป่วยเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางเม็ดเลือด โรคทางพันธุกรรม และ โรคมะเร็งเป็นจำนวนมาก เช่น โรคมะเร็งในเม็ดเลือด

มะเร็งต่อมน้ำเหลือง โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย หรือ โรคภูมิคุ้มกันบกพร่องแต่กำเนิด ซึ่งโรคเหล่านี้มักใช้การรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัดหรือการให้เลือด เพื่อลดความรุนแรงของโรค แต่ไม่สามารถทำให้หายขาดจากโรคได้ จึงมีการค้นพบว่าการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต เป็นการรักษาที่สามารถทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากโรคได้(1) การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตคือ การนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต มาใส่ให้ผู้ป่วยทางหลอดเลือดดำ โดยเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ใส่ไปนั้นจะเข้าไปในโพรงกระดูกและทำการสร้างเม็ดเลือด ได้แก่เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว และเกล็ดเลือด ให้แก่ผู้ป่วย แหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมี 3 แหล่ง คือ ไชกระดูก สายสะดือ และในเลือด ซึ่งไขกระดูกจะมีจำนวนเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดมากที่สุด แต่เนื่องจากวิธีการเก็บจากไขกระดูกที่ค่อนข้างยาก ปัจจุบันจึงมีการใช้สเต็มเซลล์จากเลือดเป็นหลัก โรคที่สามารถรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้แก่ โรคมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับเม็ดเลือด โรคไขกระดูกฝ่อ โรคเลือดจางธาลัสซีเมีย โรคทางพันธุกรรมที่มีการสะสมสารต่างๆในร่างกาย และโรคภูมิคุ้มกันบกพร่องตั้งแต่กำเนิด เป็นต้น ในประเทศไทยมีผู้ป่วยได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเฉลี่ย 150 คนต่อปี และมีแนวโน้มเพิ่มมากขึ้นทุกปี การปลูกถ่ายไขกระดูกหรือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะแบ่งเป็นการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้อื่น (Allogenic HSCT) และการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ของตนเอง (Autologous HSCT) หลังจากได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมักพบโรคแทรกซ้อน ที่เป็นอันตรายและมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะในการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่น ได้แก่ ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่จะต้านร่างกายผู้ป่วย (Graft versus Host Disease : GVHD) ซึ่งเกิดจากสเต็มเซลล์ที่ได้รับมีความแตกต่างกันในส่วนของยีนส์ชนิด histocompatibility antigens (HLA) ทำให้เกิดการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T- lymphocyte ขึ้นเพื่อไปทำลายเซลล์ของผู้ป่วย รวมถึงผู้ป่วยไม่สามารถสร้างภูมิคุ้มกันเพื่อมากำจัด T- lymphocyte (T-cell) ส่งผลให้เกิดความไม่เข้ากันของสเต็มเซลล์ระหว่างผู้ให้กับผู้รับ โดยจะพบได้มากในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่นมากกว่าการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ของตนเอง(2, 3)

ดังเช่นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวมัยอีลอยด์ชนิดเฉียบพลัน (Acute Myeloid Leukemia, AML) ซึ่งเป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาวที่มีความผิดปกติในการแบ่งตัวของยีนส์ในเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ส่งผลให้เกิดการสะสมของเซลล์ไปยังอวัยวะต่างๆและเกิดเป็นอาการทางคลินิกของภาวะกระดูกล้มเหลว และความผิดปกติ ในการทำงานของอวัยวะอื่นๆ ทั้งนี้หากได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต จากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของ พี่น้อง同胞เดียวกันที่มีความเข้ากันได้ของยีนส์ชนิด HLA พบว่าร้อยละ 55-70 ของผู้ป่วย สามารถให้รอดชีวิตได้นาน 5 ปี และพบอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค น้อยกว่าร้อยละ 20 ต่างกับการรักษาด้วยเคมีบำบัดที่เกิดการกลับเป็นซ้ำมากถึงร้อยละ 90 และสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมะเร็ง AML เสียชีวิตหลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตคือ ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (Graft versus Host Disease; GVHD)(4)

2.2 มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบมัยอีลอยด์ (Acute Myeloid Leukemia:AML)

มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันแบบมัยอีลอยด์ ในผู้ป่วยเด็กจะพบได้สูงถึงร้อยละ 15-20 ของเด็กทั้งหมดที่เป็นมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยเกิดจากความผิดปกติหรือการกลายพันธุ์ของเซลล์ต้นกำเนิดของเม็ดเลือดในไขกระดูก ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์ตัวอ่อนจำนวนมากไม่มีสิ้นสุดและเกิดเป็นเซลล์มะเร็ง ทำให้ไม่สามารถเจริญเติบโตไปเป็นเซลล์ตัวแก่ได้ ส่งผลให้เซลล์ตัวอ่อนขยายตัวออกมาในกระแสเลือดหรือเนื้อเยื่ออื่นๆ และเข้าไปแทนที่ หรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์เม็ดเลือดต่างๆ โดยส่วนใหญ่จะเกิดภายในระยะเวลารวดเร็วประมาณ 1 เดือน จึงถือว่าเป็นโรคที่รุนแรง และผู้ป่วยจะเสียชีวิตหากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม และส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 70 จะเสียชีวิตจากภาวะการติดเชื้อ(15, 16)

สาเหตุการเกิดโรค ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ทราบว่ามีการปัจจัยบางอย่างที่ส่งผลให้ผู้ป่วยเกิดโรค (17, 18) ได้แก่

1. พันธุกรรม โดยพบว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้นั้น พี่น้องหรือคนในครอบครัวจะมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดโรคมามากกว่าครอบครัวปกติที่ 3 เท่า หากเป็นฝาแฝดไข่ใบเดียวกันมีโอกาสเกิดโรคที่ร้อยละ 25 หรือกรณีที่พ่อแม่ มีประวัติเป็นโรคทางพันธุกรรมแต่กำเนิด เช่น กลุ่มอาการดาวน์ (Down's Syndrome) กลุ่มอาการบลูม (Bloom Syndrome) และความผิดปกติที่มีเม็ดเลือดแดงต่ำ (Faconi Anemia) จะมีโอกาสเกิดโรคสูงถึง 10-20 เท่า

2. สารเคมี โดยเฉพาะกลุ่มเบนซีน (Benzene) พบว่าหากได้รับเป็นเวลานานจะมีโอกาสเกิดโรคมามากกว่าคนปกติถึง 10 เท่า รวมถึงผู้ที่สัมผัสสูบบุหรี่มาเป็นเวลานานจะมีโอกาสเกิดโรคมามากกว่าคนปกติ 2 เท่า

3. สารรังสี พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยสารรังสีขนาดต่ำ มีโอกาสเกิดโรคมามากกว่าคนปกติถึง 10 เท่า

4. การได้รับยาเคมีบำบัด กลุ่ม Alkylating agents เช่น nitrogen mustard, Chlorambucil และ Melphalan โดยมักจะมีอาการของโรค Myelodysplastic syndrome ขึ้นมาก่อนและกลายเป็น AML ภายในเวลา 4-5 ปีหลังได้รับเคมีบำบัด

5. โรคเกี่ยวกับไขกระดูกบางชนิด เช่น กลุ่มอาการไขกระดูกเสื่อม (Myelodysplastic Syndrome), โรคไขกระดูกฝ่อ (Aplastic Anemia) และโรคมะเร็งพลาสมาเซลล์ (Multiple Myeloma) เป็นต้น

การแบ่งชนิดของ AML ปัจจุบันมีการแบ่ง 2 แบบ(19, 20) คือ

1. การแบ่งแบบ French-American British (FAB) จะเน้นแบ่งตามชนิดของเซลล์มะเร็ง (leukemia) ตั้งแต่การแบ่งเซลล์ไปจนถึงพัฒนาไปเป็นเซลล์แก่ (Mature cell) รวมไปถึงรูปร่างเซลล์ภายใต้กล้องจุลทรรศน์ โดยมีรายละเอียดตามตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การแบ่งชนิดของ Acute myeloma leukemia (AML) แบบ French-American British (FAB)

FAB subtype	Description	Criteria for diagnosis
M0	Undifferentiated	- พบได้น้อย เป็นระยะที่เพิ่งมีการแบ่งเซลล์ชนิดต่างๆ
M1	Myeloblastic without maturation	- Blasts > 90% of nonerythroid cells - <10% of cells are maturing granulocytic or monocytes
M2	Myeloblastic with maturation	- Blasts 30% - 89% of nonerythroid cells - >10% of cells are maturing granulocytic - < 20% monocytic cells
M3	Promyelocytic (Hypergranular variant)	- > 20% abnormal hypergranular promyelocytes, พบ Auer rods หลายอัน และพบเซลล์แตกจำนวนมาก
M3v	Promyelocytic (Micro-granular variant)	Fine granular cytoplasm in promyelocytes, nuclei may be reniform, electron microscopy shows multiple dark primary granules
M4	Myelomonocytic	- Blasts > 30% of nonerythroid cells - 20% - 80% of cells are of monocytic lineage - Blood monocyte count $>5 \times 10^9/L$ or elevated serum lysozyme level or confirmatory histochemistry (NSE)
M4 _{EO}	Myelomonocytic with bone-marrow eosinophilia	Abnormal eosinophils with specific eosinophilic granules and large basophilic granules
M5	Monocytic	- > 80% of nonerythroid cells are

FAB subtype	Description	Criteria for diagnosis
		monoblasts - Promocytes or monocytes M5b <80% of monocytic cells are monoblasts
M6	Erythroleukaemia	- >30% of nonerythroid cells are blasts - >50% of marrow cells are erythroblasts
M7	Megakaryoblastic	- >30% of nonerythroid cells are megakaryoblasts, cytoplasmic blebs, myelofibrosis

2. WHO Classification เน้นการแบ่งชนิดของ AML ตามปัจจัยที่ส่งผลต่อการเกิดโรค ซึ่งแตกต่างกับการแบ่งชนิดของ FAB โดยจะแบ่งเป็นหลายกลุ่มตามปัจจัยของโรค ตามตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การแบ่งชนิดของ Acute myeloma leukemia (AML) ตาม WHO Classification

AML with recurrent genetic abnormalities

- AML with a translocation between chromosomes 8 and 21
- AML with a translocation or inversion in chromosome 16 APL with the *PML-RARA* fusion gene
- AML with a translocation between chromosomes 9 and 11
- AML with a translocation between chromosomes 6 and 9
- AML with a translocation or inversion in chromosome 3
- AML (megakaryoblastic) with a translocation between chromosomes 1 and 22
- AML with the *BCR-ABL1 (BCR-ABL)* fusion gene AML with mutated *NPM1* gene
- AML with biallelic mutations of the *CEBPA* gene
- AML with mutated *RUNX1* gene

AML with recurrent genetic abnormalities

- AML with minimal differentiation
- AML without maturation
- AML with maturation
- Acute myelomonocytic leukemia
- Acute monoblastic/monocytic leukemia
- Acute erythroid leukemias
 - Pure AML with
 - Erythroleukemia, erythroid/myeloid
- Acute megakaryoblastic leukemia
- Acute basophilic leukemia
- Acute panmyelosis with myelofibrosis

อาการของผู้ป่วย AML มักไม่เฉพาะเจาะจง แต่มักจะมาด้วยอาการซีด อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ หูอื้อ หายใจเร็ว หอบ หรือหัวใจวาย ซึ่งเป็นผลมาจากการสร้างเม็ดเลือดตามปกติลดลงทำให้เกิดอาการของโรคโลหิตจาง หรือการที่เกล็ดเลือดลดลง อาจส่งผลให้ผู้ผู้ป่วยมีอาการเลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน หรือมีจุดเลือดออกตามผิวหนังได้ ทั้งนี้ยังพบว่าผู้ป่วย AML มักมีปริมาณ absolute neutrophil count (ANC) ต่ำลง ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย(20)

การวินิจฉัยโรคจำเป็นต้องได้รับการตรวจไขกระดูกทุกราย เนื่องจากการตรวจเลือดนั้นมีโอกาสผิดพลาดได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้ออย่างรุนแรง ผลเลือดที่ได้ออกมานั้นจะคล้ายกับผู้ป่วย leukemia เมื่อเก็บเลือดหรือไขกระดูกของผู้ป่วยแล้ว จะทำการตรวจด้วยวิธีย้อมสี Wright-Giemsa stains เพื่อช่วยในการวินิจฉัย รวมถึงต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเป็น(20, 21) ได้แก่

1. การตรวจเลือด เพื่อตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงทางเมตาบอริซึมและเกลือแร่ ในเลือด (CBC, BUN, Cr, LFTs, uric acid, albumin, electrolytes, HBsAG, anti-Hbs, anti-HBc, anti-HCV, anti-HIV)
2. การเอ็กซเรย์ทรวงอก
3. Bone marrow aspiration/biopsy
4. Cytogenetics of bone marrow
5. Molecular prognostic markers

6. Myocardial function : MUGA scan หรือ echocardiogram ซึ่งทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของโรคหัวใจ

การรักษาโรคจะมุ่งเน้นให้โรคสงบอยู่นานที่สุดจนหายขาด เนื่องจากการดำเนินไปของโรค AML นั้น เมื่อวินิจฉัยว่ามีภาวะของโรคจะสามารถใช้การรักษาได้ 2 วิธี คือการใช้ยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูก การใช้ยาเคมีบำบัดนั้นพบว่าสามารถชักนำโรคสงบ (Remission) ได้ถึงร้อยละ 75-85 แต่พบว่าในกลุ่มนี้มากกว่าร้อยละ 90 กลับเป็นซ้ำภายใน 1 ปี จึงจำเป็นที่จะต้องได้รับหรือในกรณีการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจะพบว่าสามารถชักนำโรคเข้าสู่ภาวะ Remission และมีชีวิตรอกได้ร้อยละ 55-70 ภายใน 5 ปี (ในกลุ่มที่เซลล์ปลูกถ่ายเข้ากันได้ (Compatible HLA)) และพบอัตราการกลับเป็นซ้ำน้อยกว่าร้อยละ 20 ซึ่งดีกว่าการรักษาด้วยเคมีบำบัด(11)

ขั้นตอนการรักษาโรค AML สามารถแบ่งการรักษาออกเป็น 2 ขั้นตอน(10, 20, 21) คือ

1. Induction Therapy (การทำให้โรคสงบ) เป็นการให้ยาเคมีบำบัดเพื่อชักนำให้โรคสงบทันที (Complete remission) โดยมีหลักการที่สำคัญ 2 ประการ คือ

1) การใช้ยาเคมีบำบัดร่วมกันหลายชนิดได้ผลดีกว่าการให้ชนิดเดียว ตัวอย่างเช่นผู้ป่วยที่มีอายุน้อยกว่า 65 ปี จะแนะนำเคมีบำบัดสูตร 7+3 คือการให้ยา Cytarabine ขนาด 100 mg/m² หยดทางหลอดเลือดดำเป็นเวลา 7 วัน ร่วมกับยา Idarubicin ขนาด 12 mg/m² เป็นเวลา 3 วัน ซึ่งสูตรการรักษาแบบ 7+3 ยังสามารถให้ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปได้เช่นกันแต่ผู้ป่วยต้องมีสภาพร่างกายเหมาะสมต่อการให้ยาเคมีบำบัด หรือในกรณีผู้ป่วยที่มีการดำเนินของโรคมมาจาก MDS และมีจำนวนเซลล์ตัวอ่อน (Blast cells) ที่ร้อยละ 20-30 อาจให้การรักษาเป็นยา Azacytadine 75 mg/m²/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (Subcutaneous; SC) หรือทางหลอดเลือดดำ (Intravenous; IV) ต่อเนื่องกัน 7 วันต่อเดือน โดยให้ติดต่อกัน 4-6 เดือน เป็นต้น

2) ขนาดของยาเคมีบำบัดที่ได้รับ ต้องสูงพอที่จะสามารถทำลายเซลล์มะเร็งในไขกระดูก และเกิด bone marrow aplasia จึงจะได้ผลการรักษาที่ดี ทั้งนี้ การได้รับยาเคมีบำบัดขนาดสูงนั้นตัวยาจะสามารถเข้าไปทำลายเซลล์ปกติของไขกระดูกได้เช่นกัน ผู้ป่วยจึงอาจเกิด hypoplasia ของไขกระดูกอย่างรุนแรงก่อนเกิด remission

โดยหลังจากได้รับยาเคมีบำบัดแล้ว 14 วัน ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจไขกระดูกเพื่อประเมินขั้นตอน ในการรักษาต่อไป ซึ่งวิธีการรักษาเช่นนี้พบว่าสามารถทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 75-80 เกิดภาวะ complete remission ได้ แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วยอีกร้อยละ 15-20 ที่ได้รับการรักษาในช่วง induction ไม่เกิดภาวะ complete remission และอาจเกิดภาวะที่เรียกว่า severe pancytopenia นาน 21-30 วัน นับตั้งแต่ได้รับยาเคมีบำบัด ทำให้ 2 ใน 3 ของผู้ป่วยมีการติดเชื้อหรืออาจถึงขั้นเกิดภาวะช็อก (Septic shock) บางรายอาจถึงขั้นเสียชีวิตทั้งจากการติดเชื้อ เลือดออก และพิษจากยาได้

2. Post-remission therapy เป็นการรักษาผู้ป่วยที่ได้ Complete remission ให้ได้ระยะเวลา ยาวนานขึ้น ทำให้โรคสงบ หรือเพิ่มอัตราการหายของโรค ซึ่งการรักษาแบบ Induction therapy สามารถทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 75-80 เกิดโรคสงบลงได้ แต่ความจริงผู้ป่วยยังมีเซลล์มะเร็งหลงเหลืออยู่ที่ 10^9 หรือ 10^{10} ดังนั้นหากไม่ได้รับการรักษาเพิ่มเติมผู้ป่วยร้อยละ 90 อาจเกิดการกลับมาของโรค (relapse) ภายใน 1 ปี และอีกร้อยละ 10 อาจเกิดการกลับมาของโรคภายในระยะเวลา 2 ปี ดังนั้นจึงจำเป็นต้องได้รับการรักษาหลังจากเกิด complete remission ไปอีก 2.5-3 ปี โดยการรักษาแบ่งเป็นรูปแบบต่างๆ ดังนี้

2.1 Maintenance therapy คือการให้ยาขนาดน้อยกว่าที่ใช้ในระยะ Induction therapy แต่ให้ระยะเวลาติดต่อกันนานขึ้น

2.2 Consolidation therapy คือการให้ยาเหมือนกับตอนที่ใช้ในระยะ Induction therapy แต่ให้ซ้ำอีกในช่วงเวลาสั้นๆ

2.3 Intensification คือการให้ยาเหมือนกับตอนที่ใช้ในระยะ Induction therapy แต่ให้ขนาดยาที่สูงกว่า หรือให้ยาชนิดอื่นที่ยังไม่เคยได้รับมาใช้ร่วมด้วย

2.4 Bone marrow transplantation คือการปลูกถ่ายไขกระดูก โดยปัจจุบันแนะนำให้ปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ Allogenic hematopoietic stem cell (Allogenic HSCT) จากพี่น้องท้องเดียวกันที่มี HLA เข้ากันได้ ซึ่งวิธีนี้พบว่า สามารถทำให้ผู้ป่วยร้อยละ 55-70 มีชีวิตอยู่รอดได้นานถึง 5 ปี และไม่มีถึงร้อยละ 20 ที่เกิดการกลับเป็นซ้ำ แต่ทั้งนี้ผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ไขกระดูกแบบ HSCT มักเกิดการเสียชีวิตจากการเกิด Graf-versus-host-disease (GVHD) หรือที่เรียกว่าภาวะเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย ซึ่งต่างกับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดที่สาเหตุส่วนใหญ่ที่ร้อยละ 90 ของการรักษาล้มเหลวจากการเกิดภาวะกลับเป็นซ้ำ กรณีผู้ป่วยไม่มีพี่น้องหรือคนในครอบครัวที่มี HLA ตรงกัน ผู้ป่วยอาจใช้การปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ Autologous hematopoietic stem cell (Autologous HSCT)

ยาเคมีบำบัดที่ใช้ในการรักษา AML มีหลาย regimens ขึ้นอยู่กับสภาวะร่างกายของผู้ป่วยและที่มาของการเกิดโรค ทั้งนี้ส่วนใหญ่ว่าที่ใช้ส่วนใหญ่จะเข้าไปขัดขวางการสร้างหรือการทำงานของดีเอ็นเอ โดยแบ่งตามลักษณะของเภสัชวิทยาได้ออกเป็น 7 กลุ่ม ได้แก่

1. กลุ่มสารอัลคิลเลต (Alkylating agents) ได้แก่ บูซันแฟน (Busulfan), คลอแรมบูซิล (Chlorambucil), ซัยโคลฟอสฟาไมด์ (Cyclophosphamide) โดยยากลุ่มนี้ไปขัดขวางการสร้างโปรตีนของเซลล์ ส่งผลให้เซลล์ตายต่อไป

2. กลุ่มยาปฏิชีวนะ (Antitumor antibiotic) ได้แก่ ดอร์โนรูบิซิน (Daunorubicin), ด็อกโซรูบิซิน (Doxorubicin), เอเดรียมายซิน (Adriamycin), ไมโตแซนโทรน (Mitoxantrone) ซึ่งยากลุ่มนี้จะไปขัดขวางการสร้างดีเอ็นเอ ของเซลล์

3. กลุ่มสารต่อต้านการเผาผลาญอาหาร (Antitumor antimetabolic) ได้แก่ เมโทเทรกเซต (Methotrexate), ซิกซ์-เมอร์แคปโทพิวรีน (6-mercaptopurine), ซิกซ์-ธีโอกวานิน (6-thioguanine), ไฟว์-ฟลูออโรยูราซิล (5-Fluorouracil), ซัยโตซีน อะราบิโนไซด์ (Cytosine arabinoside), ซัยโตซา (Cytosar) โดยยากลุ่มนี้จะเข้าไปขัดขวางหรือก่อกดการสร้างกรดนิวคลีอิก ทำให้การสร้างดีเอ็นเอลดลงส่งผลให้การแบ่งเซลล์ลดลงไปด้วย

4. ยาสเตอรอยด์ฮอร์โมน (Steroid hormones) ได้แก่ เพรดนิโซโลน (Prednisolone), เด็กซาเมทาโซน (Dexamethasone) ซึ่งยาจะส่งผลให้เซลล์ไม่เกิดการแบ่งเซลล์ใหม่ ทำให้ไม่มีการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่ม

5. กลุ่มไนโตรซูเรีย (Nitrosoureas) ได้แก่ คาร์มัสทีน (Carmustine), โลมัสทีน (Lomustine), ซีมัสทีน (Semustine) โดยจะยับยั้งไม่ให้เกิดการซ่อมแซมดีเอ็นเอและอาร์เอ็นเอ ส่งผลให้เซลล์ตายในที่สุด

6. กลุ่มอัลลาคอยด์พืช (Plant Alkaloids) หรือวินคา อัลคาลอยด์ (Vinca alkaloid) ได้แก่ วินคริสติน (Vincristine) และวินบลาสติน (Vinblastine) ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ ทำให้การแบ่งตัวของเซลล์สูญเสียไป และเกิดการตายของเซลล์ในที่สุด

7. กลุ่มเบ็ดเตล็ด (Miscellaneous group) ได้แก่ แอสพาราจิ้นเนส (L-asparaginase), ไฮดรอกซียูเรีย (Hydroxyurea) และอีโทโปไซด์ (Etoposide) เป็นต้น โดยแต่ละชนิดจะออกฤทธิ์ขัดขวางการทำงานของเซลล์ในระยะที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับชนิดของยา แต่ส่งผลในการทำลายเซลล์เช่นเดียวกัน

นอกจากนี้ยังพบว่าการรักษาผู้ป่วยระยะ Post-remission therapy ด้วย regimen ที่แนะนำ จะทำให้เพิ่มอัตราการมีชีวิตโดยปราศจากโรคได้นาน 5 ปี ที่ร้อยละ 30-50 โดยตัวอย่าง regimens ที่แนะนำเป็นไปตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3 Regimens ในการรักษาผู้ป่วย AML ที่แนะนำ(21)

Regimen	วันที่ให้ยา
1. VAPA	
1.1 Remission induction (Remission rate 74%)	
Course 1 : Vincristine 1.5 มิลลิกรัม	1,5
Doxorubicin (Adriamycin) 30 มิลลิกรัม	1,2,3
Prednisolone 40 มิลลิกรัม	1-5
Cytosine arabinoside 100 มิลลิกรัม	1-7
	1,5

Regimen	วันที่ให้ยา
Course 2 : Vincristine 1.5 มิลลิกรัม Doxorubicin (Adriamycin) 30 มิลลิกรัม Prednisolone 40 มิลลิกรัม Cytosine arabinoside 100 มิลลิกรัม 1.2 Intensification/Consolidation Course 1-4 : Doxorubicin (Adriamycin) 45 มิลลิกรัม Cytosine arabinoside 200 มิลลิกรัม Course 5-8 : Doxorubicin (Adriamycin) 30 มิลลิกรัม Cytosine arabinoside 150 มิลลิกรัม Course 9-12 : Vincristine 1.5 มิลลิกรัม Prednisolone 800 มิลลิกรัม Methotrexate 7.5 มิลลิกรัม 6-mercaptopurine 500 มิลลิกรัม Course 13-16 : Cytosine arabinoside 200 มิลลิกรัม	1,2 1-5 1-7 1 1-5 1 1-5 1 1-5 1-5 1-5 1-5
2. BFM-83 2.1 Remission induction (Remission rate 80%) Cytosine arabinoside 100 มิลลิกรัม Cytosine arabinoside 200 มิลลิกรัม Daunorubicin 60 มิลลิกรัม VP (Etoposide) 150 มิลลิกรัม 2.2 Intensification/Consolidation Phase 1: Prednisolone 40 มิลลิกรัม GTG 60 มิลลิกรัม Vincristine 1.5 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อสัปดาห์ Doxorubicin 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อสัปดาห์ Cytosine arabinoside 75 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน (4 วันต่อสัปดาห์) Phase 2: GTG 60 มิลลิกรัม Cytosine arabinoside 75 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน (4 วันต่อสัปดาห์) Cyclophosphamide 500 มิลลิกรัม	 1,2 3,8 3-5 1-28 1-28 4 ครั้ง 4 ครั้ง 4 สัปดาห์ 1-28 4 สัปดาห์ 1,28

Regimen	วันที่ให้ยา
2.3 CNS treatment (during phase 2) : cranial irradiation by age (12-18Gy) and IT Cytosine arabinoside	
2.4 Maintenances therapy: GTG 40 มิลลิกรัม	1
Cytosine arabinoside 40 มิลลิกรัมต่อตารางเมตรต่อวัน (4 วันต่อสัปดาห์)	4 สัปดาห์
Doxorubicin 30 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ทุก 8 สัปดาห์	4 ครั้ง
3. POG 8498 (Group II)	
3.1 Remission induction (Remission rate 87%)	
Course 1: Daunorubicin 45 มิลลิกรัม	1-3
Cytosine arabinoside 100 มิลลิกรัม	1-7
GTG 100 มิลลิกรัม	1-7
Course 2: Cytosine arabinoside 100 มิลลิกรัม	1-7
3.2 Intensification/Consolidation	
Course 1: Cytosine arabinoside 3 กรัม ทุก 12 ชั่วโมง	6 ครั้ง
Course 2-5: VP (Etoposide) 250 มิลลิกรัม	1-3
5-azacytidine 300 มิลลิกรัม	1-3
Course 6-9: Prednisolone 800 มิลลิกรัม	1-5
Vincristine 1.5 มิลลิกรัม	1
Methotrexate 7.5 มิลลิกรัม	1-5
6-mercaptopurine 500 มิลลิกรัม	1-5
Course 10-13: Cytosine arabinoside 200 มิลลิกรัม	1-5
3.3 CNS treatment: Intermittent IT. Cytosine arabinoside	

การรักษากรณีกลับเป็นซ้ำของโรค AML พบว่าได้ผลน้อย แต่มีการรักษาที่สามารถทำให้เกิดการ remission ได้อีกร้อยละ 30-40 แต่ก็พบว่าระยะเวลาโรคสงบจะสั้นลงกว่าครั้งก่อนที่มีการ remission ดังนั้นการรักษาด้วยการปลูกถ่ายไขกระดูกจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุด แนวทางการรักษากรณีกลับเป็นซ้ำแบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ

1. ผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 65 ปี กรณีที่ผู้ป่วยมีระยะเวลาสงบของโรคมานานกว่า 1 ปี สามารถให้การรักษาระยะ Induction treatment ด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเดิมที่เคยได้รับก่อนหน้านี้ หรือ สามารถปรับเป็นสูตร MEC ได้ แต่ในกรณีผู้ป่วยมีระยะเวลาสงบของโรคน้อยกว่า 1 ปี ให้ปรับสูตรการรักษาเป็นสูตร MEC หรือ FLAG +/- Idarubicin

สูตร MEC : Mitoxantrone 8 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) วันที่ 1-5

Etoposide 100 มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) วันที่ 1-5

Cytarabine 1 กรัมต่อตารางเมตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) วันที่ 1-5

สูตร FLAG +/- Idarubicin : Fludarabine มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) วันที่ 1-5

Cytarabine 2 กรัมต่อตารางเมตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) วันที่ 1-5

อาจให้ร่วมกับ Idarubicin มิลลิกรัมต่อตารางเมตร ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (IV) วันที่ 1-3

2. ผู้ป่วยอายุมากกว่า 65 ปี กรณีที่ผู้ป่วยมีระยะเวลาสงบของโรคมมากกว่า 1 ปี สามารถให้การรักษาระยะ Induction treatment ด้วยยาเคมีบำบัดสูตรเดิมที่เคยได้รับก่อนหน้านี้ หรือ สามารถปรับเป็นสูตร MEC หรือ FLAG +/- Idarubicin ได้ และกรณีที่ผู้ป่วยมีระยะเวลาสงบของโรคน้อยกว่า 1 ปี ให้พิจารณาเป็นสูตรที่ไม่เคยได้รับมาก่อน (สูตร MEC หรือ FLAG +/- Idarubicin) หรือให้การรักษาแบบประคับประคอง

หากตอบสนองต่อการรักษาในระยะ Induction therapy และกลับมาสู่ภาวะ remission ให้พิจารณาผู้ถ่ายไขกระดูกแก่ผู้ป่วย เพื่อเพิ่มโอกาสในการหายจากโรคต่อไป

การรักษาแบบประคับประคอง คือการรักษาภาวะที่เกิดขึ้นกับร่างกายผู้ป่วย เช่น ภาวะซีด เลือดออก เกร็ดเลือดต่ำ เป็นต้น โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยจะได้รับยาปฏิชีวนะ เพื่อฆ่าเชื้อแบคทีเรีย ไวรัส หรือเชื้อรา ขึ้นอยู่กับภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการ โดยส่วนใหญ่การรักษแบบประคับประคองจะแบ่งออกเป็น 2 ระยะเช่นเดียวกับการรักษาโรค AML(10, 20) คือ

1. การรักษาแบบประคับประคองในระยะ Induction therapy จะให้ยา 2 ชนิดได้แก่ ยาAcyclovir 400 มิลลิกรัม ชนิดรับประทาน โดยให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลาตามที่แพทย์วินิจฉัยโรค ร่วมกับการให้ยาในกลุ่มยาต้านเชื้อรา (Antifungal) เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อรา

2. การรักษาแบบประคับประคองในระยะ Post-remission therapy โดยจะให้ยา 3 ชนิดได้แก่ ยาAcyclovir 400 มิลลิกรัม ชนิดรับประทาน โดยให้วันละ 2 ครั้ง ระยะเวลาตามที่แพทย์วินิจฉัยโรค ร่วมกับการให้ยาในกลุ่มยาต้านเชื้อรา (Antifungal) เพื่อป้องกันการเกิดเชื้อรา และยา G-CSF 300 ไมโครกรัม ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (SC) วันละครั้ง ระยะเวลาตามที่แพทย์วินิจฉัยโรค

ผลข้างเคียงของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด

เนื่องจากการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่ ใช้ระยะเวลาในการรักษานาน และมีกลไกในการทำงานเซลล์โดยที่เซลล์ปกติของร่างกายจะถูกทำลายไปด้วยเช่นเดียวกัน ดังนั้นผลข้างเคียงที่สำคัญจากการได้รับยาเคมีบำบัด ได้แก่

1. ผลต่อระบบเลือด เนื่องจากยาเคมีบำบัดจะเข้าไปทำลายตัวอ่อนของเม็ดเลือดในช่วงระยะแรกของการรักษา แต่เมื่อระดับยาในเลือดลดลง การสร้างเม็ดเลือดก็จะกลับสู่สภาวะปกติ

ดังนั้นผู้ป่วยอาจเกิดภาวะซีด อ่อนเพลีย เหนื่อยล้า ขาดสมาธิ ปวดศีรษะ ใจสั่น หรือเจ็บหน้าอกจากการที่เม็ดเลือดแดงลดลง ภาวะไข้ ติดเชื้อในร่างกายจากการที่เม็ดเลือดขาวลดลงโดยมักพบภายใน 7 วันหลังได้รับยา และจะดีขึ้นภายใน 28 วัน หรือสามารถพบจุดเลือดออกใต้ผิวหนัง เลือดออกในอวัยวะต่างๆจากการที่เกล็ดเลือดลดลง อาการมักเกิดหลังได้รับยาไปประมาณ 2 สัปดาห์ และยังอันตรายมากขึ้นเมื่อเกล็ดเลือดลดต่ำกว่า 20,000 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร รวมถึงเมื่อผู้ป่วยได้รับการฉีดยาเคมีบำบัดเข้าทางหลอดเลือดดำจะส่งผลให้เกิดการอักเสบของหลอดเลือดดำ ลิ่มเลือดอุดตัน หรืออาจเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายได้

2. ผลต่อผิวหนังและเส้นขน โดยยาจะมีการทำลายเซลล์ของต่อมรากผม ส่งผลให้เกิดอาการผมร่วง มักเกิดหลังจากได้รับยาประมาณ 2 สัปดาห์ รวมถึงส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนสีของผิวหนังและเล็บเข้มขึ้นเช่นเดียวกัน และเส้นผมจะกลับงอกใหม่ภายหลังหยุดยาประมาณ 3 ถึง 5 เดือน

3. ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เป็นระบบที่ถูกรบกวนจากยาเคมีบำบัดมากที่สุด ส่วนใหญ่จะเกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนอาจพบในช่วง 24-48 ชั่วโมงหลังได้รับยา และสามารถพบหลังได้รับยาไปแล้วหลายวัน รวมถึงทำให้เกิดแผลในปากได้ หลังได้รับยาประมาณ 2-5 วัน และอาการจะชัดเจนขึ้นในวันที่ 7-14 หลังได้รับยา ส่งผลให้ผู้ป่วยมีอาการเจ็บคอ คอแห้ง กลืนอาหารลำบาก ปวดท้อง ท้องเดิน หรือถึงขั้นดับหรือดื่บอ่อนอักเสบได้ โดยปัจจัยที่ส่งผลผู้ป่วยแต่ละคนอาจมีรูปแบบของการคลื่นไส้ อาเจียนที่ต่างกันมีหลายด้าน เช่น สภาพจิตใจ สภาพร่างกาย เป็นต้น

4. ผลต่อระบบประสาทและกล้ามเนื้อ โดยยาอะรา-ซี (Ara-C) จะส่งผลต่อสมองที่ควบคุมการเคลื่อนไหว ทำให้เกิดอาการ ชาปลายมือ ปลายเท้า แขนขา กล้ามเนื้ออ่อนแรง สูญเสียการทรงตัว ตากระตุก ปวดตาไม่สนิท เป็นต้น

5. ผลต่อระบบไต ซึ่งยาเคมีบำบัดส่วนใหญ่จะขับของเสียออกทางไต ส่งผลให้เป็นพิษต่อไตโดยตรง อาจพบภาวะพิษสภาวะอักเสบ ปัสสาวะเป็นสีน้ำตาลเนื้อ หรือเกิดไตวายจากการเกิดผลึกในท่อไตได้

6. ผลต่อระบบสืบพันธุ์ โดยในเพศชายทำให้เป็นหมัน จากการที่ลดจำนวนและการเคลื่อนไหวของ เซ็ออสูจิลง ในขณะที่เพศหญิงส่งผลให้ประจำเดือนขาดหรือไม่สม่ำเสมอ และเกิดภาวะแท้งในผู้ป่วยเพศหญิง ที่ตั้งครรภ์ได้ โดยอาการเหล่านี้จะหายไปหลังหยุดยาประมาณ 18 ถึง 24 เดือน

2.3 ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (Graft-versus-Host Disease)

ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายผู้ป่วย (GVHD) เกิดจากการที่เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T-cell ของ ผู้บริจาคทำลายเซลล์ต่างๆของผู้ป่วย ทำให้เกิดอาการในอวัยวะต่างๆ เช่น ผื่นที่ผิวหนัง ระบบทางเดินอาหารผิดปกติ หากเกิดอาการภายใน 100 วันหลังได้รับการปลูกถ่ายจะเรียกว่าภาวะส

เต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วยชนิดเฉียบพลัน (acute GVHD) และหากเกิดอาการหลัง 100 วันที่ได้รับการปลูกถ่าย เรียกว่า ภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วยชนิดเรื้อรัง (chronic GVHD) หรือสามารถจำแนก GVHD เป็นระดับตามความรุนแรงของอวัยวะต่างๆ โดยแบ่งออกเป็น 4 ระดับ(22) ดังตารางที่ 4 และจำแนกความรุนแรงของแต่ละอวัยวะดังตารางที่ 5

อัตราการเกิด Acute GVHD ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้อื่นที่มีความเข้ากันของ โปรตีนที่พบบนเซลล์เม็ดเลือดขาวและเนื้อเยื่อในร่างกาย (Human Leukocyte Antigen ; HLA) สูงถึงร้อยละ 49 – 83 และยิ่งสูงมากขึ้นเป็นร้อยละ 67-98 หากได้รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ไม่มีความเข้ากันของ HLA และอัตราการเกิด Chronic GVHD ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้อื่นที่มีความเข้ากันของ HLA เกิดประมาณร้อยละ 25 ในขณะที่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่ไม่มีความเข้ากันของ HLA สูงเพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 3(3)

ตารางที่ 4 การจำแนกความรุนแรงของ Chronic GVHD โดยแบ่งเป็นระดับ (Grade)

ระดับ (Grade)	อวัยวะที่เกี่ยวข้อง			
	ผิวหนัง	ทางเดินอาหาร	ตับ	การทำงานของอวัยวะภายในลดลง
1 (I)	+ ถึง ++	ไม่มี	ไม่มี	ไม่มี
2 (II)	+ ถึง +++	+ ใดๆอย่างหนึ่งหรือทั้งคู่		+ (เล็กน้อย)
3 (III)	++ ถึง +++	++ ถึง +++ ใดๆอย่างหนึ่งหรือทั้งคู่		++ ถึง +++ (มาก)
4 (IV)	++ ถึง +++	++ ถึง +++ ใดๆอย่างหนึ่งหรือทั้งคู่		++++ (ชัดเจน)

ตารางที่ 5 การจำแนกความรุนแรงตามอวัยวะ

ระยะ	+	++	+++	++++
ผิวหนัง	ผื่นนูนราบ < 25%	ผื่นนูนราบ 25-50%	ผื่นหนังอักเสบแดงกระจายทั่วร่างกาย	ผื่นหนังอักเสบแดงร่วมกับตุ่มพุพอง ผื่นหนังหลุดลอก
ทางเดินอาหาร	ท้องเสีย > 500 ml	ท้องเสีย > 1000 ml	ท้องเสีย > 1500 ml	ท้องเสีย > 1500 ml ร่วมกับปวดท้อง
ตับ	bilirubin 2-3 mg/dl	bilirubin 3-6 mg/dl	bilirubin >15 mg/dl	ค่า bilirubin >15 mg/dl

ความรุนแรงของ GVHD จะมากขึ้นตามจำนวน HLA ของผู้บริจาคกับผู้ป่วยที่ไม่ตรงกัน หรือในผู้ป่วย ที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือรังสีรักษาในขนาดสูง ส่งผลให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ (cytokine) ต่างๆ กระตุ้นให้ T cell ของผู้บริจาคทำปฏิกิริยาต่อผู้ป่วยมากขึ้น ภาวะ GVHD ถือเป็นหนึ่งในภาวะแทรกซ้อนที่อันตราย และมีอัตราการเสียชีวิตสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่นพบว่า เป็นสาเหตุที่นำไปสู่การเสียชีวิตถึงร้อยละ 15 จากผู้ป่วยทั้งหมด(6) ภาวะ GVHD เป็นภาวะที่พบอัตราการเสียชีวิตค่อนข้างมาก และการรักษามักไม่ได้ผล ดังนั้นการป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ GVHD จึงเป็นการรักษาที่ดีที่สุด ในปัจจุบันใช้วิธีให้ยากดภูมิคุ้มกันหลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเพื่อป้องกันการเกิดภาวะ GVHD และเนื่องจากหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ผู้ป่วยยังจำเป็นต้องได้รับยาสเตียรอยด์เพื่อป้องกันการปฏิเสธเซลล์ ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ได้รับจากผู้บริจาค (Graft rejection) จนกว่าเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจะเข้ากันได้ และทำงานอย่างสมบูรณ์ในการผลิตเซลล์เม็ดเลือดที่ปกติ(7) รวมถึงเมื่อผู้ป่วยเกิดภาวะ GVHD จะใช้การรักษาด้วยยาสเตียรอยด์ติดต่อกันเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์ ส่งผลให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันลดลง จากการที่เม็ดเลือดขาวชนิด neutrophil ลดต่ำลง ทำให้ผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำ เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะติดเชื้อหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด(4) โดยเฉพาะการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (Invasive fungal Infection : IFI) เนื่องจากพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตชนิด Allogenic HSCT มีอัตราการติดเชื้อราชนิดลุกลามร้อยละ 2-49 และเมื่อผู้ป่วยได้รับการติดเชื้อราชนิดลุกลามจะมีอัตราการตายที่ประมาณร้อยละ 50(8, 9) ดังนั้น จึงเห็นว่า การติดเชื้อราชนิดลุกลามเป็นโรคแทรกซ้อนที่สำคัญที่ควรป้องกันไม่ให้เกิดขึ้นในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะ GVHD เนื่องจากมีอัตราการตายสูงมากกว่าร้อยละ 50 เพิ่มความเจ็บป่วยที่ต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและเพิ่มภาระค่าใช้จ่ายทั้งต่อภาครัฐและต่อตัวผู้ป่วย

2.4 การติดเชื้อราชนิดลุกลาม (Invasive Fungal Infection: IFI)

การติดเชื้อราชนิดลุกลาม คือ การที่ผู้ป่วยมีอาการแสดงว่ามีเชื้อราลุกลามเข้าไปในกระแสเลือด เช่น ผู้ป่วยมีการอักเสบของเยื่อเมือก (mucositis) ผู้ป่วยมีภาวะช็อกจากพิษเหตุติดเชื้อ (Septic shock) มีรอยโรคที่ผิวหนังที่สนับสนุน IFI มีอาการทางสมองที่ไม่ทราบสาเหตุ มีการอักเสบรอบตา (Periorbital inflammation) ท้องเสียอย่างรุนแรง หรือมีฝีที่ตับหรือม้าม เป็นต้น ร่วมกับมีหลักฐานแสดงว่ามีการติดเชื้อราโดยการวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ เช่น มีความผิดปกติของภาพรังสีวิทยา มีผลการเพาะเชื้อในเลือด น้ำในช่องปอด หรือน้ำไขสันหลังพบเชื้อรา หรือผลการตรวจชิ้นเนื้อ (histopathology) พบเชื้อรา(10) ทั้งนี้การวินิจฉัย IFI ค่อนข้างยาก เนื่องจากการนำเลือด น้ำในช่องปอด หรือน้ำไขสันหลังมาเพาะมักจะไม่พบเชื้อ รวมถึงต้องใช้เวลาในการเพาะเชื้อที่ค่อนข้างนาน หรือหากพบเชื้อผู้ป่วยมักจะมีการติดเชื้อไปทั่วร่างกายแล้ว(11) การวินิจฉัยว่าผู้ป่วยเป็น IFI จึงใช้เวลานาน ส่งผลให้การรักษาเป็นไปอย่างล่าช้าและอัตราการตายสูง ดังนั้นการรักษารักษาการติดเชื้อรา IFI ที่ดีที่สุดคือการให้ยาป้องกันไม่ให้เกิด IFI การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้เกิดการติดเชื้อราชนิดลุกลาม ความรุนแรงจะเพิ่มขึ้นเมื่อมีปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่น (Allogenic HSCT) ผู้ป่วยอายุมาก ผู้ป่วยที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวชนิด Neutrophil ต่ำ ผู้ป่วย GVHD และผู้ป่วยที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน เป็นต้น โดยเชื้อราที่เป็นสาเหตุหลักทำให้เกิดการติดเชื้อลุกลาม ได้แก่ เชื้อราชนิด *Candida species* (*Candida spp.*) และ *Aspergillus species* (*Aspergillus spp.*) ซึ่งพบว่าผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมีอัตราการติดเชื้อราชนิดลุกลามจากเชื้อรา *Candida spp.* ที่ร้อยละ 22-28 และ *Aspergillus spp.* ที่ร้อยละ 43-64 ทั้งนี้ผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิด AML พบอัตราการติดเชื้อรา IFI ประมาณร้อยละ 5-40 โดยร้อยละ 95 ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลุกลาม IFI เกิดจากเชื้อรา 2 ชนิดนี้(4, 12)

การป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (IFI) ในผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้อื่น มีแนวทางการปฏิบัติ 5 แนวทาง โดยมีการกำหนดระดับความน่าเชื่อถือเป็นระดับตามหลักฐานทางวิชาการ(23, 24) ดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แนวทางปฏิบัติที่ใช้ในการป้องกันการเกิด IFI ในผู้ป่วย Allogenic HSCT ที่มีภาวะ GVHD

แนวทางการรักษา ยาต้านเชื้อรา	ECIL-5 2013	ESCMID 2014	DGHO 2014	GITMO 2014	NCCN 2015
Fluconazole 400 mg OD (บัญชี ก)	A III	-	-	-	-
Itraconazole 400 mg OD (บัญชี ค)	B I	C II	C I	-	-
Voriconazole 200 mg BID (บัญชี จ(2))	B I	C II	C I	B I	2B
Posaconazole 200 mg q 8 h (oral sol/tab) (NED)	A I	A I	A I	A I	1
Caspofugin 50 mg QID (NED)	-	-	-	C III	2B
Micafungin 50 mg QID (NED)	C II	C III	C II	C III	2B
L-AmB (บัญชี จ(2))	C II	-	-	C III	-

จากตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่ามียา 2 ชนิดคือ Fluconazole และ Posaconazole ที่มีความน่าเชื่อถือระดับ A คือ แนะนำให้ใช้เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการสนับสนุน และหากพิจารณาจากแนวทางปฏิบัติทั้ง 5 แนวทางปฏิบัติ มียาเพียง 3 ชนิด คือ Voriconazole Posaconazole และ Micafungin ที่แนะนำให้เลือกใช้ในทุกแนวทางปฏิบัติ แต่หากพิจารณาจากความน่าเชื่อถือของหลักฐานทางวิชาการ จะพบว่ายา Posaconazole ถูกแนะนำให้ใช้ในทุกแนวทางปฏิบัติและมีระดับความน่าเชื่อถือสูงสุด

สอดคล้องกับแนวทางการปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและการจัดการการติดเชื้อราชนิด Aspergillosis จาก Infectious Disease Society of America (IDSA Guideline) 2016 ระบุแนวทางปฏิบัติสำหรับการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจาก Aspergillus (Aspergillosis) แนะนำให้ใช้ Posaconazole เป็นตัวแรก เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการที่น่าเชื่อถือสูงสุด เช่นเดียวกับแนวทางปฏิบัติในการป้องกันการติดเชื้อรา Aspergillosis ในผู้ป่วย Allogenic HSTC ที่มีภาวะ GVHD แนะนำให้ใช้ Posaconazole เป็นตัวแรกเช่นกัน(25)

จากการตรวจสอบบัญชียาหลักแห่งชาติพบว่า มียาที่ระบุข้อบ่งใช้ในบัญชียาหลัก สำหรับการ
รักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลาม(26) ตามตารางที่ 7

ตารางที่ 7 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ที่ระบุข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลาม

ชื่อยา	รูปแบบยา	บัญชี	ข้อบ่งใช้
Conventional Amphotericin B	ผง (Sterile powder)	ง	ใช้สำหรับการรักษา invasive fungal infections
Liposomal Amphotericin B	ผง (Sterile powder)	จ2	ใช้รักษา invasive fungal infections (ยกเว้น aspergillosis) ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อยา conventional amphotericin B
Fluconazole	แคปซูล	ก	1. ใช้สำหรับ invasive fungal infection บางชนิด 2. ใช้สำหรับ dermatomycoses
Voriconazole	เม็ด และ ผง (Sterile powder)	จ2	1. ใช้รักษา invasive aspergillosis 2. ใช้รักษา invasive fungal infection จากเชื้อ Fusarium spp. และ Scedosporium spp.
Itraconazole	น้ำ (Oral Solution)	ง	1. ใช้กับผู้ป่วยที่รับประทานยาแคปซูลไม่ได้ 2. เป็นยาแทน (alternative drug) สำหรับ invasive fungal infection

จากตารางที่ 7 ยาที่อยู่ในรายการบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2565 และมีระบุข้อบ่งใช้
สำหรับการรักษา IFI ได้แก่ Amphotericin B (Conventional และ Liposomal) Fluconazole
Voriconazole และ Itraconazole จะพบว่าประเทศไทย ใช้ยากลุ่มไตรอะโซล (triazoles) เป็นหลัก
แต่ทั้งนี้ตามแนวทางปฏิบัติ จากการประชุมผู้เชี่ยวชาญเมื่อวันที่ 5 มกราคม 2561 ในผู้ป่วยที่มีความ
เสี่ยงในการติดเชื้อ ออ IFI จะให้ยา Fluconazole แคปซูล ขนาด 400 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง เพื่อ
ป้องกันการเกิด IFI เนื่องจาก ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสการติดเชื้อ IFI สูง และเมื่อติดเชื้อแล้ว การให้การ
รักษามักไม่ได้ผล การให้ยาเพื่อป้องกันการเกิด IFI จึงเป็นแนวทางปฏิบัติในปัจจุบัน และยาที่เลือกใช้

ได้แก่ Fluconazole เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ มีราคาถูก และระบุข้อบ่งใช้สำหรับการรักษา IFI บางชนิด

ยา Fluconazole เป็นยาตัวแรกในกลุ่ม Triazoles ปัจจุบันขึ้นทะเบียนผ่านองค์การอาหารและยา 2 รูปแบบ (27-29) คือ

1). รูปแบบเม็ดแคปซูลขนาด 200 มิลลิกรัมต่อเม็ด จัดอยู่ในบัญชี ก ระบุข้อบ่งใช้สำหรับรักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลาม (invasive fungal infection: IFI) บางชนิดและ ใช้สำหรับการติดเชื้อราบริเวณผิวหนัง (dermatomycoses)

2). รูปแบบยาฉีดขนาด 100 มิลลิกรัมต่อ 50 มิลลิลิตร จัดอยู่ในบัญชี ค ระบุข้อบ่งใช้เป็นยาแทน (alternative drug) ของยา amphotericin B ในการรักษา Cryptococcosis หรือ Candidiasis เมื่อผู้ป่วย ไม่สามารถใช้ Amphotericin B ได้ โดยยา Fluconazole ออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อราชนิด Candida spp. เกือบทุกตัว ยกเว้น Candida krusei และ Candida glabrata รวมถึงออกฤทธิ์ได้ดีต่อ Cryptococcus spp. ยาถูกดูดซึมได้ดีมี Bioavailability มากกว่าร้อยละ 90

ทั้งนี้ไม่มีข้อบ่งใช้จำเพาะในการป้องกันการติดเชื้อราหลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตตามที่ขึ้นทะเบียนไว้ แต่ปัจจุบันมีการนำมาใช้เนื่องจากเป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลัก และราคาถูก ออกฤทธิ์ได้ดีต่อเชื้อรา Candida spp. โดยขนาดที่ใช้คือ 400 มิลลิกรัมต่อวัน หากผู้ป่วยที่มีค่า Creatinin Clearance (CrCl) ระหว่าง 50-21 ml/min และน้อยกว่า 21 ml/min ให้ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 และ 75 ตามลำดับ และไม่ต้องปรับขนาดยาในผู้ป่วยตับ (23) กรณีผู้ป่วยตั้งครรภ์ ยา Fluconazole จัดเป็น Pregnancy category D มีผลต่อทารกในครรภ์และสามารถผ่านทางน้ำนมได้ ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยที่อยู่ระหว่างตั้งครรภ์ และควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยให้นมบุตร แต่เมื่อพิจารณาจากอัตราการติดเชื้อ IFI พบว่า ร้อยละ 95 เป็นเชื้อราชนิด Candida spp. และ Aspergillus spp.(4, 12) โดย Fluconazole นั้นออกฤทธิ์ได้ดีเฉพาะ Candida spp. และไม่สามารถป้องกันได้หากผู้ป่วยติดเชื้อราจาก Aspergillus spp. จึงเป็นข้อด้อยของยา Fluconazole

ยาฆ่าเชื้อราในกลุ่ม triazoles ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งเอนไซม์ lanosterol 14-a demethylase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน lanosterol เป็น ergosterol ส่งผลให้การสังเคราะห์ ergosterol ลดลง โดย ergosterol เป็นสารที่จำเป็นต่อโครงสร้างของผนังเซลล์ของเชื้อรา ทำให้มีการเพิ่มของ permeability เกิดการทำลายของเซลล์เชื้อรา โดยยาในกลุ่มนี้มีข้อจำกัดคือ เกิดอันตรกิริยา (Drug Interaction) กับยาอื่นค่อนข้างมาก จึงต้องมีการระมัดระวังเมื่อใช้ร่วมกับยาตัวอื่น รวมถึงมีผลข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ตามตารางที่ 4(10, 27, 28)

ตารางที่ 8 อาการไม่พึงประสงค์กลุ่ม Triazoles

จำแนกตามกลุ่มอวัยวะ	อาการไม่พึงประสงค์
ทางเดินอาหาร (Gastrointestinal)	คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดท้อง
หัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular)	ตัวซีดเหลือง (Pallor) อาการบวมแบบ Angioedema
ประสาทและสมอง (Central nervous system)	ปวดศีรษะ งงศีรษะ
ต่อมไร้ท่อ (Endocrine)	ไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง (Hypertriglyceridemia) โพแทสเซียมต่ำ (Hypokalemia)
ตับ (Hepatic)	ตับอักเสบ ค่าเอนไซม์ตับขึ้น
ทางเดินหายใจ (Respiratory)	หายใจลำบาก (Dypnea)
ระบบเลือด (Hematologic)	เม็ดเลือดขาวต่ำ (Leukopenia) เกล็ดเลือดต่ำ (Thrombocytopenia)
ผิวหนัง (Dermatologic)	ผื่น ผมร่วง (Alopecia)

Posaconazole เป็นยาใหม่ที่สุดในกลุ่ม Triazole (Second generation) ที่พัฒนามาจากยา Itraconazole มีการออกฤทธิ์ต้านเชื้อราได้ในวงกว้าง (Broad spectrum) ออกฤทธิ์ดีทั้งเชื้อราชนิด Yeasts (*Candida* spp.) Molds (*Aspergillus* spp.) และ Mucomycetes ยาจะดูดซึมได้ดีขึ้นเมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง และแบ่งให้วันละ 2 ครั้ง (30, 31) ข้อบ่งใช้ที่ขึ้นทะเบียนกับคณะกรรมการอาหารและยา มี 2 ข้อบ่งใช้ (32) คือ

1. ใช้ป้องกันการติดเชื้อรา *Candida* spp. และ *Aspergillus* spp. ชนิดลุกลาม (Invasive fungal infection; IFI) ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงที่จะติดเชื้อราสูงที่เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่อง เช่น ผู้ป่วยปลูกถ่ายไขกระดูกที่ใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตของผู้อื่น (Allogenic HSCT) ที่มีภาวะ GVHD หรือผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด (Hematologic malignancies) ที่มีภาวะ neutrophil ต่ำต่อเนื่อง (neutropenia) จากการได้รับยาเคมีบำบัด (Chemotherapy)

2. ใช้รักษาการติดเชื้อราชนิด *Candida* ในช่องปาก (Oropharyngeal Candidiasis) รวมถึงการกลับเป็นซ้ำหลังจากได้รับการรักษาด้วย Itraconazole และ/หรือ Fluconazole

ยา Posaconazole มี 2 รูปแบบคือ รูปแบบเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบชะลอ (Delayed-release tablet) 100 มิลลิกรัมต่อเม็ด และรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน (Oral suspension) ขนาด 40 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ขวดละ 105 มิลลิลิตร โดยทั้ง 2 รูปแบบมีขนาดวิธีใช้ที่ต่างกันเนื่องจากประสิทธิภาพการดูดซึมยาที่ไม่เท่ากัน โดยรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนจะเพิ่มการดูดซึมมากถึง 4 เท่าเมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่มีไขมันสูง และเพิ่มการดูดซึมมากขึ้น 3 เท่า เมื่อรับประทานร่วมกับอาหารที่ไม่มีไขมัน ในขณะที่อาหารไม่มีผลต่อการดูดซึมยารูปแบบเม็ดชนิดปลดปล่อยแบบชะลอ(30) ขณะนี้ยา Posaconazole เป็นยาชนิดเดียวที่มีการระบุข้อบ่งใช้สำหรับการป้องกันการติดเชื้อราจาก *Candida* spp. และ *Aspergillus* spp. หลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะ GVHD โดยขนาดยาที่ใช้ ในรูปแบบเม็ดคือ 300 มิลลิกรัม วันละ 1 ครั้ง และในรูปแบบยาน้ำแขวนตะกอนคือ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง แนะนำให้รับประทานยาพร้อมอาหารที่มีไขมันสูงจะช่วยเพิ่มการดูดซึมยา ผู้ป่วยไตไม่จำเป็นต้องปรับขนาดยา จัดอยู่ใน Pregnancy category C และผู้ป่วยให้นมบุตรต้องเปรียบเทียบข้อดีและข้อเสียเนื่องจากข้อมูลยังไม่เพียงพอ

ปัจจุบันยาที่นำมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราได้แก่ยา Fluconazole โดยยังไม่มีข้อบ่งใช้จำเพาะสำหรับการป้องกันการติดเชื้อราในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะ GVHD ตามที่ขอขึ้นทะเบียนกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และพบว่าผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมหลังได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตเป็นเชื้อราชนิด *Candida* spp. และ *Aspergillus* spp. เป็นหลัก ดังนั้นหากเปรียบเทียบยาทั้ง 2 ชนิดพบว่า Posaconazole มีฤทธิ์ในการป้องกันเชื้อรา ที่เป็นสาเหตุหลักได้ทั้ง 2 ชนิด ในขณะที่ Fluconazole มีฤทธิ์ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิด *Candida* spp. แต่ไม่สามารถป้องกันการติดเชื้อราชนิด *Aspergillus* spp. ได้ รวมทั้งมีเพียง Posaconazole ที่ขึ้นทะเบียนระบุข้อบ่งใช้ที่จำเพาะสำหรับป้องกันการติดเชื้อราในปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะ GVHD และได้รับการยอมรับให้นำมาใช้ ในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวตามแนวทางการปฏิบัติทั้ง 5 แนวทางปฏิบัติที่กล่าวมาข้างต้นเนื่องจากมีงานวิจัยสนับสนุนระดับ A แต่ทั้งนี้ Posaconazole เมื่อเปรียบเทียบกับ Fluconazole พบว่าราคาแพงกว่า(33) ตามตารางที่ 8

ตารางที่ 9 ตารางแสดงต้นทุนราคายาฆ่าเชื้อรา

ยา	ราคากลาง (บาท / หน่วย)	ขนาดที่แนะนำ ต่อวัน	ค่าใช้จ่ายต่อวัน (บาท)
Fluconazole (200 มิลลิกรัมต่อเม็ด)	5.51	400 มิลลิกรัม วันละครั้ง	11.02
Posaconazole suspension (40 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร / 105 มิลลิลิตรต่อขวด)	15,000	200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง	2,142.86

2.5 การประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

การประเมินผลทางเศรษฐศาสตร์ปัจจุบันมีการนำมาใช้ในการประเมินค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพมากขึ้น เนื่องจากปัญหาค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพในปัจจุบันเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ ซึ่งส่งผลกระทบต่อทั้งผู้ป่วย บุคลากรทางการแพทย์ และรัฐบาล ทำให้ประเทศไทยสูญเสียรายจ่ายและทรัพยากรจำนวนมากสวนทางกับเศรษฐกิจของประเทศ และเนื่องจากทรัพยากรที่จำกัดจึงต้องนำหลักการประเมินทางเศรษฐศาสตร์มาช่วยในการตัดสินใจเลือกทางเลือก ที่คุ้มค่าและได้ประโยชน์สูงสุด

ประเด็นสำคัญที่มีการนำหลักเศรษฐศาสตร์มาประยุกต์ใช้มากที่สุดได้แก่

1. ค่าใช้จ่ายด้านสาธารณสุขของประเทศ (Healthcare expenditure) เนื่องจากค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพที่เพิ่มสูงขึ้นในแต่ละปี ส่งผลให้ต้นทุนความเจ็บป่วยและค่าบริการสุขภาพสูงขึ้น

2. พฤติกรรมของผู้ใช้บริการสาธารณสุข (Consumer behavior) และพฤติกรรมการจัดบริการสุขภาพ (Provider behavior) เพื่อทำให้เกิดความเข้าใจความคุ้มค่าหรือความสูญเสียทางเศรษฐกิจที่เกิดจากพฤติกรรมของผู้ใช้บริการสาธารณสุขและพฤติกรรมการจัดบริการสุขภาพ เพื่อนำไปกำหนดนโยบายที่ช่วยลดความสูญเสียทางเศรษฐกิจลงได้

3. ระบบประกันสุขภาพ (Health insurance) เป็นการศึกษารูปแบบการสร้างหลักประกันสุขภาพให้ประชาชน เพื่อลดภาระค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นจากค่ารักษาพยาบาล โดยเฉพาะการรักษาพยาบาลที่มีค่าใช้จ่ายสูง

4. ระบบคลังสาธารณสุข (Healthcare financing) คือการทำหลักเศรษฐศาสตร์มาใช้จะช่วยในการศึกษาภาพรวมของรายจ่ายว่ามาจากแหล่งใดและสามารถนำผลลัพธ์ที่ได้ไปแก้ไขปัญหาเพื่อลดค่าใช้จ่ายลง

5. เศรษฐศาสตร์กับการวิเคราะห์และประเมินผลเพื่อพัฒนางานบริการสาธารณสุข (Economic Evaluation) ศึกษาการเปรียบเทียบระหว่างต้นทุนและผลที่ได้ของผลิตภัณฑ์และงานบริการสาธารณสุขเพื่อหาทางเลือกที่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากที่สุด

2.5.1 การประเมินต้นทุนในทางเภสัชเศรษฐศาสตร์ สามารถแบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

1. ต้นทางตรง (Direct cost) ประกอบด้วย 2 ประเภทคือ

1.1 ต้นทุนที่เกี่ยวกับทางการแพทย์ (Direct medical cost) ได้แก่ ทรัพยากรที่ถูกนำไปใช้ในการดำเนินมาตรการทางสุขภาพ เช่น ค่ารักษาพยาบาล ค่าวินิจฉัยโรค ค่าการติดตาม ฟันฟู ค่ายาทั้งที่ได้รับจากโรงพยาบาลหรือซื้อจากร้านขายยา ค่าเจาะเลือดหรือวัดผลทางห้องปฏิบัติการ และการดูแลเกี่ยวกับสุขภาพของผู้ป่วย โดยที่ไม่คำนึงว่าจะเกิดขึ้นภายในหรือภายนอกโรงพยาบาล เป็นต้น

1.2 ต้นทุนที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ (Indirect medical cost) ได้แก่ ทรัพยากรที่ต้องสูญเสียไปเมื่อเกิดการรักษาหรือการดำเนินมาตรการทางสุขภาพโดยที่ไม่เกี่ยวข้องกับทาง การแพทย์ ซึ่งปกติจะเป็นค่าใช้จ่ายที่ผู้ป่วยต้องจ่ายเองนอกเหนือจากค่าบริการทางการแพทย์ เช่น ค่าเดินทางมารักษาโรงพยาบาล ค่าจ้างคนดูแลบ้านหรือตัวผู้ป่วยเองขณะรักษาตัวอยู่โรงพยาบาล ค่าอาหารของผู้ป่วย รวมถึงค่าสิ่งอำนวยความสะดวกต่างๆของผู้ป่วย เป็นต้น

2. ต้นทุนทางอ้อม (Indirect cost) ได้แก่ ผลผลิตที่สูญเสียไปจากการเจ็บป่วยหรือเสียชีวิตของผู้ป่วยและของผู้ดูแลผู้ป่วย เช่น ค่าจ้าง เงินเดือน หรือรายได้ที่สูญเสียไปของทั้งผู้ป่วยและผู้ดูแลเมื่อผู้ป่วยต้องเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาล กรณีผู้ป่วยพิการแบบถาวรทำให้สูญเสียรายได้จากเดิมที่เคยได้ หรือเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต เป็นต้น ทั้งนี้ต้นทุนทางอ้อมนั้นขึ้นอยู่กับบริบท

3. ต้นทุนที่ไม่สามารถจับต้องได้ (Intangible cost) ต้นทุนประเภทนี้ยังไม่เป็นที่ยอมรับในหลายภาคส่วน เนื่องจากเป็นต้นทุนที่ไม่สามารถวัดได้แน่นอน เช่น การเจ็บปวดจากการรักษา ความทุกข์ทรมานจากการเจ็บป่วย เป็นต้น รวมถึงไม่ถูกแนะนำให้นำมารวมกับต้นทุนทั้งหมดที่ใช้ในการประเมินทุน ในคู่มือแนะนำเสนอแนวทางและมาตรฐานการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของประเทศไทย ซึ่งพัฒนาโดยโครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายสุขภาพ (HITAP) ซึ่งเป็นที่นิยมในประเทศไทยเนื่องจากพัฒนาโดยองค์กรไม่แสวงหากำไรภายใต้กระทรวงสาธารณสุข

การเลือกต้นทุนที่นำมาประเมินความค่านั้นขึ้นอยู่กับข้อกำหนดมุมมอง (Perspective) ที่จะใช้ในการศึกษาให้ชัดเจน เนื่องจากการกำหนดมุมมองที่แตกต่างกันจะส่งผลในการเลือกต้นทุนทั้งทางตรงและทางอ้อมที่ต่างกันด้วย ยกตัวอย่างมุมมองที่ใช้อยู่ในการศึกษาด้าน เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข คือ มุมมองทางสังคม (Societal perspective) เนื่องจากงานด้านสาธารณสุขส่งผลกระทบต่อประชาชนเป็นวงกว้างและครอบคลุมในทุกด้าน การกำหนดมุมมองประเภทนี้จะช่วยให้เห็นถึงความคุ้มค่าที่เกิดขึ้นแก่ส่วนรวมได้มากกว่า ดังนั้นการเลือกต้นทุนที่จะนำมา

วิเคราะห์จำเป็นต้องใช้ต้นทุนที่เกิดขึ้นทั้งต่อตัวผู้ป่วยและผลกระทบต่อสังคมที่เกิดขึ้น นอกจากนี้ยังมีมุมมองที่สำคัญอื่นๆ เช่น มุมมองของสถานบริการ มุมมองของผู้สนับสนุนงบประมาณ (ใช้ในกรณีการประเมินความคุ้มค่าของนโยบายด้านสาธารณสุขของรัฐบาล) หรือมุมมองของผู้ป่วย เป็นต้น

2.5.2 การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์(34)

ปัจจุบันการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในการประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เพื่อช่วยในการวิเคราะห์ความคุ้มค่าในงานด้านเภสัชกรรม เช่น การเปรียบเทียบยาที่ให้ประสิทธิภาพดีกว่าในราคาที่ถูกลงกว่า ความคุ้มค่าของการได้รับวัคซีนกรณีต้องเสียค่าใช้จ่ายเปรียบเทียบผลดีและผลเสียที่ได้รับจากยา เป็นต้น โดยการประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์สามารถแบ่งออกเป็น 4 วิธี ได้แก่

1. การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำสุด (Cost-Minimization Analysis; CMA)

เป็นการเปรียบเทียบทางเลือกที่มีผลลัพธ์เท่าเทียมกันแต่มีต้นทุนที่เป็นตัวเงินต่างกัน โดยวัดผลที่ได้เป็นจำนวนเงินที่ต่ำที่สุด แต่อย่างไรก็ตามมีผู้เชี่ยวชาญหลายท่าน เสนอแนะว่า CMA ไม่ถือเป็นการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ทางการแพทย์ เนื่องจากการคำนวณผลลัพธ์ที่เท่าเทียมกันนั้นไม่สามารถทำได้ เพราะมีโอกาสน้อยมากที่จะมีการศึกษาที่สามารถพิสูจน์ความเท่าเทียมกันของผลลัพธ์ที่แน่นอน ดังนั้นการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์มีโอกาสน้อยมากที่จะใช้ CMA ในการประเมิน โดยส่วนใหญ่จะใช้ในการวิเคราะห์ว่าตัวยาใดมีต้นทุนต่ำที่สุดเมื่อได้ผลลัพธ์ทางคลินิกที่สมมูลย์กัน

2. การวิเคราะห์ต้นทุนผลได้ (Cost-Benefit Analysis; CBA)

เป็นการวัดต้นทุนและผลลัพธ์ในรูปแบบของตัวเงิน โดยไม่ว่าผลลัพธ์นั้นจะเป็นหน่วยใดจะต้องแปลงเป็นหน่วยของตัวเงินเสมอ การประเมินประเภทนี้จะสามารถเปรียบเทียบการรักษาระหว่างชนิดต่างๆได้ โดยผลการประเมินจะแสดงในรูปแบบผลได้สุทธิ (Benefit to cost ratio) ซึ่งอาจเป็นผลบวกหรือผลลบก็ได้ เช่น การเปรียบเทียบยาลดไขมันกลุ่ม Statins ชนิดใหม่กับวัคซีนป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ เป็นต้น โดยส่วนใหญ่จะนำการประเมินชนิดนี้ในการวัดความประสงค์ที่จะจ่าย (Willingness-to-pay ; WTP) เพื่อลดความเสี่ยงในการเกิดโรค เช่น เปรียบเทียบระหว่างความเสี่ยงในการเกิดโรคกรณีได้รับวัคซีนและไม่ได้รับวัคซีน เป็นต้น

3. การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (Cost-Effectiveness Analysis; CEA)

เป็นการเปรียบเทียบต้นทุนที่เป็นตัวเงินกับผลลัพธ์ที่ได้เป็นประสิทธิผลทางคลินิก ยกตัวอย่างเช่น เปรียบเทียบค่าระดับน้ำตาลในเลือด จำนวนปีที่มีอายุยืนยาวขึ้น หรือจำนวนวันที่ผู้ป่วยปราศจากโรค เป็นต้น โดยทางเลือกใดที่มีค่าใช้จ่ายน้อยที่สุดที่สามารถให้ผลลัพธ์ทางคลินิกเทียบเท่าหรือดีกว่าจะถือว่ามีประสิทธิภาพมากที่สุด ทั้งนี้การวัดผลลัพธ์ทางคลินิกนั้นทาง HITAP

แนะนำให้ใช้ผลลัพธ์สุดท้าย (Final outcomes) ที่ต้องการมาเป็นผลลัพธ์ทางสุขภาพที่นำมาประเมิน แต่หากผลลัพธ์สุดท้ายไม่สามารถนำมาประเมินได้ สามารถใช้ผลลัพธ์ที่เป็นตัวแทน (Intermediate outcomes) ทดแทนได้ โดยต้องแสดงถึงเหตุผล ความจำเป็น รวมถึงแสดงความสัมพันธ์ระหว่างผลลัพธ์ตัวแทนกับผลลัพธ์สุดท้าย

การประเมินรูปแบบ CEA พบมากที่สุดในการประเมินทางเภสัชศาสตร์ เนื่องจากเป็นการประเมินผลที่ได้ทางคลินิกแบบตรงไปตรงมา ทำให้เข้าใจง่าย รวมถึงนำมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ได้อย่างดี แต่ก็ยังมีข้อจำกัดในส่วนของตัวเลือกที่นำมาเปรียบเทียบนั้น จำเป็นต้องใช้ตัวเลือกที่ให้ผลลัพธ์ทางคลินิกเหมือนกัน เช่น ยาที่ให้ผลการรักษามะเร็งไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกับยาที่ใช้ในการรักษาโรคมองได้

4. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis; CUA)

เป็นการวิเคราะห์ต้นทุนในรูปแบบตัวเงินและวัดผลลัพธ์เป็นอรรถประโยชน์ (Utility) ซึ่งเป็นค่าพิเศษของการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลโดยวัดได้ทั้งเชิงปริมาณและคุณภาพ ส่วนใหญ่การประเมินประเภทนี้จะเป็นการต่อยอดการประเมินประเภท CEA ทั้งนี้ค่าผลได้ที่นิมนนำมาใช้ เช่น ปีสุขภาวะ (Quality adjusted life-year, QALY) หมายถึง สภาวะที่ผู้ป่วยมีสุขภาพสมบูรณ์ในระยะเวลา 1 ปี หรือปีชีวิตที่ทุพพลภาพ (Disability-adjusted life years, DALY) หมายถึง สภาวะที่ผู้ป่วยทุพพลภาพในระยะเวลา 1 ปี เป็นต้น

การวิเคราะห์ค่า QALY นั้น จะได้มาจากการนำค่าอรรถประโยชน์ (Utility ; U) คูณกับผลได้ทางคลินิก (Life year-gained ; LYG) โดยค่าอรรถประโยชน์จะมีค่าอยู่ระหว่าง 0 ถึง 1 โดยที่ค่า 0 หมายถึงผู้ป่วยเสียชีวิต และ 1 หมายถึงผู้ป่วยมีสภาวะทางสุขภาพสมบูรณ์ที่สุด ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น 15 ปี โดยที่มีสภาวะสมบูรณ์ (ค่าอรรถประโยชน์เท่ากับ 1) ดังนั้น QALY ในผู้ป่วยรายนี้เท่ากับ 15×1 คือ 15 ปีที่ผู้ป่วยมีสภาวะสมบูรณ์ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม อาจพบว่าค่าอรรถประโยชน์เป็นค่าติดลบได้ นั่นหมายถึงผู้ป่วยมีสภาวะทางสุขภาพที่เลวร้ายมากกว่า การเสียชีวิต เนื่องจากโรคบางชนิดไม่ได้ส่งผลต่ออายุไขของผู้ป่วยเพียงอย่างเดียว แต่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่เหลืออยู่ของผู้ป่วยด้วย

2.5.3 การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)(34, 35)

การวิเคราะห์ความไวนิยมนำมาใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ที่ใช้การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลที่อาศัยแบบจำลอง (Model-based cost-effectiveness analysis) ตัวแปรต่างๆ ซึ่งการวิเคราะห์ความไวเป็นการจัดการกับความไม่แน่นอนที่ส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงของผลลัพธ์ที่ได้จากการศึกษา โดยการวิเคราะห์ความไวนั้นสามารถแบ่งออกเป็น 2 แนวทาง ได้แก่

1. การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (Non-Probabilistic หรือ Deterministic sensitivity analysis) ได้แก่ One-way Sensitivity analysis เป็นวิธีที่นิยมใช้มากที่สุด เนื่องจากเป็นการวิเคราะห์ความไวของตัวแปรที่ใช้ทีละตัว โดยกำหนดให้ตัวแปรอื่นๆคงที่ ตัวอย่างของค่าตัวแปรที่นิยมนำมาผันแปร เช่น ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard deviation) ค่าต่ำสุด สูงสุด เป็นต้น เมื่อได้ผลลัพธ์จากการวิเคราะห์ความไวแล้ว นิยมนำมาเปรียบเทียบกับว่าตัวแปรใดส่งผลต่อผลลัพธ์มากที่สุดในรูปแบบของทอร์นาโด ไดอะแกรม (Tornado diagram)

2. การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis: PSA)

การประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ของเทคโนโลยีสุขภาพโดยวิธีการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลที่อาศัยแบบจำลอง (Model-based cost-effectiveness analysis) ข้อมูลของตัวแปรต่าง ๆ ได้แก่ ความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ อรรถประโยชน์ และต้นทุน มักมีความไม่แน่นอน ดังนั้นจึงจำเป็นต้องวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) เพื่อแสดงให้เห็นว่าตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองมีผลต่อความแปรปรวนของผลลัพธ์ ได้แก่ ต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ค่าอ้างอิงมากน้อยเพียงใด การวิเคราะห์ความไวของผลลัพธ์มี 2 แบบ ได้แก่ การวิเคราะห์ความไวแบบไม่อาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis: PSA) และการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Non-probabilistic sensitivity analysis) ข้อเสนอแนะของคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพในประเทศไทยแนะนำให้ใช้การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น ซึ่งใช้การสุ่มด้วย Monte Carlo stimulation จำนวน 1000 ครั้ง ด้วยโปรแกรม Microsoft excel และรายงานผลในรูปแบบของ Cost-effectiveness Acceptability Curve

2.6 งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของยาโพซาโคนาโซลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย

จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับประสิทธิผลของยา Posaconazole เพื่อป้องกันการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วยเปรียบเทียบกับยา Fluconazole นั้น สำหรับประเทศไทยยังไม่มีการศึกษาดังกล่าว แต่มีการศึกษาต่างประเทศเพียงการศึกษาเดียว คือการศึกษาของ Ullmann และคณะ ปี 2007(36) เป็นการศึกษา multi-center ที่มีการวิจัยแบบทดลองโดยมีการสุ่มและควบคุม (randomized controlled trial, Double blind) จำนวนประชากรทั้งหมด 600 รายเปรียบเทียบระหว่างได้รับยา Posaconazole 301 ราย และ Fluconazole 299 ราย มีค่าเฉลี่ยการได้รับยา Posaconazole ขนาด 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง นาน 80 วัน และ Fluconazole 400 มิลลิกรัม

นาน 77 วัน ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย โดยติดตามภาวะการติดเชื้อราชนิดลูกกลมและอัตราการตายในช่วง 112 วัน ผลการศึกษาพบว่า ประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมของ Posaconazole และ Fluconazole ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากอัตราการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลูกกลมของยา Posaconazole และ Fluconazole อยู่ที่ร้อยละ 5.3 และ 9.0 ตามลำดับ ($P=0.07$) แต่ยา Posaconazole สามารถป้องกันการเกิดภาวะการติดเชื้อราชนิดลูกกลมที่เกิดจากเชื้อ *Aspergillus* species (Invasive Aspergilosis) ได้ ดีกว่ายา Fluconazole อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ที่ร้อยละ 7.0 และ 2.3 ($P=0.006$) ตามลำดับ สามารถป้องกันอัตราการตายจากการติดเชื้อราชนิดลูกกลมได้ อัตราการตายจาก Posaconazole ร้อยละ 1 และ Fluconazole ร้อยละ 4 ($P=0.001$) และพบอาการไม่พึงประสงค์จากการได้รับยา Posaconazole ที่ร้อยละ 36 และ Fluconazole ร้อยละ 38 โดยพบอาการไม่พึงประสงค์ชนิดรุนแรงที่ต้องได้รับการรักษาจากยา Posaconazole ที่ร้อยละ 13 และ Fluconazole ร้อยละ 10 ซึ่งพบว่าใกล้เคียงกัน

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์ที่เกี่ยวข้องกับการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะ GVHD ด้วยยา Fluconazole และ Posaconazole ได้แก่

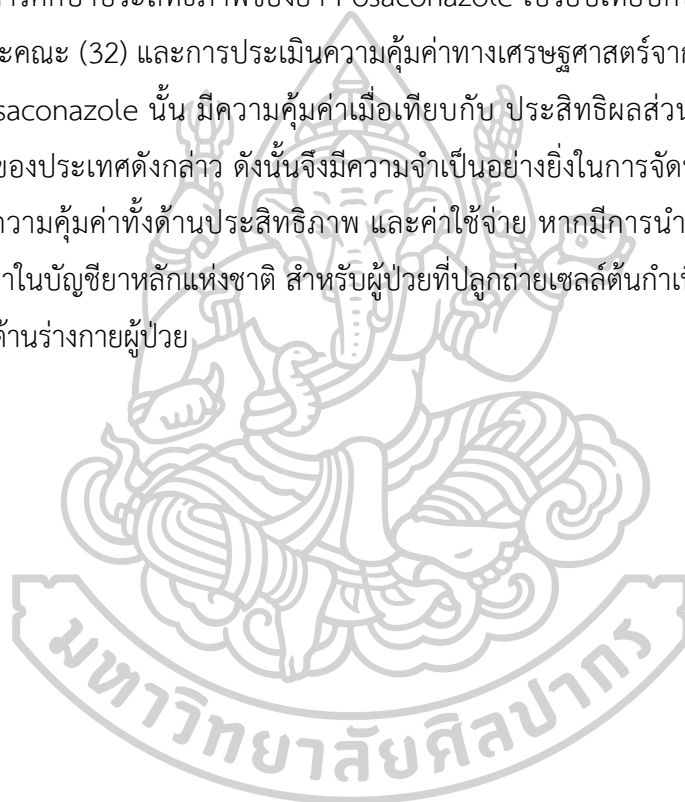
จากการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการประเมินทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา Posaconazole เปรียบเทียบกับยา Fluconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย พบจำนวน 3 การศึกษา ได้แก่

1) การศึกษาของ Jansan และคณะ ปี 2010(37) ซึ่งเป็นการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผล ของการป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลูกกลม ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย ในประเทศเนเธอร์แลนด์ เป็นการศึกษาตลอดช่วงอายุขัย (Life time) ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (Payers Perspective) พบว่า การได้รับยา Posaconazole เพื่อป้องกันภาวะการติดเชื้อราชนิดลูกกลม คุ่มค่ากว่าการได้รับยา Fluconazole จากค่าอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 13,462 ยูโร (ประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ยอมรับได้ (ICER Threshold) ที่ 30,000 ยูโร)

2) การศึกษาของ Camera และคณะ(38) ปี 2010 เป็นการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผล ของการป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลูกกลม ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย ในประเทศสเปน เป็นการศึกษาตลอดช่วงอายุขัย (Life time) ในมุมมองของรัฐบาล (Government Perspective) พบว่า การได้รับยา Posaconazole เพื่อป้องกันภาวะการติดเชื้อราชนิดลูกกลม คุ่มค่ากว่าการได้รับยา Fluconazole จากค่าอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 20,246 ยูโร (ประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ยอมรับได้ (ICER Threshold) ที่ 30,000 ยูโร)

3) การศึกษาของ O'Sullivan และคณะ(39) ปี 2012 เป็นการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผล ของ การป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลูกกลม ในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะส เต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย ในประเทศอเมริกา เป็นการศึกษาตลอดช่วงอายุขัย (Life time) พบว่า การได้รับยา Posaconazole เพื่อป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลูกกลม คุ่มค่ากว่าการได้รับยา Fluconazole จากค่าอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 15,300 ยูโร (ประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ยอมรับได้ (ICER Threshold) ที่ 50,000 ยูโร) ปีชีวิตที่เพิ่มขึ้นใน Posaconazole ที่ 7.84 ปี และ Fluconazole ที่ 7.66 ปี

จากการศึกษาประสิทธิภาพของยา Posaconazole เปรียบเทียบกับยา Fluconazole ของ Ullmann และคณะ (32) และการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์จากทั้ง 3 การศึกษา พบว่า การใช้ยา Posaconazole นั้น มีความคุ้มค่าเมื่อเทียบกับ ประสิทธิผลส่วนเพิ่มที่ยอมรับได้ (ICER Threshold) ของประเทศดังกล่าว ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งในการจัดทำงานวิจัยขึ้นนี้ขึ้น เพื่อ เปรียบเทียบความคุ้มค่าทั้งด้านประสิทธิภาพ และค่าใช้จ่าย หากมีการนำยา Posaconazole ขึ้น ทะเบียนเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับผู้ป่วยที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีสภาวะส เต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย



บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา Posaconazole เปรียบเทียบกับ Fluconazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต มีวิธีดำเนินการวิจัยแสดงเป็น 4 ส่วน ได้แก่

- 3.1 รูปแบบการวิจัย
- 3.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์
- 3.3 ตัวแปรที่ใช้ในการวิจัย
- 3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 รูปแบบการวิจัย

ใช้การประเมินทางเศรษฐศาสตร์และผลกระทบด้านงบประมาณใช้วิธีการประเมินต้นทุน-อรรถประโยชน์ (Cost-Utility Analysis) โดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) ส่วนการประเมินผลกระทบทางงบประมาณใช้มุมมองของภาครัฐ (government perspective) ศึกษาโดยใช้แบบจำลอง Hybrid-decision model กำหนดช่วง 112 วันแรก ใช้แผนภูมิต้นไม้ (Decision Tree) และหลังจากนั้น ศึกษาโดยใช้แบบจำลองชนิดมาร์คอฟ (Markov Model)

ประชากร/กลุ่มตัวอย่าง

ประชากรที่ใช้ในการศึกษาได้จากการทบทวนวรรณกรรม กำหนดเป็นผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ (Acute Myeloid Leukemia : AML) ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากเซลล์ของผู้อื่น (Allogenic HSCT) ที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย (GVHD) ชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีระดับความรุนแรงเกรด II-IV กำหนดอายุเฉลี่ยที่ 40 ปี

ตัวแปรที่เกี่ยวข้องกับการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการประเมินความคุ้มค่าของ Posaconazole รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน (40 มิลลิกรัม ต่อ มิลลิลิตร) ขนาดยาที่ใช้คือ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ต่อเนื่องกัน 80 วัน เปรียบเทียบกับ และยา Fluconazole ชนิดเม็ด (200 มิลลิกรัมต่อเม็ด) ขนาดที่ใช้คือ

400 มิลลิกรัม วันละครั้ง ต่อเนื่องกัน 77 วัน ซึ่งเป็นขนาดที่ใช้สำหรับการป้องกันการติดเชื้อราชนิด ลุกกลาม (IFI) และระยะเวลาที่ให้อาอ้างอิงตามการศึกษาของ Ullmann และคณะ (32)

ระยะเวลาที่ติดตาม

กำหนดให้เริ่มการได้รับยาต้านเชื้อราเพื่อป้องกัน IFI หลังได้รับการปลูกถ่ายไขกระดูกแบบ Allogenic HSCT โดยระยะเวลาที่ติดตามคือ 112 วัน กรณีผู้ป่วยมีภาวะ GVHD จำเป็นต้องเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (ผู้ป่วยใน) เพื่อรักษาภาวะ GVHD (กำหนดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลที่ 11 วัน ตามการศึกษาของ Maharom และคณะ (36) ใช้แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ในการวิเคราะห์ และติดตามต่อตลอดชีวิตโดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ

การปรับมูลค่าเงินและอัตราลด

เนื่องจากการศึกษาเป็นการที่มีกรอบเวลามากกว่า 1 ปี จึงต้องปรับต้นทุน โดยใช้การปรับ ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer price index ; CPI) ตามสูตรดังนี้

$$\text{มูลค่าปีที่วิเคราะห์} = \left[\frac{\text{CPI ปีที่วิเคราะห์}}{\text{CPI ปี } t} \right] \times \text{ต้นทุนปี } t$$

เนื่องจากกรอบเวลาในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณมีระยะเวลามากกว่า 1 ปี จึงทำการปรับลดต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาที่ต่างกันให้เป็นมูลค่าของปีที่ทำการวิเคราะห์ โดยใช้อัตราลดเท่ากับร้อยละ 3 ตามแนวทางคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย พ.ศ. 2552

ดังสูตร

$$\text{มูลค่าปีที่วิเคราะห์} = \frac{\text{มูลค่าในอนาคต}}{(1 + \text{อัตราลด})^{\text{เวลา ณ ปีที่ } t}}$$

ปีที่ทำการวิเคราะห์ คือ ปี พ.ศ. 2564

3.2 แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์

ศึกษาโดยใช้แบบจำลอง Hybrid-decision model กำหนดช่วง 112 วันแรก ใช้แผนภูมิ ต้นไม้ (Decision Tree) ดังรูปภาพที่ 1 โดยในแบบจำลองนี้ จะเป็นการวิเคราะห์เปรียบเทียบระหว่าง 2 ทางเลือกคือ ผู้ป่วยได้รับยา Fluconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลามเป็นเวลา 77 วัน หรือผู้ป่วยได้รับยา Posaconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลาม เป็นเวลา 80 วัน อ้างอิงตามการศึกษาของ Ullman และคณะ (32) ซึ่งในแต่ละทางเลือกจะประกอบไปด้วย 2

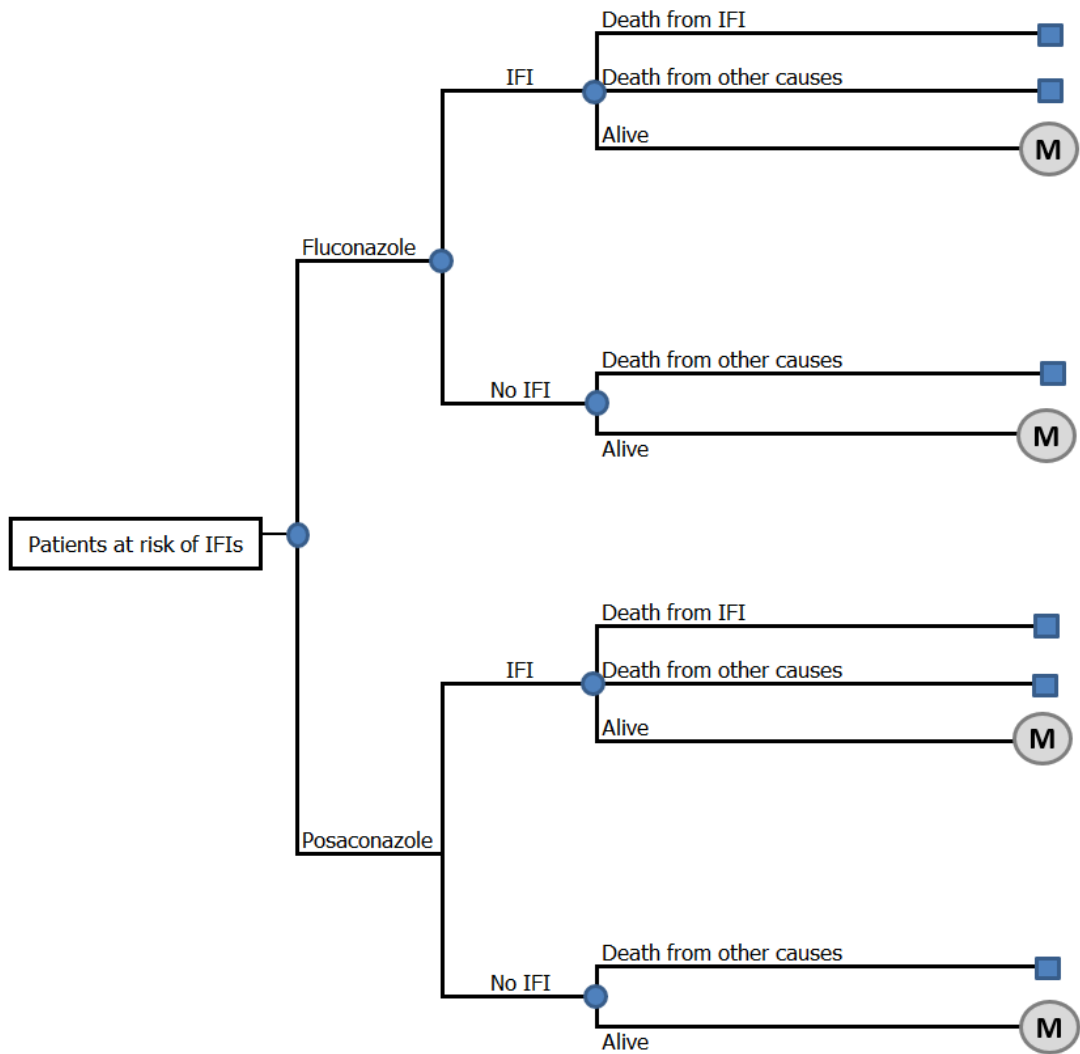
ทางเลือกหลังรับยาป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม คือ ผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม หรือไม่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

ในแบบจำลองกำหนดให้ผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (IFI) จะประกอบไปด้วย 3 ทางเลือกคือ ผู้ป่วยเกิดการตายจากการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (IFI) ผู้ป่วยเกิดการตายจากสาเหตุอื่น หรือผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราชนิดลูกกลมและมีชีวิตรอดต่อไป หรือกรณีผู้ป่วยที่ไม่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมหลังได้รับยาป้องกัน จะประกอบไปด้วย 2 ทางเลือก คือ ผู้ป่วยเกิดการตายจากสาเหตุอื่น หรือผู้ป่วยหายจากการติดเชื้อราชนิดลูกกลมและมีชีวิตรอดต่อไป

โดยในแบบจำลองจะให้ความน่าจะเป็นนำมาวิเคราะห์ในแต่ละทางเลือกซึ่งมาจากการทบทวนวรรณกรรม ต้นทุนค่าใช้จ่ายต่างๆ ที่เกิดขึ้นในแต่ละทางเลือกใช้ข้อมูลราคาจากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านยาและเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (DMSIC) สปสช. และบริษัทฯ ค่าใช้จ่ายในการเข้ารับการรักษาจากต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ และให้ความน่าจะเป็นจากอัตราการตายด้วยสาเหตุอื่น ตามอัตราการตายในประชากรทั่วไป

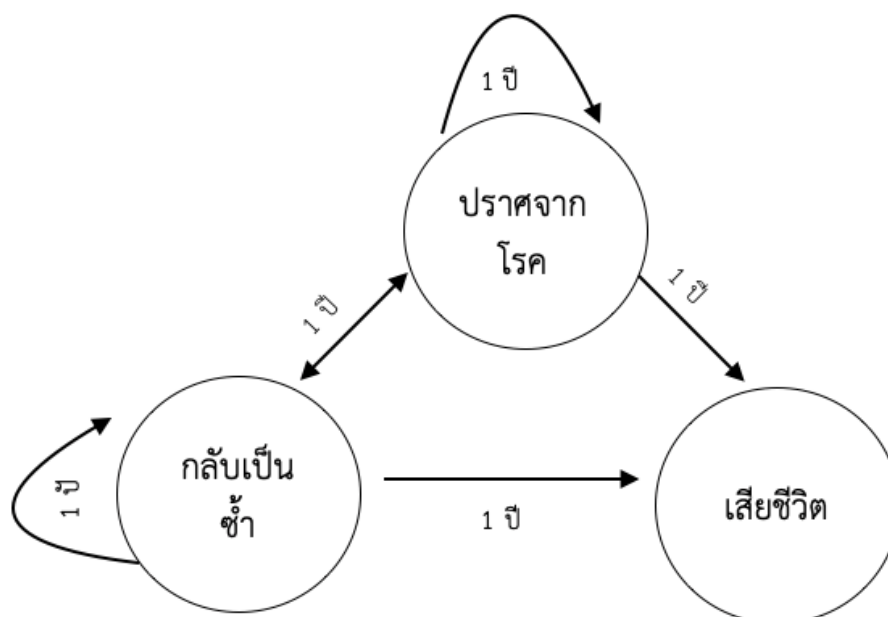
หลัง 112 วัน จะกำหนดให้ผู้ป่วยที่รอดชีวิตหมายถึงผู้ป่วยที่หายขาดจากการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (IFI) และเข้าสู่การศึกษาในแบบจำลองชนิดมาร์คอฟ (Markov Model) ดังรูปภาพที่ 2 กำหนดให้ผู้ป่วยที่รอดชีวิตจากแบบจำลอง Decision Tree เข้าสู่แบบมาร์คอฟในสถานะปราศจากโรค โดยในแบบจำลองมาร์คอฟนั้น จะประกอบไปด้วยสถานะทางสุขภาพ 3 สถานะ ได้แก่ สถานะปราศจากโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML (Complete Remission state) สถานะการกลับเป็นซ้ำของโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML (Relapse state) และสถานะเสียชีวิต (Death) ซึ่งการกำหนดสถานะสุขภาพในแต่ละสถานะนั้น อ้างอิงมาจากการศึกษาของต่างประเทศ และในระยะเวลาทุก 1 ปี ผู้ป่วยอาจมีโอกาสเปลี่ยนแปลงสถานะสุขภาพไปสถานะกลับเป็นซ้ำหรือเสียชีวิต หรืออาจคงอยู่ในสถานะปราศจากโรคเช่นเดิม และหากผู้ป่วยอยู่ในสถานะกลับเป็นซ้ำของโรค ผู้ป่วยสามารถที่จะเปลี่ยนแปลงสถานะเป็น ปราศจากโรคหรือเสียชีวิต หรือยังคงอยู่ในสถานะกลับเป็นซ้ำ โดยการดำเนินไปของโรคจะเปลี่ยนสถานะเช่นนี้ทุกๆ 1 ปี จนกระทั่งผู้ป่วยในแบบจำลองเสียชีวิตทั้งหมด โดยความน่าจะเป็นและอรรถประโยชน์ของแต่ละสถานะสุขภาพ ได้มาจากการทบทวนวรรณกรรม

กรณีผู้ป่วยเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมหลังได้รับการป้องกันด้วยยาต้านเชื้อราแล้วแต่ไม่สำเร็จ จะให้การรักษาด้วย Amphotericin B ติดต่อกัน 11 วัน ขนาดที่ใช้คือ 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน โดยไม่ขึ้นกับว่าใช้ชนิดใดในการป้องกัน ค่าเฉลี่ยน้ำหนักที่นำมาวิเคราะห์อยู่ที่ 50 กิโลกรัม



รูปภาพที่ 1 แบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ (Decision Tree)





รูปภาพที่ 2 แบบจำลองชนิดมาร์คอฟ (Markov Model)

สมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลอง

1) การศึกษานี้กำหนดลักษณะของผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรค Acute myeloid leukemia (AML) ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogenic (Allo-HSCT) และมีการตอบสนองแบบ complete remission และเกิดภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกาย (graft-versus-host disease, GVHD) เป็นผู้ป่วยอายุ 40 ปีซึ่งเป็นอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยในประเทศไทย รวมถึงสอดคล้องกับการศึกษาประสิทธิผลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรม (40)

2) ภาวะ GVHD ที่เกิดจะมีความรุนแรงในระดับ II –V ซึ่งเป็นระดับความรุนแรงที่ต้องได้รับยากดภูมิคุ้มกันเป็น steroid high dose (41)

3) หากผู้ป่วยมีภาวะติดเชื้อราชนิดลาม จะมีการตรวจเพิ่มเติมด้วย CT chest (42) และให้ยารักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลามด้วย Deoxycholate amphotericin B ขนาด ขนาด 1 mg/kg/day ให้ผู้ป่วยในแบบจำลองมีน้ำหนักเฉลี่ยที่ 50 กิโลกรัม และกำหนดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลในการรักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลามเท่ากับ 11 วัน โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ Maharom และคณะ (43) ที่ทำการศึกษาการใช้ยา amphotericin B ในผู้ป่วย รพ.ศิริราช จำนวน 148 ราย

4) กำหนดให้ผู้ป่วยที่รอดชีวิตในแบบจำลองแผนภูมิต้นไม้ หายจากการติดเชื้อ IFI ทั้งหมด

5) อรรถประโยชน์ของผู้ป่วย AML จะลดลงเนื่องจากการมีภาวะ GVHD และการติดเชื้อราชนิดลุกลาม โดยอรรถประโยชน์ที่ลดลงภาวะการติดเชื้อราชนิดลุกลาม กำหนดให้มีระยะเวลาเพียง 11 วันเท่ากับเวลาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อราชนิดลุกลามในโรงพยาบาล

3.3 ตัวแปรที่ใช้ในการวิจัย

1. ตัวแปรต้นทุน

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาในมุมมองทางสังคม ต้นทุนจะประกอบไปด้วย ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับทางแพทย์ (Direct medical cost) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ (Direct non-medical cost) โดยต้นทุนจะถูกปรับเป็นปีที่ใช้ในการวิเคราะห์คือ พ.ศ. 2564 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer price index: CPI) หมวดค่าตรวจรักษาและค่ายาสำหรับต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ และหมวดค่าใช้จ่ายต่างๆ สำหรับต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ โดยมีองค์ประกอบ ดังนี้

1) ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ เป็นค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาลผู้ป่วย แบ่งเป็น

1.1) ต้นทุนที่ใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม ได้แก่ ค่ายา Posaconazole รูปแบบยาน้ำแขวนตะกอน 40 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ขวดละ 105 มิลลิลิตร ราคา 15,000 บาทต่อขวด จำนวนราคาตามขนาดที่ใช้ต่อวัน คือ 200 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ค่ายา Fluconazole รูปแบบยาเม็ดแคปซูล 200 มิลลิกรัมต่อเม็ด ราคา 5.51 บาทต่อเม็ด จำนวนราคาตามขนาดที่ใช้ต่อวัน คือ 400 มิลลิกรัมวันละ 1 ครั้ง โดยอ้างอิงราคาจากปีทำการวิเคราะห์ (พ.ศ. 2564) จากศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (DMSIC) (29) โดยกำหนดระยะเวลาในการให้ยาเพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม แหล่งข้อมูลได้จากการทบทวนวรรณกรรม แนวทาง clinical practice guideline ของประเทศไทย (21,32) ซึ่งพบว่าโดยเฉลี่ยจะใช้ระยะเวลาให้ยาประมาณ 90-100 วัน ในการศึกษานี้จะกำหนดระยะเวลาการยาในการป้องกันนาน 80 วันสำหรับ posaconazole และ 77 วันสำหรับ fluconazole โดยอ้างอิงตามค่าเฉลี่ยของการได้รับยา ตามการศึกษาของ Ullmann และคณะ (32)

และค่าบริการผู้ป่วยนอก (Out-Patient Department: OPD) อัตราค่าบริการ 310.28 บาทต่อครั้ง กำหนดให้ผู้ป่วยเข้ารับบริการเดือนละ 1 ครั้ง ติดต่อกัน 3 เดือน โดยอ้างอิงจากอัตราค่าบริการจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ พ.ศ. 2552 (Health Intervention and Technology Assessment Program: HITAP) (39) และปรับเป็นต้นทุนปีทำการวิเคราะห์คือ ปี พ.ศ. 2564 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index : CPI) ตามตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ต้นทุนที่ใช้ป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (IFI)

ตัวแปร	ต้นทุน	หน่วย	อ้างอิง
ค่ายา Posaconazole	2142.86	บาทต่อวัน	(29)
ค่ายา Fluconazole	11.02	บาทต่อวัน	(29)
ค่าบริการผู้ป่วยนอก (OPD)	310.28	บาทต่อครั้ง	(39)

1.2) ต้นทุนที่ใช้ในการรักษาเชื้อราชนิดลูกกลม การศึกษานี้กำหนดให้ ผู้ป่วยที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในกลุ่มที่มีการป้องกันด้วยยาจะรักษา การติดเชื้อราชนิดลูกกลมด้วยยาให้ deoxycholate amphotericin B รูปแบบยาฉีด sterile powder ขนาด 50 มิลลิกรัมต่อขวด ขนาดที่ใช้ในการรักษาคือ 1 mg/kg/day กำหนดน้ำหนักเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ 50 กิโลกรัม ต้นทุนที่เกี่ยวข้องจะประกอบด้วย ค่ายา ค่าวินิจฉัยด้วย CT chest ค่าบริการผู้ป่วยใน และค่าบริการทางการแพทย์ ICU โดยแหล่งข้อมูลค่ายาจะใช้จาก ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข (29) ซึ่งเป็นราคา ณ ปีที่ทำการวิเคราะห์ คือ พ.ศ. 2564 ส่วนค่าวินิจฉัยด้วย CT chest ค่าบริการผู้ป่วยในและค่าบริการทางการแพทย์ ICU ได้มาจากรายงานต้นทุนต่อหน่วยมาตรฐานประเทศไทย พ.ศ. 2552 (39) และปรับเป็นต้นทุนปีทำการวิเคราะห์คือ ปี พ.ศ. 2564 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index : CPI) ตามตารางที่ 11

ตารางที่ 11 ต้นทุนที่ใช้รักษาการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

ตัวแปร	ต้นทุน	หน่วย	อ้างอิง
กำหนดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 11 วัน			(36)
ค่ายา Deoxycholate Amphotericin B	176.50	ต่อวัน	(29)
ค่าบริการผู้ป่วยใน	1,332.14	ต่อวัน	(39)
ค่าวินิจฉัยด้วยวิธี CT chest	7,398.57	ต่อครั้ง	(39)
ค่าบริการทางการแพทย์ ICU	1,036.11	ต่อวัน	(39)

2) ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ ได้แก่ ค่าเดินทางเพื่อมารับการรักษา กำหนดที่ 2 ครั้งต่อการรักษา (ไป-กลับ) ค่าอาหารของญาติเฝ้าไข้ กำหนดที่ 11 วัน และค่าเสียเวลาของญาติที่ต้องมาเฝ้าไข้ กำหนดที่ 11 วัน โดยต้นทุนต่างๆ อ้างอิงจากรายงานต้นทุนต่อหน่วยมาตรฐานประเทศไทย พ.ศ. 2552 (39) และปรับเป็นต้นทุนปีทำการวิเคราะห์คือ ปี พ.ศ. 2564 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (consumer price index : CPI) ตามตารางที่ 12

ตารางที่ 12 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์

ตัวแปรต้นทุนที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์	ต้นทุน	หน่วย	อ้างอิง
ค่าเดินทาง	143.82	ต่อครั้ง	(39)
ค่าอาหาร	52.98	ต่อครั้ง	(39)
ญาติขาดรายได้	96.36	ต่อครั้ง	(39)

2. ตัวแปรประสิทธิผลของการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม

ประสิทธิผลของการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในการศึกษานี้จะใช้จากการทบทวนวรรณกรรมจากฐานข้อมูล Pubmed และ Cochrane library โดยทำการสืบค้นในเดือนพฤศจิกายน 2017-พฤศจิกายน 2018 โดยมีรายละเอียดการสืบค้นดังนี้

1) การสืบค้นข้อมูลเบื้องต้นเกี่ยวกับการศึกษาทางคลินิกของ Posaconazole ในฐานข้อมูล Pubmed ใช้คำค้น “Posaconazole” โดยจำกัดการค้นหาผลลัพธ์ที่เป็น clinical trial พบการศึกษาจำนวน 105 การศึกษา จากนั้นประเมินจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อพบว่า มีเพียง 1 การศึกษาที่เปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole ที่ทำในผู้ป่วยกลุ่มที่ปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่มีภาวะ GVHD เช่นเดียวกับการสืบค้นในฐานข้อมูล Cochrane library ด้วยคำค้น “Posaconazole” และ GVHD [Mesh] พบว่ามีการศึกษาที่เป็นการศึกษาวิจัยเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole ที่ทำในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่มีภาวะ GVHD เพียง 1 การศึกษาเช่นเดียวกัน คือการศึกษาของ Ullmann และคณะ เรื่อง Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease ตีพิมพ์ใน N Engl J Med. 2007 Jan 25;356(4):335-47 การศึกษานี้เป็น head to head randomized controlled trial มีผู้ร่วมการศึกษา 600 คน ติดตามเป็นระยะเวลา 112 วัน (32)(40)

2) อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น (other causes) ประกอบด้วย การเสียชีวิตจาก adverse event, complication of infection, possible infection, progression of underlying disease or GVHD และสาเหตุอื่นๆ ตัวแปรในการศึกษานี้ได้จากการศึกษาของ Ullmann และคณะ เช่นเดียวกันโดยพบว่าอัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่น ของกลุ่ม Fluconazole และ Posaconazole เท่ากับร้อยละ 28.4 และ 25.9 ตามลำดับ (32)

3. ตัวแปรอรรถประโยชน์ (utility)

จากการทบทวนวรรณกรรม พบการศึกษาของสุรรัตน์ งามเกียรติไพศาล (40) พบว่าค่าอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพของผู้ป่วย AML ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ

allogenic (Allo-HSCT) และมีการตอบสนองแบบ complete remission ในประเทศไทยจะเท่ากับ 0.60 ± 0.252 และมีการศึกษาของ Swinburn (41) ในปี 2015 ที่พบว่าผู้ป่วยที่มีภาวะ GVHD จะมีค่าอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพลดลง (disutility of GVHD) เท่ากับ 0.124 และในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจะมีค่าอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพลดลง (disutility of IFI) เท่ากับ 0.34 (42)

ผลลัพธ์ที่สนใจในการศึกษานี้ คือ ปีสุขภาวะ ซึ่งคำนวณจากอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพของผู้ป่วย AML ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแบบ allogenic (Allo-HSCT) และมีการตอบสนองแบบ complete remission และมีภาวะ GVHD ตลอดระยะเวลา 112 วัน โดยหากมีภาวะการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจะมีอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพที่ลดลง 0.34 เป็นเวลา 11 วัน

สรุปตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง โดยข้อมูลตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลองในการศึกษานี้ประกอบด้วย ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์ ความน่าจะเป็นในการเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (IFI) โอกาสที่จะเกิดสถานะสุขภาพต่าง ๆ ค่าอรรถประโยชน์ ดังแสดงในตารางที่ 13-14

ตารางที่ 13 สรุปตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง Decision Tree

ตัวแปร	Distribution	ค่าเฉลี่ย	SE	α	β	อ้างอิง
ต้นทุนทางตรงทางการแพทย์						
ค่ายา Posaconazole	Gamma	185,920.00	18,592.00	100	1714.29	(29)
ค่ายา Fluconazole	Gamma	793.10	79.310	100	8.49	(29)
ค่ายา AmphotericinB	Gamma	176.55	17.655	100	1.77	(29)
ค่าบริการผู้ป่วยนอก (OPD)	Gamma	310.28	31.028	100	3.10	(39)
ค่าบริการผู้ป่วยใน	Gamma	1,332.14	133.214	100	13.32	(39)
ค่าวินิจฉัยด้วยวิธี CT chest	Gamma	7,398.57	739.857	100	73.99	(39)
ค่าบริการทางการแพทย์ ICU	Gamma	1,036.11	103.611	100	10.30	(39)
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับทางการแพทย์						
ค่าเดินทาง	Gamma	143.82	14.382	100	1.44	(39)
ค่าอาหาร	Gamma	52.98	5.298	100	0.53	(39)
ญาติขาดรายได้	Gamma	96.36	9.636	100	0.96	(39)
ประสิทธิผลในการป้องกัน IFI						
ความน่าจะเป็นในการเกิด IFI กลุ่มที่ได้รับยา Fluconazole	Beta	0.0902	0.08215	1.01	10.16	(32)

ตัวแปร	Distribution	ค่าเฉลี่ย	SE	α	β	อ้างอิง
ความน่าจะเป็นในการเกิด IFI กลุ่มที่ได้รับยา Posaconazole	Beta	0.0532	0.05033	1.00	17.87	(32)
ประสิทธิผลในการป้องกันการตายจาก IFI						
ความน่าจะเป็นในการตายจาก IFI กลุ่มที่ได้รับยา Fluconazole	Beta	0.0368	0.03544	1.00	26.22	(32)
ความน่าจะเป็นในการตายจาก IFI กลุ่มที่ได้รับยา Posaconazole	Beta	0.0066	0.02016	1.00	149.51	(32)
อัตราการตาย						
อัตราการตายในกลุ่มที่ได้รับ Posaconazole	Beta	0.2591	0.0066	1.00	3.12	(32)
อัตราการตายในกลุ่มที่ได้รับ Fluconazole	Beta	0.2843	0.20347	1.00	2.80	(32)

ตารางที่ 14 สรุปตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง Markov Model

ตัวแปร	Distribution	ค่าเฉลี่ย	SE	α	β	อ้างอิง
ต้นทุนค่าบริการทางการแพทย์ (OPD+IPD) ในผู้ป่วย AML ที่ได้รับการ HSCT (บาทต่อคนต่อปี)						
กลุ่มสถานะปราศจากโรค	Beta	378,116	37,811.60	100	3,781.16	(40)
กลุ่มสถานะกลับเป็นซ้ำ	Beta	793.10	79.310	100	2,820.84	(40)
ค่าอรรถประโยชน์						
กลุ่มสถานะปราศจากโรค	Beta	0.735	0.195	3.04	1.10	(40)
กลุ่มสถานะกลับเป็นซ้ำ	Beta	0.412	0.2422	1.29	1.84	(40)
ค่าอรรถประโยชน์ที่ลดลงใน กลุ่มผู้ป่วย GVHD	Beta	0.124	0.108	1.02	7.19	(41)
ค่าอรรถประโยชน์ที่ลดลงใน กลุ่มผู้ป่วย IFI	Beta	0.340	0.224	1.18	2.28	(42)
ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนแปลงในแต่ละสถานะ (เปลี่ยนแปลงทุก 1 ปี)						
ปราศจากโรค ไป ปราศจากโรค	Beta	0.5584	0.24659	1.71	1.35	(40)
ปราศจากโรค ไป กลับเป็นซ้ำ	Beta	0.3247	0.21927	1.16	2.40	(40)

ตัวแปร	Distribution	ค่าเฉลี่ย	SE	α	β	อ้างอิง
ปราศจากโรค ไป เสียชีวิต	Beta	0.1169	0.10323	1.02	7.67	(40)
กลับเป็นซ้ำ ไป ปราศจากโรค	Beta	0.3000	0.21000	1.13	2.67	(40)
กลับเป็นซ้ำ ไป กลับเป็นซ้ำ	Beta	0.1500	0.12750	1.03	5.82	(40)
กลับเป็นซ้ำ ไป เสียชีวิต	Beta	0.5500	0.24750	1.67	1.37	(40)

3.4 การวิเคราะห์ข้อมูล

1) การวิเคราะห์ต้นทุน – อรรถประโยชน์ เพื่อเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในการป้องกันการติดเชื้อรา IFI ของผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML ที่มีภาวะ GVHD ในยา Posaconazole และ Fluconazole และนำมาคำนวณอัตราต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อหนึ่งหน่วยประสิทธิผล (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) เพื่อประเมินความคุ้มค่าจากสูตร

$$\text{ICER} = \frac{\text{ต้นทุนรวมของการรักษาด้วยยา Posaconazole} - \text{ต้นทุนรวมของการรักษาด้วยยา fluconazole}}{\text{ปีสุขภาวะเมื่อรักษาด้วยยา posaconazole} - \text{ปีสุขภาวะเมื่อรักษาด้วยยา fluconazole}}$$

โดยกำหนดให้ค่า ICER ที่ได้ต้องไม่เกินกว่ารายได้ประชาชาติ (GNI) ที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ (QALY)

2) การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis) สำหรับอธิบายความไม่แน่นอนของตัวแปรในแบบจำลอง เพื่อใช้ในการตรวจสอบความคลาดเคลื่อนของตัวแปร โดยการศึกษาจะวิเคราะห์ความไว 2 รูปแบบ ได้แก่

2.1) แบบทางเดียว (One way sensitivity analysis) โดยเปลี่ยนแปลงค่าตัวแปรตามช่วงความเชื่อมั่นที่ 95% หรือค่าความแปรปรวนที่ $\pm 10\%$ และวิเคราะห์แบบไวที่มีการเปลี่ยนแปลงข้อมูลหลายข้อมูลพร้อมกัน (probabilistic sensitivity analysis; PSA) ด้วย Monte Carlo simulation 1000 ครั้ง และรายงานผลในรูป Tornado diagram ซึ่งจะเรียงลำดับตัวแปรที่มีความอ่อนไหวในแบบจำลองจากน้อยไปมาก

2.2) Probabilistic sensitivity analysis เป็นการวิเคราะห์ความไวโดยปรับเปลี่ยนค่าของตัวแปรจากค่าเฉลี่ยเป็นค่าที่สุ่มมาโดยวิธี Monte Carlo simulation จำนวน 1000 ครั้ง โดยโปรแกรม Microsoft excel และรายงานผลในรูปแบบของ Cost-effectiveness Acceptability Curve และ Cost-effectiveness plane

3) การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณของประเทศ โดยพิจารณาในมุมมองของผู้รับผิดชอบด้านงบประมาณ โดยประมาณการงบประมาณ 5 ปีข้างหน้า หากผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิดเฉียบพลัน (AML) ได้รับยา Posaconazole เพื่อป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลม (IFI) ในผู้ป่วยที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด ซึ่งจะกำหนดความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ไม่เกินความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น โดยคาดการณ์จากข้อมูลความชุก อุบัติการณ์ และอัตราการตายจากมะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด AML ในประเทศไทย ทั้งนี้การคำนวณจะใช้เฉพาะต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ



บทที่ 4 ผลการวิจัย

ผลการศึกษาแบ่งเป็น 2 ส่วน ได้แก่

4.1 ผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ระหว่างยา Posaconazole กับยา Fluconazole

4.1.1 ต้นทุนประสิทธิผลแบบ deterministic results แสดงในรูปแบบ league table

4.1.2 ผลการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลแบบ probabilistic results แสดงในรูปแบบ league table

4.2 ผลการวิเคราะห์ความไว

4.2.1 การวิเคราะห์ความไวด้วย One way sensitivity analysis

4.2.2 การวิเคราะห์ความไวโดย Probabilistic sensitivity analysis (PSA)

4.3 ผลวิเคราะห์ด้านงบประมาณ

4.1 ผลการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ระหว่างยา Posaconazole กับยา Fluconazole

4.1.1 ต้นทุนประสิทธิผลแบบ deterministic results

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล และต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เมื่อเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole พบว่า Posaconazole มีต้นทุนรวมเท่ากับ 1,164,601.67 บาท Fluconazole มีต้นทุนรวมเท่ากับ 957,844.78 บาท ส่วนประสิทธิผลพบว่า Posaconazole มีปีสุขภาวะเท่ากับ 1.9543 ปีสุขภาวะ ส่วน Fluconazole มีปีสุขภาวะเท่ากับ 1.8776 ปีสุขภาวะ ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ความคุ้มค่าโดยเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole จะพบว่า Posaconazole มีต้นทุนที่สูงกว่าและมีประสิทธิผลที่มากกว่า และมีอัตราส่วนต้นทุนส่วนเพิ่มต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เท่ากับ 2,696,548.13 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งพบว่าไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ตามตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ต้นทุนประสิทธิผลแบบ deterministic results

Treatment	Costs (Baht)	LYs	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER per QALY
Posaconazole	1,164,601.67	2.89	1.9543	206,755.90	0.0766	2,696,548.13
Fluconazole	957,844.78	2.78	1.8776	-	-	-

4.1.2 ผลการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลแบบ probabilistic results

ผลการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล และต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เมื่อเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole พบว่า Posaconazole มีต้นทุนรวมเท่ากับ 1,466,898.23 บาท Fluconazole มีต้นทุนรวมเท่ากับ 905,893.25 บาท ส่วนประสิทธิผลพบว่า Posaconazole มีปีสุขภาวะเท่ากับ 2.4445 ปีสุขภาวะ ส่วน Fluconazole มีปีสุขภาวะเท่ากับ 1.6991 ปีสุขภาวะ ดังนั้นเมื่อวิเคราะห์ความคุ้มค่าโดยเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole จะพบว่า Posaconazole มีต้นทุนที่สูงกว่าและมีประสิทธิผลที่มากกว่า และมีอัตราส่วนต้นทุนส่วนเพิ่มต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER) เท่ากับ 752,634.04 บาทต่อปีสุขภาวะ ซึ่งพบว่าไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย ตามตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ผลการศึกษาต้นทุนประสิทธิผลแบบ probabilistic results

Treatment	Costs (Baht)	QALYs	Incremental costs	Incremental QALYs	ICER per QALY
Posaconazole	1,466,898.23	2.4445	561,004.97	0.74539	752,634.04
Fluconazole	905,893.25	1.6991	-	-	-

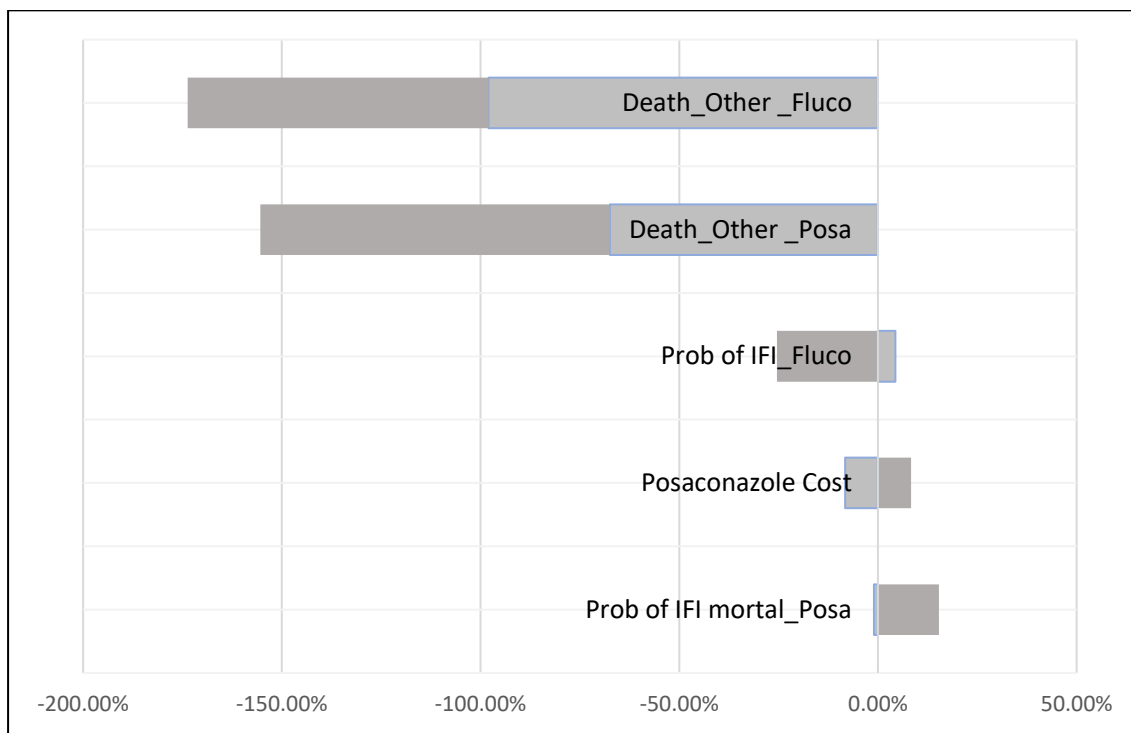
4.2 การวิเคราะห์ความไว

4.2.1 การวิเคราะห์ความไวด้วย One way sensitivity analysis

การวิเคราะห์ความไวโดยปรับเปลี่ยนค่าของตัวแปรจากค่าเฉลี่ยที่ใช้เป็นค่าอ้างอิง (base case) ที่ละตัว เป็นค่า \pm 95% CI โดยตัวแปรอื่นยังเป็นค่าอ้างอิงคงที่ พบว่าตัวแปรที่ส่งผลกระทบต่อการศึกษามากที่สุด 5 ลำดับ (ดังรูปภาพที่ 3) สำหรับแบบจำลองที่เปรียบเทียบระหว่างยา Posaconazole กับยา Fluconazole คือ

- 1) อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของ Fluconazole
- 2) อัตราการเสียชีวิตจากสาเหตุอื่นของ Posaconazole

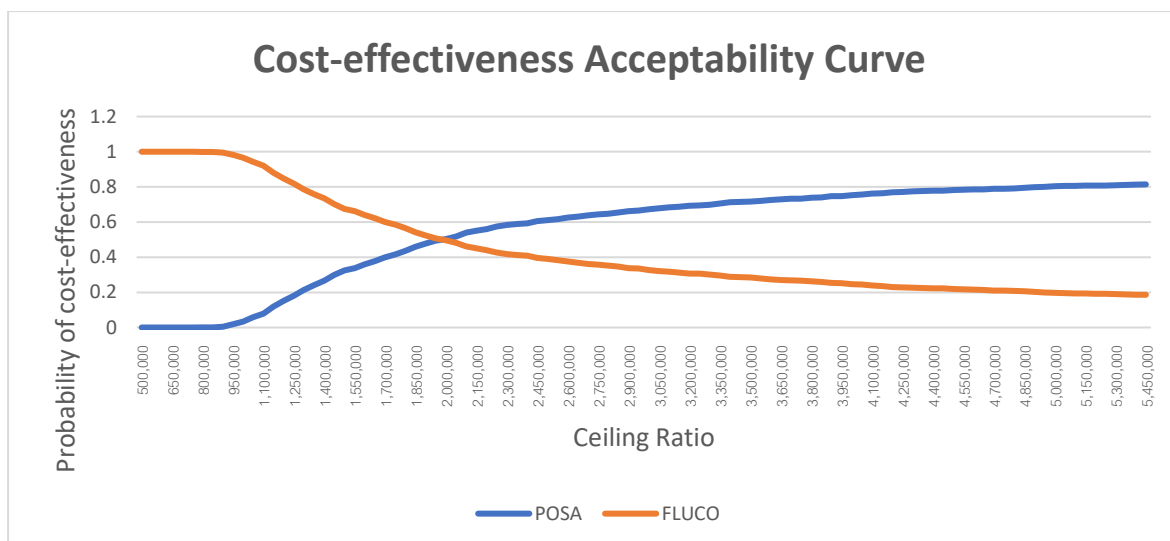
- 3) ความน่าจะเป็นในการติดเชื้อราชนิดลุกลามของ Fluconazole
- 4) ต้นทุนในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามจากยา Posaconazole
- 5) ความน่าจะเป็นในการเสียชีวิตจากติดเชื้อราชนิดลุกลามของ Posaconazole



รูปภาพที่ 3 One-way sensitivity analysis: Tornado diagram ของการเปลี่ยนแปลง ICER เมื่อเปรียบเทียบ Posaconazole กับ Fluconazole

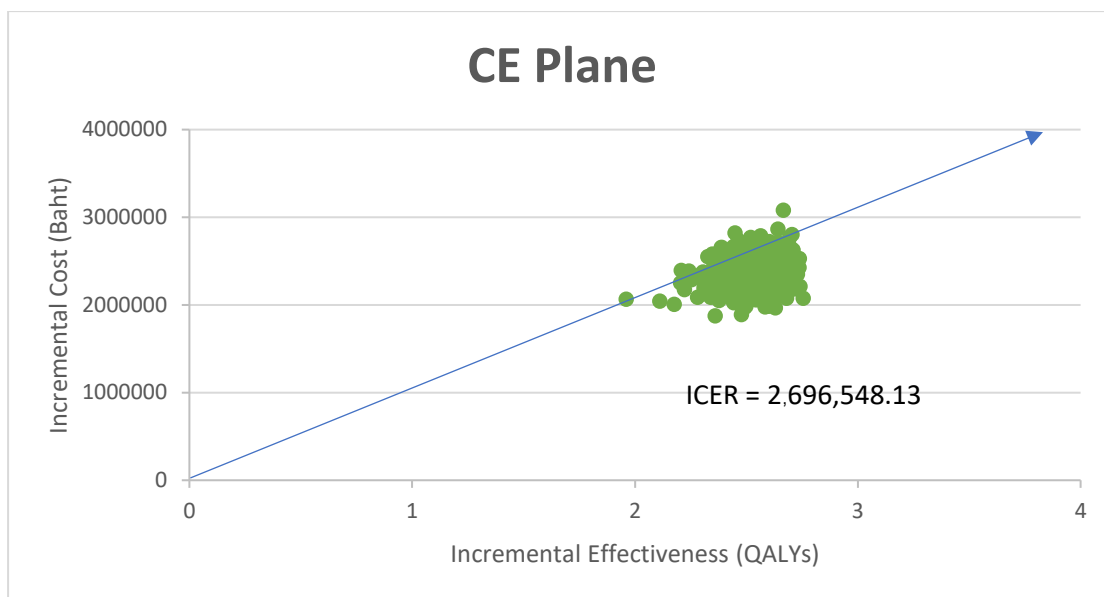
4.2.2 การวิเคราะห์ความไวโดย Probabilistic sensitivity analysis (PSA)

เป็นการวิเคราะห์ความไวโดยปรับเปลี่ยนค่าของตัวแปรจากค่าเฉลี่ยเป็นค่าที่สุ่มมาโดยวิธี Monte Carlo simulation จำนวน 1000 ครั้ง โดยกำหนดค่าเฉลี่ย ค่า standard error และการกระจายของตัวแปร โดยจากการศึกษาความไวโดยวิธี Probabilistic sensitivity analysis จะแสดงผลในรูปแบบ Cost-Effectiveness Acceptability Curve ของความสัมพันธ์ระหว่างโอกาสที่ Posaconazole จะคุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับ Fluconazole ในความเต็มใจจ่ายที่ระดับต่างๆ พบว่า Posaconazole จะมีความคุ้มค่ากว่า Fluconazole เมื่อมีความเต็มใจที่จะจ่ายที่ประมาณ 2 ล้านบาท ดังแสดงในรูปภาพที่ 4



รูปภาพที่ 4 Probabilistic sensitivity analysis : Cost-Effectiveness Acceptability Curve ของการเปรียบเทียบ posaconazole และ fluconazole จากรูปจะพบว่า ceiling ratio ที่ทำให้ posaconazole มีความคุ้มค่ามากกว่า fluconazole อยู่ที่ประมาณ 2 ล้าน

เมื่อนำข้อมูลที่ได้มาหาค่าส่วนต่างระหว่างต้นทุนและประสิทธิผล และนำมาสร้างเป็น Cost-effectiveness plane ระหว่างต้นทุนและประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น โดยแกน X คือ ประสิทธิภาพส่วนเพิ่ม หรือ QALYs และแกน Y คือ ต้นทุนส่วนเพิ่มของการใช้ยา Posaconazole พบว่ากลุ่มที่ใช้ยา Posaconazole มีประสิทธิผลและต้นทุนส่วนเพิ่มสูงกว่ากลุ่มที่ใช้ยา Fluconazole คือมีการกระจายสูงสุดใน quadrant 1 หมายถึงยา Posaconazole มีความน่าจะเป็นของประสิทธิผลสูงกว่ายา Fluconazole (แกน X) และมีต้นทุนของการใช้ยา Posaconazole สูงกว่ายา Fluconazole (แกน Y) แสดงดังรูปภาพที่ 5



รูปภาพที่ 5 Cost-effective plane ของการใช้ยา Posaconazole

4.3 ผลวิเคราะห์ด้านงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ เป็นการประเมินผลกระทบที่จะเกิดขึ้นเมื่อพิจารณาการใช้ยา Posaconazole เข้าสู่ชุดสิทธิประโยชน์ ซึ่งการวิเคราะห์ผลกระทบนี้จะใช้มุมมองของผู้จ่ายเงิน (Provider perspective) เนื่องจากเป็นค่าใช้จ่ายที่เพิ่มขึ้นโดยรัฐเป็นผู้สนับสนุน โดยภาระงบประมาณจะแปรผันตรงกับความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วย ซึ่งข้อมูลที่น่ามาวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณในการศึกษานี้จะอ้างอิงข้อมูลจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญด้านโลหิตวิทยา พบว่าในประเทศไทยจะมีผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีระดับความรุนแรงเกรด II-IV ของประเทศไทย ประมาณ 30 รายต่อปี ดังนั้นในกรอบระยะเวลา 5 ปีจะพบว่ามีผู้ป่วยเท่ากับ 150 ราย พบว่าจะมีผลกระทบด้านงบประมาณเมื่อวิเคราะห์จากมุมมองของผู้ให้บริการภายในระยะเวลา 5 ปี เท่ากับ 27.88 ล้านบาท หากใช้ยา posaconazole แทนยา fluconazole ดังแสดงในตารางที่ 17

ตารางที่ 17 การวิเคราะห์ผลกระทบทางงบประมาณ

รายการ	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5
อุบัติการณ์ (คนต่อปี)	30	30	30	30	30
ความชุก (คนต่อปี)	30	60	90	120	150
ภาระงบประมาณ (ล้านบาท)	5,577,600	11,155,200	16,732,800	22,310,400	27,888,000

บทที่ 5

สรุปและอภิปรายผลการศึกษา

5.1 การประเมินความคุ้มค่าต้นทุน-อรรถประโยชน์

การประเมินความคุ้มค่าของการใช้ยา Posaconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วย AML ที่มีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดและมีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายเมื่อเปรียบเทียบกับยา Fluconazole โดยใช้มุมมองทางสังคม ระยะเวลาที่ติดตามคือ ตลอดชีวิต ซึ่งเกณฑ์ที่ใช้ประเมินความคุ้มค่าปัจจุบันของประเทศไทยคือรายได้ต่อหัวประชาชาติเท่ากับ 160,000 บาท (อัตราส่วนต้นทุนต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นไม่เกิน 1.2 เท่าของรายได้ต่อหัวประชาชาติ) พบว่าเมื่อวิเคราะห์ค่า incremental cost effectiveness ratio (ICER) เมื่อใช้ยา Posaconazole ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตนั้นเท่ากับ 2,696,548.13 ล้านบาท หมายความว่าในบริบทของประเทศไทยที่กำหนดให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มไม่เกิน 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้นนั้น ไม่คุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย

5.2 อภิปรายผลการศึกษาวิจัยและข้อเสนอแนะ

จากผลการศึกษาเมื่อเปรียบเทียบระหว่างการใช้ยา Posaconazole และยา Fluconazole ในบริบทประเทศไทยนั้นพบว่า ไม่มีความคุ้มค่าเนื่องจากมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมากกว่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาพะที่เพิ่มขึ้น ซึ่งไม่สอดคล้องกับการศึกษาของต่างประเทศที่พบทั้ง 3 การศึกษา ได้แก่

การศึกษาจากประเทศเนเธอร์แลนด์ของ Jansen และคณะ ในปีค.ศ. 2010 เป็นการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยผู้ถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย ติดตามตลอดชีวิต ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (Payers Perspective) พบว่าการใช้ยา Posaconazole มีความคุ้มค่ากว่าใช้การ Fluconazole โดยมีอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 13,462 ยูโร ซึ่งเกณฑ์ที่กำหนดของอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 30,000 ยูโร เช่นเดียวกับการศึกษาจากประเทศสเปนของ Camera และคณะ ในปีค.ศ. 2010 เป็นการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลุกลามในผู้ป่วยผู้ถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย ติดตามตลอดชีวิต ในมุมมองของรัฐบาล (Government Perspective) พบว่าการใช้ยา Posaconazole มีความคุ้มค่ากว่าใช้การ Fluconazole โดยมีอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่

เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 20,246 ยูโร ซึ่งเกณฑ์ที่กำหนดของอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 30,000 ยูโร รวมถึงการศึกษาจากประเทศอเมริกาของ O'sullivan และคณะ ในปีค.ศ. 2012 เป็นการศึกษาต้นทุน-ประสิทธิผลของการป้องกันการเกิดภาวะติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย ติดตามตลอดชีวิต ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (Payers Perspective) พบว่าการใช้ยา Posaconazole มีความคุ้มค่ากว่าใช้การ Fluconazole โดยมีอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 15,300 ดอลลาร์ ซึ่งเกณฑ์ที่กำหนดของอัตราส่วนต้นทุนต่อประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICER) อยู่ที่ 50,000 ดอลลาร์ มีชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับ Posaconazole ที่ 7.84 ปี และกลุ่มที่ได้รับ Fluconazole ที่ 7.66 ปี จะเห็นได้ว่าการศึกษาจากต่างประเทศนั้นทั้งหมดพบว่ายา Posaconazole มีความคุ้มค่าหากนำมาใช้ในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมในผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ด้านร่างกายผู้ป่วย ซึ่งไม่เป็นไปตามผลการศึกษาของประเทศไทย อาจเนื่องจากมา ยา Posaconazole เป็นยาใหม่ที่เพิ่งมีการนำเข้ามาในประเทศไทย แม้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่ติดเชื้อราชนิดลูกกลมจากเชื้อ *Aspergillus species* แต่ราคาก็สูงกว่ายา Fluconazole ประมาณ 400 เท่า รวมถึงตัวแปรอื่นๆ เช่น กลุ่มผู้ป่วยที่ใช้ในการศึกษา โดยการวิจัยฉบับนี้เลือกเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดมัยอีลอยด์ ที่อาจส่งผลให้การศึกษาของประเทศไทยไม่สอดคล้องกับการศึกษาอื่นในต่างประเทศ

5.3 ข้อจำกัดของการศึกษา

การศึกษานี้มีข้อจำกัดที่สำคัญคือ

1. คุณภาพของข้อมูลประสิทธิผลที่นำมาทำ Mixed treatment comparison ได้จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ามีเพียงการศึกษาซึ่งเป็น RCT 1 การศึกษา (32) ทำให้เป็นข้อจำกัดสำคัญว่าตัวแปรประสิทธิผลในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลูกกลมและอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไม่ได้มาจากการศึกษาคุณภาพสูงทั้งหมด

2. คุณภาพของข้อมูลอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพในกรณีที่เกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมจากการศึกษาของ Pang และคณะ (42) พบว่าเป็นการรายงานอรรถประโยชน์ด้านสุขภาพที่ลดลงในกรณีเกิดการติดเชื้อราชนิดลูกกลมประเภท invasive candidiasis เท่านั้นซึ่งการศึกษานี้ไม่ได้ครอบคลุมถึงเชื้อราประเภทอื่น ๆ เช่น *Aspergillus species* ซึ่งจะมีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่า ดังนั้นการใช้ข้อมูลอรรถประโยชน์ดังกล่าวอาจทำให้ผลลัพธ์ประสิทธิภาพที่ได้สูงกว่าความเป็นจริง

3. ในปัจจุบันมีการนำยา Posaconazole ในรูปแบบยาเม็ด delayed-release tab (100 mg) มาใช้ในประเทศไทย ซึ่งอยู่ระหว่างการขึ้นทะเบียน ยารูปแบบ delayed-release นี้จะช่วยในการดูดซึมโดยเฉพาะในผู้ป่วย GVHD ซึ่งมีปัญหาในการดูดซึมยาในลำไส้ แต่ทั้งนี้ การประเมินทาง

เศรษฐศาสตร์ของยา Posaconazole รูปแบบ delayed-release ควรดำเนินการศึกษาวิจัยต่อไปเมื่อมีการศึกษาประสิทธิผลของ posaconazole รูปแบบ delayed-release

5.4 ข้อเสนอเชิงนโยบาย

จากการศึกษาพบว่ายา Posaconazole ไม่คุ้มค่าเมื่อเปรียบเทียบกับยา Fluconazole ในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีระดับความรุนแรงเกรด II-IV เนื่องจากยา Fluconazole มีราคาที่ถูกกว่าเนื่องจากมียาสามัญใช้ในประเทศไทยแล้ว แต่เมื่อดูถึงประสิทธิภาพของยา fluconazole ที่ต่ำกว่ายา Posaconazole จึงไม่ควรเลือกใช้ในกรณีการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีระดับความรุนแรงเกรด II-IV เนื่องจาก fluconazole ออกฤทธิ์ดีต่อเชื้อราในกลุ่ม *Candida spp.* ทุกตัวแต่ไม่ครอบคลุมเชื้อ *aspergillus spp.* ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญและทำให้เกิดการเสียชีวิตได้สูงในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว

ข้อมูลนี้สามารถใช้ประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติสำหรับการคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยผู้วิจัยขอเสนอว่าควรต่อรองเรื่องราคาของยา Posaconazole รวมถึงอาจกำหนดเงื่อนไขในการใช้ยา Posaconazole เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดในการป้องกันการติดเชื้อราชนิดลุกลามในกลุ่มผู้ป่วยปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่มีภาวะสเต็มเซลล์ใหม่ต้านร่างกายชนิดเฉียบพลันและเรื้อรังที่มีระดับความรุนแรงเกรด II-IV



รายการอ้างอิง

1. Hematopoietic Stem Cell Center. Queen Sirikit Medical Center. Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University (online). 2561 [cited Apr 10 2018]. Available from: https://www.rama.mahidol.ac.th/cancer_center/sites/default/files/public/pdf/Article/BMT.pdf.
2. Issaragrisil. Hematopoietic stem cell transplantation in Thailand. Bone Marrow Transplantation, 2008. 42: p. 137-8. .
3. Vanitchayasetkul, P. Unrelated Donor Stem Cell Transplantation. Journal of Hematology and Transfusion Medicine. 12(4) (Oct-Dec): p. 331-40. .
4. Acute Myelogenous Leukemia (AML) or Acute Non-Lymphoblastic Leukemia (ANLL). Chiangmai niversity (online) [cited Apr 10 2018]. Available from: http://www.med.cmu.ac.th/dept/pediatrics/04-divisions_home_thai/08-hema-onco-home/Panja-book/chap5ab.doc.
5. Leelahavong, P. Cost-Utility Analysis of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Thalassemic Patients. Silpakorn University. The 3th National Graduate Research Conference: 207-222.
6. Sanpakit, K. Analysis of Hospital Charges for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients During Admission at Siriraj Hospital. Journal of Hematology and Transfusion Medicine, 2010. 20: p. 127-34.
7. Aungkanont, A. Graft Versus Host Disease. Journal of Hematology and Transfusion Medicine, 2564. 13: p. 167-78.
8. Omani Ali. S, and Almaghrabi, Reem S. Complications of hematopoietic stem transplantation : Fungal infections. Hematology Oncology Stem Cell Therapy. (online) [cited Apr 10 2018]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hemonc.2017.05.013>.
9. Kriengkauykiat, Jane Ito, James I., and Dadwal Sanjeet S. Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Clinical Epidemiology, 2011. 3: p. 175–91.
10. Leelasiri, A. Antifungal drugs in Hematological malignancy/ blood cancer patient.

- Royal Thai Army Medical Journal, 2554. 64: p. 147-54.
11. Suwatthre, V. Infectious in Hematologic Malignancies. *Journal of Hematology and Transfusion Medicine*, 2535. 2: p. 51-71.
 12. Jose, A. Vazquez. Invasive fungal infections in transplant recipients. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 2013. 1(3): p. 85-105.
 13. National Drug Information, Ministry of Public Health. (online) 2021 [cited Jun 30 2022]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/uploads/file_news/20210723999860392.pdf.
 14. Noxafil® Posaconazole, Merck and Co.Inc. (online) 2006 [cited Jun 30 2022]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022003s018s020,0205053s002s004,0205596s001s003lbl.pdf [Internet].
 15. Sakvit, A. and Hongeng, S. Childhood cancer and diagnosis. *J Hematol Transfus Med*, 2021. 31: p. 187-93.
 16. Rujkityanond, P. Childhood Acute Leukemia. *The Thai Society of Hematology* (Online) [cited Apr 10 2018]. Available from: <http://tsh.or.th/Knowledge/Details/46>
 17. Kurzrock, R., Gutterman, J. U., and Talpaz, M. The molecular genetics of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Eng J Med*, 1988. 319: p. 990-8.
 18. Bos, J. L., Verlaan-de, Vries M., van der Eb A. J., et al. Mutations in N-ras predominate in acute myeloid leukemia. *Blood*, 1987. 69: p. 1237-41.
 19. Yapa, S. Acute Myeloid Leukemia: AML. Department of nursing Siriraj hospital (online) [cited Apr 10 2018]. Available from: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved2ahUKEwj87rSB-O3uAhUqzjgGHWLACpoQFjACegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Ftsh.or.th%2Fknowledge%2FDetails%2F46&usg=AOvVaw0Mt8S7x2quRYQD7tQI2qon>.
 20. Chiangmai University (online) [cited May 16 2018]. Available from: https://archive.lib.cmu.ac.th/full/T/2557/nuad51157lns_ch2.pdf
 21. Grier, H. E., Weinstein, H. J. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993. p. 483-500.
 22. Badiie, P., and Hashemizadeh, Z. Opportunistic invasive fungal infections:

- diagnosis & clinical management. *Indian Journal of Medical Research*, 2014. 139: p. 195-204.
23. Busca, A., and Pagano, L. Antifungal Therapy in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 2016. 8: p. e2016039.
 24. Pagano, L., and Caira, M. The role of primary antifungal prophylaxis in patients with haematological malignancies. *Clin Microbiol Infect*, 2014. 20 Suppl (6): p. 19-26.
 25. Thomas, F., George, R., Thompson, III, David, D. W., Jay, F. A., Susan, H., et al. Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Disease Society of America. *Clinical Infectious disease* (online). 2561 [cited Jun 30 2012]. Available from: <https://shorturl.asia/mOdvJ>.
 26. Thailand National List of Essential Medicines (NLEM) 2022. (online) [cited July 2022]. Available from: http://ndi.fda.moph.go.th/ndi_news_detail/index/272.
 27. Fluconazole. (online) [cited Jun 27, 2018]. Available from: <http://antimicrobe.org/new/drugpopup/Fluconazole.pdf>.
 28. Diflucan®. (online) 2011 [cited Jun 27 2018]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019949s051lbl.pdf.
 29. Antifungal drugs. Thailand National List of Essential Medicines (NLEM). (online) [cited Jun 27, 2018]. Available from: <http://drug.fda.moph.go.th:81/nlem.in.th/medicine/essential/list/94#item-8643>.
 30. Soysal, A. Prevention of invasive fungal infections in immunocompromised patients: the role of delayed-release posaconazole. *Infection and Drug Resistance*, 2015. 8: p. 321-31.
 31. Martino, R., Subirá, M., and Rovira Montserrat. Invasive fungal infections after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: incidence and risk factors in 395 patients. *British Journal of Haematology*, 2002. 116: p. 475-82.
 32. FDA Drug Safety Communication. FDA cautions about dosing errors when switching between different oral formulations of antifungal Noxafil (posaconazole); label changes approved. Food and Drug Administration. (online) [cited Jun 27, 2018]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/>

Drugs/DrugSafety / UCM 47 9774.pdf.

33. Drug and Medical supply information center, Ministry of Public Health. (online) 2011 [cited Jul 7, 2018]. Available from: http://dmsic.moph.go.th/dmsic/index.php?p=1&type=3&s=3&id=middle_drug [Internet].
34. Chaikledkaew, U., Treerawattanon, Y., Kongpittayachai, S., Suksonbiin, N. et al. Health Intervention and Technology Assessment Program. 1th Ed. nonthaburi: The graphico-system company. 2552. [Internet].
35. Tornado Charts < Thought | SumProduct are experts in Excel Training: Financial Modelling, Strategic Data Modelling, Model Auditing, Planning & Strategy, Training Courses, Tips & Online Knowledgebase).
36. Ullmann, A. J., Lipton, H. J., Vesole, D. H., Chandrasekar, P., Langston, A., Stefano, R. et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med*, 2007. 356: p. 335-47.
37. Jansen, P., Amy, K., O'sullivan, et al. Economic evaluation of posaconazole versus fluconazole prophylaxis in patients with graft-versus-host disease (GVHD) in the Netherlands. *Ann Hematol*, 2010. 89: p. 919-26.
38. De la Camara, R., Jarque, I., Sanz, M. A., Grau, S., Casado, M. A., Sabater, F. J., and Careras, E. Economic evaluation of posaconazole vs fluconazole in the prevention of invasive fungal infections in patients with GVHD following haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant*, 2010. 45: p. 925-32.
39. O' Sullivan, A. K., Weinstein, M. C., Pandya, A., Thompson, D., Langston, A. A., Perfect, J. R., and Papadopoulos, G. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole for prevention of invasive fungal infections in U.S. patients with graft-versus-host disease. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2012. 69: p. 149-156.
40. Ullmann, A. J., Lipton, J. H., Vesole, D. H., Chandrasekar, P., Langston, A., Tarantolo, S. R., et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.*, 2007. 356(4): p. 335-47.
41. อาทิตย์ อังกานนท์. Graft Versus Host Disease. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต*, 2546. 2: p. 167-178.
42. Chayakulkeeree, M. Adopting international guideline for management of invasive

fungal disease in Thailand - How to make it optimal J infect dis antimicrob agents, 2013. 3(3): p. 131-4.

43. Maharom, P., and Thamlikitkul, V. Implementation of clinical practice policy on the continuous intravenous administration of amphotericin B deoxycholate. J Med Assoc Thai., 2006. 89 Suppl (5): p. S118-24.





ประวัติผู้เขียน

ชื่อ-สกุล	วลัยพร อดุลยธรรม
วัน เดือน ปี เกิด	11 เมษายน 2533
สถานที่เกิด	จังหวัดนครปฐม
วุฒิการศึกษา	พ.ศ. 2556 เภสัชศาสตร์บัณฑิต มหาวิทยาลัยศิลปากร พ.ศ. 2550 มัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนสารสาสน์วิเทศบางบอน กรุงเทพฯ พ.ศ. 2547 มัธยมศึกษาตอนต้น โรงเรียนบอสโกพิทักษ์ นครปฐม

