

งานวิเคราะห์เรื่องการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และ
ผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase
inhibitors ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์
ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางในประเทศไทย

ภญ.นริสา ตัณฑัยย์ ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ภญ.ศตวรรษ มณีอ่อน ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช

ภญ.กัณฑ์กมล กิจตรงศิริ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ผศ.พญ.วรลักษณ์ ศรีนนท์ประเสริฐ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

รศ.ดร.อุษา ฉายเกล็ดแก้ว คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำนำ

การศึกษานี้จัดทำขึ้นเพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยที่โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's Disease; AD) ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ซึ่งโรคนี้เป็นปัญหาที่สำคัญในผู้สูงอายุ ที่พบมากถึงร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม (Dementia) ภาวะสมองเสื่อมหรืออัลไซเมอร์ มีผลกระทบอย่างมากทั้งต่อตัวผู้ป่วย ครอบครัวและผู้ดูแล ทั้งในด้านเวลา ค่าใช้จ่าย และคุณภาพชีวิต ซึ่งต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการสูงถึงร้อยละ 45 ของค่าใช้จ่ายทั้งหมด โรคอัลไซเมอร์สามารถให้การรักษาโดยใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เพื่อชะลอการเสื่อมลงของความจำหรือรักษาอาการที่เกิดขึ้น แม้จะไม่สามารถหยุดยั้งการตายของเซลล์ประสาทในสมองได้ แต่ปัจจุบันยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์มีราคาสูงและไม่รวมอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมและสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้ายังไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มนี้ได้

ทีมวิเคราะห์หวังเป็นอย่างยิ่งว่า การศึกษานี้จะใช้เป็นข้อมูลประกอบการตัดสินใจสำหรับกำหนดนโยบายของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ สำหรับบรรจุยากลุ่มนี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

ทีมวิเคราะห์

สารบัญ

สารบัญ.....	3
สารบัญตาราง	5
สารบัญรูปภาพ.....	7
บทที่ 1 บทนำ.....	9
1.1 ความเป็นมาและเหตุผลความจำเป็นของการวิเคราะห์.....	9
1.2 วัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์	9
1.3 ขอบเขตของการวิเคราะห์.....	9
1.4 ประโยชน์การวิเคราะห์ต่อการพัฒนางานในหน้าที่.....	10
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ.....	10
บทที่ 2 แนวคิด ทฤษฎีและงานวิเคราะห์/วิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	12
บทที่ 3 วิธีการวิเคราะห์.....	19
3.1 รูปแบบการศึกษา	19
3.2 ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย	19
3.3 แนวทางการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ	24
3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	24
3.5 มุมมอง.....	24
3.6 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง.....	24
3.7 อัตราการปรับลด	24
3.8 การพัฒนาแบบจำลอง.....	24

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	26
3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล	36
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์	38
4.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis)	38
4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Uncertainty analysis).....	47
4.3 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณ (Budget impact analysis)	55
บทที่ 5 สรุปผลและข้อเสนอแนะ.....	65
5.1 ข้อจำกัดของการศึกษา	66
5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	67
5.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น	68
5.4 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต	68
5.5 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย	68
บรรณานุกรม.....	70

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1	การแปลผล MMSE-Thai 2002	15
ตารางที่ 2	ข้อมูลยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors.....	16
ตารางที่ 3	แนวทางการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์จากสถาบันต่างๆ.....	17
ตารางที่ 4	Predictive risk equation ที่ใช้ในการคำนวณหาความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคของผู้ป่วยจากสถานะ Pre-FTC ไปสู่สถานะ FTC ในรอบ 1 เดือน.....	26
ตารางที่ 5	ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Mean difference) เมื่อใช้ยารักษาอัลไซเมอร์	28
ตารางที่ 6	แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง.....	33
ตารางที่ 7	แสดงต้นทุนรวมตลอดชีพของผู้ป่วย ปีชีวิตรวม (ปี) และปีสุขภาวะรวมของทางเลือกต่างๆ ในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง.....	39
ตารางที่ 8	แสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางของทางเลือกในการใช้ยากกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา	42
ตารางที่ 9	อัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางของทางเลือกในการใช้ยากกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา	43
ตารางที่ 10	แสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนค่ายาต่อเดือนที่ทำให้ทางเลือกของการรักษาด้วยยาต่างๆ มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย.....	52
ตารางที่ 11	แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยยาที่นำมาคำนวณผลกระทบทางด้านงบประมาณ.....	56
ตารางที่ 12	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาขายปัจจุบัน)	58
ตารางที่ 13	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาขายปัจจุบัน).....	59

ตารางที่ 14	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาปัจจุบัน)	60
ตารางที่ 15	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า).....	62
ตารางที่ 16	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า)....	63
ตารางที่ 17	แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคายาที่มีความคุ้มค่า).....	64

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1	ขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์.....	19
รูปที่ 2	แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง 25	
รูปที่ 3	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) ของทางเลือกในการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา.....	44
รูปที่ 4	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS ของทางเลือกในการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา	45
รูปที่ 5	กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ของทางเลือกในการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา.....	46
รูปที่ 6	กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)	49
รูปที่ 7	กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS	50
รูปที่ 8	กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY).....	51
รูปที่ 9	กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจง่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ	53

รูปที่ 10	กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจ จ่ายต่อปีสุขภาพจะต่างๆ.....	54
รูปที่ 11	กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อ ปีสุขภาพจะต่างๆ.....	54
รูปที่ 12	แสดงความถูกต้องในการพยากรณ์ของผลลัพธ์จากแบบจำลองเปรียบเทียบกับข้อมูลจริง.....	66

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและเหตุผลความจำเป็นของการวิเคราะห์

ภาวะสมองเสื่อมเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ ซึ่งปัจจุบันประเทศไทยมีจำนวนและสัดส่วนของผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและเห็นได้ชัด โดยมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจากร้อยละ 6.8 ในปี พ.ศ. 2537 เป็นร้อยละ 14.9 ในปีพ.ศ. 2557 โดยในปี พ.ศ. 2537 มีประมาณ 64 ล้านคน มีประชากรผู้สูงอายุ (อายุ 60 ปีขึ้นไป) มากกว่า 9 ล้านคน ดังนั้นผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมจะมีจำนวนเพิ่มขึ้นตามจำนวนประชากรผู้สูงอายุที่เพิ่มขึ้น ซึ่งจากประมาณของ Alzheimer's Disease Internation (ADI) ปี 2015 พบว่าในกลุ่มประเทศอาเซียนมีอัตราความชุกของโรคสมองเสื่อมประมาณร้อยละ 7.15 ของประชากรที่อายุมากกว่า 60 ปีขึ้นไป⁽¹⁾ ดังนั้นอาจพบผู้ป่วยสมองเสื่อมในประเทศไทยถึงเกือบ 800,000 คน โดยโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's Disease; AD) จัดเป็นประเภทหนึ่งของภาวะสมองเสื่อมที่พบมากถึงร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม (Dementia)

ภาวะสมองเสื่อม หรืออัลไซเมอร์ ไม่ได้มีผลกระทบเฉพาะต่อตัวผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังส่งผลอย่างมากต่อครอบครัวและผู้ดูแล ทั้งในด้านเวลา ค่าใช้จ่าย และคุณภาพชีวิต จากรายงานของ Alzheimer's Disease Internation (ADI) ปี 2015 ได้ประมาณการต้นทุนการเจ็บป่วยภาวะสมองเสื่อมในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ไว้ที่ 2,021 USD ต่อรายต่อปี แบ่งเป็นต้นทุนทางตรงทางการแพทย์ร้อยละ 36.8 ต้นทุนทางตรงที่สังคมต้องจ่าย (direct social sector cost) ร้อยละ 18.2 และต้นทุนการดูแลอย่างไม่เป็นทางการสูงถึงร้อยละ 45⁽¹⁾

ปัจจุบันมียา 2 กลุ่มที่ได้รับการรับรองจาก The U.S. Food and Drug Administration (FDA) ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ คือกลุ่มยาต้านการทำลายสารสื่อประสาท (Cholinesterase inhibitors) สำหรับผู้ป่วยในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และกลุ่มยายับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาทชนิดกลูตาเมต สำหรับผู้ป่วยในระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก ซึ่งจากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิमान (Network Meta-analysis) จากการศึกษาของศตวรรษที่ 20 มน็ออน ปี 2560 เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง พบว่ายากลุ่ม Cholinesterase inhibitors มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Mean difference) ของค่า ADAS-cog ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ปัจจุบันยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์มีราคาสูง และไม่ถูกบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ทำให้ผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมและสิทธิประกันสุขภาพถ้วนหน้ายังไม่สามารถเข้าถึงยากลุ่มนี้ได้ ดังนั้น คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้มอบหมายให้หน่วยวิจัยเภสัชศาสตร์สังคม เศรษฐศาสตร์และการบริหาร

ภาควิชาเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ และหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล ทำการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors เทียบกับการไม่ใช้ยา ด้วยวิธีประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ เพื่อเป็นข้อมูลในการประกอบการตัดสินใจสำหรับบรรจุยาในกลุ่มนี้ในบัญชียาหลักแห่งชาติต่อไป

1.2 วัตถุประสงค์ในการวิเคราะห์

1. เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยที่โรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง
2. เพื่อประเมินผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง หากนำมาพิจารณาบรรจุอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ

1.3 ขอบเขตของการวิเคราะห์

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อเปรียบเทียบการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors กับการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov Model) เพื่อทำการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพตลอดชีวิตของผู้ป่วย และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis) ที่อาจเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

1.4 ประโยชน์การวิเคราะห์ต่อการพัฒนางานในหน้าที่

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมีพันธกิจที่จะจัดการศึกษา เพื่อผลิตบัณฑิตและบุคลากรทางการแพทย์ ทำการวิจัย และให้บริการทางการแพทย์ที่มีคุณภาพ คุณธรรม ทันสมัย ได้มาตรฐานสากล สอดคล้องกับความต้องการของประเทศ และนำมาซึ่งศรัทธาและความนิยมสูงสุดจากประชาชน รวมทั้งขึ้นนำสังคมไทยในด้านสุขภาพอนามัยและคุณภาพชีวิต คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาลมีการจัดตั้งหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ ซึ่งมีวิสัยทัศน์ในการผลักดันงานวิจัยเชิงนโยบาย ซึ่งบุคลากรในคณะฯ รวมถึงฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราชได้รับมอบหมายให้สนับสนุนการดำเนินงานของหน่วยวิจัยเพื่อขับเคลื่อนนโยบายสุขภาพ และในฐานะเภสัชกรโรงพยาบาลที่มีหน้าที่ดำเนินโครงการเพื่อให้เกิดการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล โดยส่งเสริมให้ผู้ป่วยได้รับยาที่เหมาะสมกับปัญหาสุขภาพ ในขนาดที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย ด้วยระยะเวลา

การรักษาที่เหมาะสม และมีค่าใช้จ่ายต่อชุมชนและผู้ป่วยน้อยที่สุด ดังนั้นการผลงานการวิเคราะห์เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์และผลกระทบด้านงบประมาณของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางนี้ สามารถใช้เป็นข้อมูลสำหรับประกอบการตัดสินใจเชิงนโยบายของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการพิจารณาบรรจุยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors สำหรับการรักษาโรคอัลไซเมอร์ ในบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมถึงเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อกำหนดแนวทางการใช้ยาอย่างสมเหตุผลสำหรับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในโรงพยาบาลศิริราช และสามารถใช้เป็นต้นแบบในการประเมินการใช้ยาอย่างสมเหตุผลสำหรับยาอื่นๆ ในโรงพยาบาลอีกด้วย

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

1. การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (Health Economic evaluation) หมายถึง การศึกษาที่มีการพิจารณาเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นของทางเลือกต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับด้านสุขภาพ
2. การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) หมายถึงการวิเคราะห์ที่ทำการเปรียบเทียบต้นทุนและผลลัพธ์ โดยผลลัพธ์ของการศึกษาอยู่ในรูปของคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ ได้แก่ ปีสุขภาวะ
3. อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio; ICER) หมายถึง การคำนวณจากการนำส่วนต่างของต้นทุนระหว่างทางเลือกใหม่ของการรักษาและทางเลือกเดิมหารด้วยส่วนต่างของประสิทธิผลระหว่างทางเลือกใหม่และทางเลือกเดิม ซึ่งใช้ในการพิจารณาว่าต้องใช้ค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นมากเท่าใด เพื่อให้ได้มาซึ่งผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เพิ่มขึ้นหนึ่งหน่วย

บทที่ 2

แนวคิด ทฤษฎีและงานวิเคราะห์/วิจัยที่เกี่ยวข้อง

ภาวะสมองเสื่อม (Dementia)

จากรายงานของ Alzheimer's Disease International (ADI) ปี 2015 พบว่าความชุก (prevalence) ของภาวะสมองเสื่อมในภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้คิดเป็นร้อยละ 7.15 และอุบัติการณ์ (incidence) 13.51 ต่อ 1,000 ในผู้สูงอายุ (อายุ 60 ปีขึ้นไป) คิดเป็นผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมประมาณ 800,000 คน และผู้ป่วยรายใหม่ประมาณปีละ 150,000 คน โดยจำนวนประชากรผู้สูงอายุที่เพิ่มมากขึ้นในอนาคต ส่งผลให้มีจำนวนผู้ป่วยภาวะสมองเสื่อมเพิ่มขึ้นอย่างมาก ⁽¹⁾

ภาวะสมองเสื่อม คือ ภาวะที่สมรรถภาพการทำงานของสมองถดถอยบกพร่อง ในด้านปริชาณปัญญา (cognition) อันได้แก่ ความจำ การตัดสินใจ การวางแผน visuospatial function การใช้ภาษา สมาธิ หรือ ความใส่ใจ ความสามารถในการรับรู้เกี่ยวกับสังครอบตัว โดยมีผลกระทบต่อความสามารถในการประกอบกิจวัตรประจำวัน เป็นภาวะที่พบได้บ่อยแต่ไม่ใช่ภาวะปกติในผู้สูงอายุ ⁽²⁾

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease, AD)

โรคอัลไซเมอร์ จัดเป็นประเภทหนึ่งของภาวะสมองเสื่อม ที่พบมากถึงร้อยละ 60-80 ของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมทั้งหมด เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนภายในสมองทำให้เซลล์ประสาทภายในสมองถูกทำลาย โดยในระยะแรกของโรคมีอาการแสดงคือ ความสามารถในการจดจำเกี่ยวกับชื่อหรือเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้นลดลง อาจจะมีอาการเพิกเฉยหรืออาการซึมเศร้าร่วมด้วย และเมื่อโรคดำเนินไปจนถึงระยะสุดท้าย อาการที่ปรากฏคือ มีปัญหาในการเข้าสังคม สื่อสารสับสน ความสามารถในการตัดสินใจ ช่วยเหลือตัวเองลดลง อารมณ์และพฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่แย่ลง ⁽³⁾

อาการและการดำเนินไปของโรค

อาการของโรคอัลไซเมอร์ในผู้ป่วยแต่ละรายอาจแตกต่างกัน และอาจไม่สามารถที่จะจำแนกผู้ป่วยให้อยู่ในระยะใดระยะหนึ่งได้อย่างชัดเจน เนื่องจากหลายระยะมีความคล้ายคลึงกัน ⁽⁴⁾ อย่างไรก็ตาม ภาวะโรคอัลไซเมอร์สามารถแบ่งเป็น 7 ระยะ ได้แก่

ระยะที่ 1 No impairment: เป็นระยะที่ยังไม่ปรากฏอาการของความจำเสื่อม

ระยะที่ 2 Very mild cognitive decline: เป็นระยะที่ผู้ป่วยรู้สึกเหมือนตัวเองนึกคำพูดที่คล้ายกันไม่ออก ลืม

ตำแหน่งที่อยู่ของสิ่งของบ่อยๆ แต่ไม่มีอาการเมื่อทดสอบกับแพทย์ เพื่อนหรือครอบครัว

- ระยะที่ 3 Mild cognitive decline (Early stage): เป็นระยะที่เพื่อนและครอบครัว เริ่มสังเกตเห็นถึงความผิดปกติ อาการที่พบบ่อยดังนี้ มักจะมีปัญหาเรื่องคำศัพท์ ชื่อ มีปัญหาในการจำชื่อคนที่เพิ่งรู้จักกัน ทำของมีค่าหาย หรือลืมว่าวางไว้ที่ไหน เริ่มมีปัญหากับการวางแผนและการจัดการ
- ระยะที่ 4 Moderate cognitive decline (Mild or Early stage): เป็นระยะที่ลืมเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้นทั้งหมด ความสามารถเกี่ยวกับตัวเลขลดลง เช่น นับเลขถอยหลังไม่ได้ ทำงานที่ซับซ้อนไม่ได้ เช่น วางแผนการเงิน จำประวัติผู้อื่นไม่ได้ อารมณ์เปลี่ยนแปลงง่ายโดยเฉพาะเมื่ออยู่กับคนหมู่มาก
- ระยะที่ 5 Moderately severe cognitive decline (Moderate or Mid stage): เป็นระยะที่ไม่สามารถนึกชื่อ ที่อยู่ เบอร์โทรศัพท์ หรือโรงเรียนที่เคยเรียนได้ มักจะสับสนในเรื่องสถานที่ เวลา มีปัญหากับเกี่ยวกับตัวเลข ยังสามารถจำรายละเอียดบางอย่างเกี่ยวกับตัวเองและครอบครัวได้ และต้องการความช่วยเหลือในเรื่องการกินและการเข้าห้องน้ำ
- ระยะที่ 6 Severe cognitive decline (Moderately severe or Mid stage): เป็นระยะที่ความทรงจำแย่งลง พฤติกรรมเปลี่ยนแปลง และต้องการความช่วยเหลือจากผู้อื่นในการทำกิจวัตรประจำวัน เช่น ความสนใจในสิ่งต่างๆ รอบตัวลดลง ยังจำชื่อตัวเองได้ แต่จำชื่อหรือประวัติของผู้อื่นไม่ได้ สามารถจำแนกใบหน้าของคนที่ไม่เหมือนหรือไม่เหมือนกันได้ แต่มีปัญหาการจำชื่อคนดูแล ต้องการความช่วยเหลือในเรื่องแต่งตัว เนื่องจากมักจะทำผิดอยู่บ่อยๆ เช่น ใส่รองเท้ากลับข้าง ติดกระดุมผิด การนอนไม่เป็นปกติ มักจะนอนกลางวัน แต่กลางคืนไม่นอน ต้องการความช่วยเหลือในรายละเอียดของการเข้าห้องน้ำ เช่น กดชักโครก หยิบกระดาษชำระ มักจะฉี่รดบ่อยๆ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมสงสัยในสิ่งที่ไม่ควรสงสัย หลงผิด เช่น เชื่อว่าคนดูแลเป็นพวกหลอกลวง ทำอะไรแบบเดิมบ่อยๆ เช่น ล้างมือบ่อยๆ และมีแนวโน้มที่จะหลงทาง
- ระยะที่ 7 Very severe cognitive decline (Severe or late stage): เป็นระยะที่ผู้ป่วยสูญเสียความสามารถในการตอบสนองต่อสิ่งแวดล้อมรอบตัว ความสามารถในการสื่อสาร แต่ยังสามารถพูดออกมาเป็นคำหรือประโยคสั้นๆ ง่ายๆ ได้ สูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหว เช่น ยืนไม่ได้ จะลุกนั่งคนเดียวไม่ได้ ยกมือขึ้นเหนือศีรษะไม่ได้ กล้ามเนื้อเกร็ง กลืนลำบาก ในระยะนี้ผู้ป่วยต้องได้รับความช่วยเหลือจากผู้อื่นตลอดเวลา

แนวทางการตรวจวินิจฉัย

การตรวจวินิจฉัยทำได้โดย การซักประวัติ ตรวจร่างกายระบบประสาท ตรวจประเมินการรู้คิด ร่วมกับการตรวจภาพถ่ายรังสีสมอง/ภาพถ่ายสมอง⁽²⁾

แนวทางการติดตามผลการรักษา

การทดสอบทางประสาทจิตวิทยาด้านปรีชาปัญญา (cognition) เพื่อประเมินระดับความรุนแรงของโรค ติดตามการเปลี่ยนแปลงด้านความจำและปรีชาปัญญา (cognition) รวมถึงใช้ในการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา วิธีที่นิยมใช้ ได้แก่

1. Alzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive Subscale (ADAS-cog)

วิธีนี้นิยมใช้ในการติดตามอาการทางคลินิกในงานวิจัย ประกอบด้วยการทดสอบทั้งหมด 11 ด้าน ได้แก่ ด้านการพูดการใช้ภาษา (0-5 คะแนน) การเข้าใจภาษา (0-5 คะแนน) การจดจำสิ่งของ (0-5 คะแนน) การค้นหาคำยาก (0-5 คะแนน) การทำตามคำสั่ง (0-5 คะแนน) การเรียกชื่อสิ่งของ (0-5 คะแนน) การวาดองค์ประกอบภาพ (0-5 คะแนน) การเคลื่อนไหว (0-5 คะแนน) การสื่อสาร (0-8 คะแนน) การทวนคำ (0-10 คะแนน) และการจดจำคำ (0-12 คะแนน) คะแนนรวมทั้งหมด 0-70 คะแนน หากคะแนนมากหมายถึงมีภาวะความจำแย่ลง ความรุนแรงของโรคเพิ่มขึ้น⁽⁵⁾

2. Mini-Mental State Examination (MMSE)

วิธีนี้นิยมใช้ทั้งการติดตามอาการทางคลินิก และงานวิจัย เป็นการประเมินใน 5 ด้าน ได้แก่ การสื่อสาร การทวนเหตุการณ์ที่เพิ่งเกิดขึ้น การทวนเหตุการณ์ที่ผ่านมานาน การคำนวณ และด้านภาษา คะแนนรวมทั้งหมด 0-30 คะแนน โดยที่คะแนนมาก หมายถึง มีภาวะความจำปกติ ความรุนแรงของโรคน้อย โดยแบ่งระดับความรุนแรงได้ดังนี้ (1) ผู้ป่วยที่มีคะแนน MMSE 21-26 จัดอยู่ในระดับรุนแรงน้อย (Mild) (2) ผู้ป่วยที่มีคะแนน MMSE 10-20 จัดอยู่ในระดับรุนแรงปานกลาง (Moderate) (3) ผู้ป่วยที่มีคะแนน MMSE 10-14 จัดอยู่ในระดับรุนแรงมากปานกลาง (Moderately severe) และ (4) ผู้ป่วยที่มีคะแนน MMSE น้อยกว่า 10 จัดอยู่ในระดับรุนแรงมาก (Severe)⁽⁶⁾

3. Mini-Mental State Examination-Thai (TMSE)

แบบประเมิน MMSE ที่ได้รับการแปลเป็นภาษาไทย⁽²⁾

4. Mini-Mental State Examination-Thai (MMSE-Thai 2002)

แบบประเมิน MMSE ที่ได้รับการแปลเป็นภาษาไทย โดย validated เทียบกับ MMSE โดยมีการปรับในเรื่องระดับการศึกษาเอาไว้ด้วย เป็นแบบประเมินที่นิยมใช้มากที่สุดในการประเมินสมรรถภาพสมองทางคลินิก สำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อม การแปลผล MMSE-Thai 2002 แสดงดังตารางที่ 1⁽²⁾

ตารางที่ 1 การแปลผล MMSE-Thai 2002

ระดับการศึกษา	คะแนน		Sensitivity	Specificity	Positive Predictive value	Negative Predictive value	Efficiency
	จุดตัด	เต็ม					
ไม่ได้เรียนหนังสือ (อ่านหนังสือไม่ออก)	≤ 14	23*	35.4	76.8	64.5	50.0	54.3
จบประถมศึกษา	≤ 17	30	56.6	93.8	88.9	71.0	76.3
สูงกว่าประถมศึกษา	≤ 22	30	92.0	92.6	91.2	93.3	92.4

*ผู้ที่ไม่ได้เรียนหนังสือจะมีคะแนนเต็ม 23 คะแนน เนื่องจากตัดข้อ 4, 9 และ 10 ในแบบสอบถาม MMSE-THAI 2002 ซึ่งเป็นข้อเกี่ยวกับการคำนวณและการเขียนหนังสือ

ที่มา: สถาบันเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข แบบทดสอบสภาพสมองเสื่อมเบื้องต้นฉบับภาษาไทย MMSE-THAI 2002

แนวทางการรักษา

ปัจจุบันการรักษาโรคอัลไซเมอร์มีสองประเภท⁽²⁾ คือ

1. การรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น การรักษาด้วยสมุนไพรบำบัด (Aromatherapy) การรักษาด้วยแสงสว่าง (Bright light therapy) ดนตรีบำบัด (Music therapy) การออกกำลังกาย (Exercise) การฝึกให้ผู้ป่วยรับรู้เวลา สถานที่ บุคคลตามความเป็นจริง (Reality orientation) จัดกิจกรรมให้ผู้ป่วยระลึกถึงความทรงจำดีๆ ในอดีต (Reminiscence therapy) เป็นต้น
2. การรักษาโดยใช้ยา ซึ่งเป็นไปเพื่อชะลอการเสื่อมลงของความจำหรือรักษาอาการที่เกิดขึ้น ไม่สามารถชะลอการเสื่อมของโรคหรือหยุดยั้งการตายของเซลล์ประสาทในสมองได้

การรักษาด้วยยา

ปัจจุบันมียาที่ได้รับการรับรองจาก The U.S. Food and Drug Administration (FDA) ให้ใช้ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ มี 2 กลุ่ม คือ

1. กลุ่มยาด้านการทำลายสารสื่อประสาท (Cholinesterase inhibitors) สำหรับผู้ป่วยในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง (Mild to moderate AD) ได้แก่ยา Donepezil, Galantamine และ Rivastigmine ซึ่งมีประสิทธิภาพในการชะลอการเสื่อมลงของความจำ ความสามารถในการทำงานช่วยเหลือตัวเองได้ พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางที่ดีขึ้น และลดภาระของผู้ดูแล เมื่อเปรียบเทียบกับยาไม่ใช้ยา⁽⁷⁾ ข้อมูลยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors แสดงดังตารางที่ 2
2. กลุ่มยายับยั้งการทำงานของสารสื่อประสาทชนิดกลูตาเมต สำหรับผู้ป่วยในระดับรุนแรงปานกลางถึงมาก (Moderate to severe Alzheimer's disease) ได้แก่ Memantine โดยแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับปานกลาง (Moderate Alzheimer's disease) ที่ใช้ Cholinesterase

inhibitors แล้วไม่ได้ผล หรือมีข้อห้ามใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors หรือในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรง (Severe Alzheimer's disease) ⁽⁸⁾

ซึ่งจากข้อมูลการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์เชิงอภิมาน (Network Meta-analysis) จากการศึกษาของศตวรรษที่ 2560 เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง พบว่ายาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors มีค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Mean difference) ของค่า ADAS-cog ได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยพบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่ได้รับยา Galantamine มีประสิทธิผลในการรักษาดีที่สุด มีคะแนน ADAS-cog ลดลงเฉลี่ย -3.578 (SE = 2.185) ยา Donepezil และ Rivastigmine มีประสิทธิผลในการรักษาใกล้เคียงกัน มีคะแนน ADAS-cog ลดลงเฉลี่ย -2.756 (SE = 1.154) และ -2.892 (SE = 1.482) ตามลำดับ ส่วนการไม่ใช้ยาในการรักษา มีคะแนน ADAS-cog ลดลงเฉลี่ยเท่ากับ -0.0074 (SE = 1)

ตารางที่ 2 ข้อมูลยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors

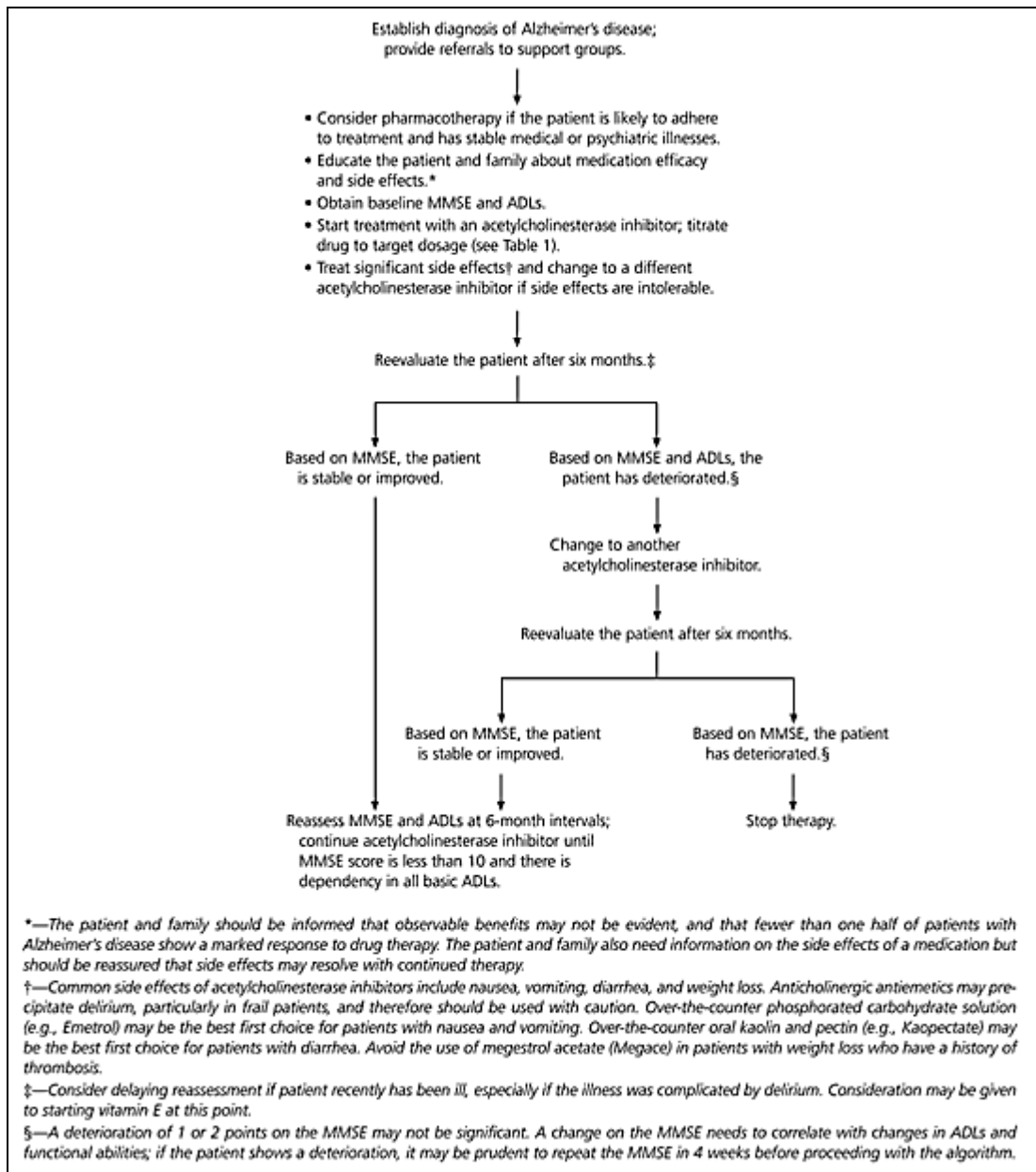
Cholinesterase inhibitors	อาการข้างเคียง	ขนาดและวิธีการให้
Donepezil ⁽⁹⁾	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน นอนไม่หลับ ท้องเสีย กล้ามเนื้อเกร็งและเบื่ออาหาร	ขนาด 5 mg หรือ 10 mg วันละครั้ง
Rivastigmine ⁽¹⁰⁾	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน เบื่ออาหาร อาหารไม่ย่อยและอ่อนเพลีย	เริ่ม 1.5 mg วันละ 2 ครั้ง (3 mg ต่อวัน) อย่างน้อยทุก 2 สัปดาห์เพิ่มเป็น 3 mg วันละ 2 ครั้ง, 4.5 mg วันละ 2 ครั้ง จนสูงสุดได้ถึง 6 mg วันละ 2 ครั้ง (12 mg ต่อวัน)
Galantamine ⁽¹¹⁾	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มึนงง ปวดหัว เบื่ออาหารและน้ำหนักลด	เริ่ม 8 mg วันละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ต่อมาเพิ่มเป็น 16 mg วันละครั้งเป็นเวลา 4 สัปดาห์ สามารถเพิ่มขึ้นได้เป็น 24 mg ต่อวัน

การรักษาโรคอัลไซเมอร์ในต่างประเทศ มีแนวทางการรักษาโรคอัลไซเมอร์จากหลายสถาบัน โดยแต่ละสถาบันแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์⁽¹²⁾ โดยมีการแนะนำให้สังเกตอาการผู้ป่วยในการตอบสนองของยาในระยะเวลา 3-12 เดือน นอกจากนี้ยังมีการพิจารณาให้ผู้ป่วยหยุดยา หากผู้ป่วยมีอาการไม่ดีขึ้น มีการเปลี่ยนแปลงด้านความจำและปรีชาปัญญาแยลง หรือมีระดับโรครุนแรง ตารางที่ 3 โดยมีขั้นตอนการรักษาโรคอัลไซเมอร์โดยใช้ค่า MMSE และ ADLs ในการประเมินอาการ ดังรูปที่ 1⁽¹³⁾

ตารางที่ 3 แนวทางการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์จากสถาบันต่างๆ

สถาบัน	ปีที่แนะนำ	ยาที่แนะนำ	คำแนะนำสำหรับการตรวจติดตาม	คำแนะนำสำหรับการหยุดใช้ยา
American Psychiatric Association	1997	Donepezil* , vitamin E	No recommendations	No recommendations
Alzheimer's Disease Managed Care Advisory Council	2000	Donepezil* , vitamin E	MMSE, PSMS, and NPI at 3- to 6-month intervals	After 6 months, if there is no improvement, stabilization, or reduction in the rate of cognitive decline, or when the MMSE score is below 10 points
Canadian Consensus Conference on Dementia	2001	Acetylcholine sterase inhibitors	MMSE and FAQ at 3-month intervals	Physician's judgment
National Institute for Clinical Excellence (United Kingdom)	2001	Acetylcholine sterase inhibitors	MMSE and tests of behavior, global, and functional assessment. Tests are given 2 to 4 months after the maintenance dosage is achieved,	If the MMSE score or functional, global, or behavior test scores deteriorate within 2 to 4 months after the initial maintenance dosage is achieved, or when the MMSE score is below 12

สถาบัน	ปีที่แนะนำ	ยาที่แนะนำ	คำแนะนำสำหรับการตรวจติดตาม	คำแนะนำสำหรับการหยุดใช้ยา
			then at 6-month intervals.	points, or when the physician's judgment is that treatment should be discontinued
American Academy of Neurology	2001	Acetylcholine sterase inhibitors, vitamin E, or selegiline (Eldepryl)	No recommendations	No recommendations
California Workgroup on Guidelines for Alzheimer's Disease Management	2002	Acetylcholine sterase inhibitors, vitamin E, or selegiline	Monitoring of cognition, behavior, and functional ability 6 to 12 months after treatment is initiated	If, after 6 to 12 months of treatment, deterioration occurs at the pretreatment rate



รูปที่ 1 ขั้นตอนการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์

ที่มา: DeLaGarza VW. Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: an update. American family physician.

2003;68(7):1365-72.

เป้าหมายในการรักษาด้วยยา

1. ลดพฤติกรรมที่ไม่พึงประสงค์
2. เพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยและผู้ดูแล
3. เพิ่มประสิทธิภาพหรือชะลอความเสื่อมด้านความจำ
4. ชะลอการเปลี่ยนระดับความรุนแรงของโรคจากระดับความรุนแรงน้อยถึงปานกลางไปสู่ระดับที่รุนแรงมาก

การประเมินทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (Health economic evaluation)

เป็นการศึกษาเกี่ยวกับการประยุกต์หลักเศรษฐศาสตร์ในการกำหนดนโยบาย การวางแผนและการจัดบริการสุขภาพ เพื่อให้ทรัพยากรที่ใช้ในการจัดบริการสุขภาพเกิดประโยชน์สูงสุดต่อสุขภาพอนามัยของประชาชน⁽¹⁴⁾ ดังนั้นจึงถูกนำมาใช้เป็นข้อมูลเพื่อพัฒนาการรักษาในระบบสุขภาพของประเทศไทย เพื่อจัดการทรัพยากรที่มีอย่างจำกัดให้เกิดประโยชน์สูงสุด โดยคำนึงถึงการเข้าถึงการรักษาของผู้ป่วย ประสิทธิภาพในการรักษา และค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น ในรูปแบบผลลัพธ์ของต้นทุนที่เกิดขึ้นและผลลัพธ์ทางสุขภาพ ว่ามีความคุ้มค่าหรือไม่

หลายครั้งที่ผู้บริหารหรือบุคลากรทางการแพทย์ในโรงพยาบาลมีความจำเป็นในการพิจารณาแนวทางการรักษาผู้ป่วยของโรงพยาบาล ต้องตัดสินใจเลือกระหว่างให้การรักษาด้วยยาหรือวิธีการรักษาใหม่ที่มีราคาแพงกับยาหรือวิธีการรักษาเดิมที่อาจให้ประสิทธิภาพในการรักษาน้อยกว่า ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นไม่เท่ากัน หรือการคัดเลือดยาเข้าบัญชีโรงพยาบาล หรือแม้กระทั่งการตัดสินใจซื้อเครื่องมือหรืออุปกรณ์ที่เป็นเทคโนโลยีใหม่สำหรับการพัฒนาระบบในโรงพยาบาล ซึ่งอาจต้องมีการลงทุนที่มีมูลค่าสูง ข้อมูลด้านการประเมินความคุ้มค่าทางการแพทย์ เป็นเครื่องมือหนึ่งที่จะช่วยในการตัดสินใจเชิงนโยบาย ว่าควรที่จะเลือกทางเลือกใดที่มีความคุ้มค่ามากที่สุด เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการให้บริการผู้ป่วยหรือเพิ่มคุณค่าในการทำงาน

ขั้นตอนการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพ⁽¹⁴⁾ มีดังนี้

1. การกำหนดขอบเขตและทางเลือกที่นำมาศึกษาเปรียบเทียบ

ควรกำหนดกรอบแนวความคิดซึ่งเป็นเครื่องมือที่จะช่วยตั้งคำถามที่จะนำไปสู่คำตอบที่ต้องการ กำหนดทางเลือกที่ต้องการประเมิน (Intervention) ซึ่งเป็นทางเลือกใหม่ ที่มักมีผลต่อการกำหนดนโยบาย ส่วนทางเลือกที่นำมาเปรียบเทียบ (Comparator) ควรกำหนดจากทางเลือกทั้งหมดที่เป็นไปได้ อาจมีมากกว่าหนึ่งทางเลือกได้ อาจเป็นทางเลือกที่ใช้อยู่เดิม (current practice) ทางเลือกที่ใช้กันทั่วไป (Usual care) ในเวชปฏิบัติในผู้ป่วยจำนวนมาก ซึ่งอาจไม่ใช่ทางเลือกที่ให้ประสิทธิภาพที่ดีที่สุด บางครั้งอาจเปรียบเทียบกับ การไม่ให้การรักษาหรือการไม่ทำอะไรเลย (Do nothing) หรือการรักษาแบบประคับประคอง (Palliative care)

2. มุมมอง

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สุขภาพสิ่งสำคัญคือวัตถุประสงค์ในการนำข้อมูลไปใช้ประโยชน์ต่ออย่างไรเพราะจะเป็นตัวกำหนดมุมมอง (Perspective) ในการประเมิน เนื่องจากมุมมองมีผลต่อการกำหนดต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้น โดยมีมุมมองหลัก คือมุมมองของโรงพยาบาลหรือผู้ให้บริการ ซึ่งจะวิเคราะห์เฉพาะต้นทุนที่เป็นค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาลหรือผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นกับโรงพยาบาลเท่านั้น มุมมองของผู้ป่วยคือค่าใช้จ่ายในการรักษาและต้นทุนที่สูญเสียไปในการมาโรงพยาบาล และมุมมองทางสังคมซึ่งจะรวมทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นของผู้ให้บริการ ผู้ป่วย และหน่วยงานที่เกี่ยวข้องในการดำเนินการทั้งหมด

โดยทั่วไปแล้วในการประเมินความคุ้มค่า ที่ให้ผลในเชิงนโยบาย เราจะนิยมใช้มุมมองทางสังคม เนื่องจากจะครอบคลุมต้นทุนที่เกิดขึ้นทุกมิติ

3. กรอบเวลาที่ศึกษา

คือช่วงเวลาที่มีการใช้ทรัพยากร ควรพิจารณาให้ครอบคลุมผลที่ได้ทั้งหมดของการศึกษา

4. วิธีการประเมิน

การประเมินเพื่อเปรียบเทียบต้นทุนกับผลลัพธ์มีวิธีการประเมิน 4 วิธี โดยแต่ละวิธีจะมีผลลัพธ์ทางสุขภาพที่ต่างกัน ดังนี้

4.1 การวิเคราะห์ต้นทุนต่ำที่สุด (Cost-minimization analysis, CMA) เป็นการเปรียบเทียบระหว่างสองทางเลือกขึ้นไปที่ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าผลลัพธ์ของทุกทางเลือกมีความสมมูลย์กันหรือเท่าเทียมกัน โดยจะเป็นการเปรียบเทียบเฉพาะส่วนของต้นทุนว่าทางเลือกใดมีต้นทุนต่ำที่สุด

4.2 การวิเคราะห์ต้นทุนผลได้ (Cost-benefit analysis, CBA) เป็นการเปรียบเทียบระหว่างสองทางเลือกขึ้นไป โดยแปลงผลลัพธ์ทางสุขภาพของทุกทางเลือกให้อยู่ในรูปของหน่วยเงิน แล้วจึงนำมาเปรียบเทียบกับต้นทุนหรือทรัพยากรทั้งหมดที่ใช้

4.3 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล (Cost-effectiveness analysis, CEA) เป็นการเปรียบเทียบระหว่างสองทางเลือกขึ้นไป โดยเปรียบเทียบต้นทุนอยู่ในรูปของหน่วยเงินและผลลัพธ์ในหน่วยของประสิทธิผลที่อยู่ในรูปแบบเดียวกัน เช่น ปีชีวิต (Life year gained) ระยะเวลาในการนอนโรงพยาบาล (Length of stay) เป็นต้น

4.4 การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis, CUA) เป็นการเปรียบเทียบระหว่างสองทางเลือกขึ้นไป โดยเปรียบเทียบต้นทุนอยู่ในรูปของหน่วยเงินและผลลัพธ์อยู่ในรูปของคุณภาพชีวิตที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพ (Health-related quality of life) ซึ่งผลลัพธ์ที่นิยมใช้กัน คือ ปีสุขภาวะ (Quality adjusted life years, QALYs)

5. การกำหนดและประเมินต้นทุน

ต้นทุนการให้บริการทางการแพทย์ คือค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นในการให้บริการที่เกี่ยวข้องในการดูแลรักษาผู้ป่วย ซึ่งสามารถนำมาเพื่อประเมินต้นทุนต่อหน่วยในการให้บริการ หรือนำมาใช้ในการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางสาธารณสุข แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

5.1 ต้นทุนทางตรงเกี่ยวกับการแพทย์ (Direct Medical Cost) ซึ่งเป็นค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องกับการรักษา เช่น ค่ายา ค่าตรวจ เวชภัณฑ์ที่ใช้ในการรักษา

5.2 ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct Non-Medical Cost) เป็นค่าใช้จ่ายที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษาแต่ผู้ป่วยต้องสูญเสียเพิ่มเมื่อต้องรักษาพยาบาลเช่นค่าเดินทาง ค่าอาหารในการมาโรงพยาบาล ค่าจ้างผู้ดูแล

5.3 ต้นทุนทางอ้อม (Indirect Cost) คือต้นทุนที่ผู้ป่วยไม่ได้สูญเสียโดยตรง เช่น การสูญเสียรายได้ของการเจ็บป่วยหรือพิการ

6. การกำหนดและประเมินผลลัพธ์

การกำหนดผลลัพธ์ขึ้นอยู่กับทางเลือกที่เราต้องการศึกษามาใช้ ควรสอดคล้องกับกรอบแนวคิดหรือวัตถุประสงค์ของการศึกษาที่ได้กำหนดไว้ โดยทั่วไปผลลัพธ์ แบ่งออกเป็น 3 ประเภท ได้แก่

6.1 ผลลัพธ์ทางเศรษฐศาสตร์ (Economic outcomes) คือ ผลที่ได้จะวัดเป็นหน่วยของเงิน อาจแปลงผลได้บางอย่างให้อยู่ในรูปของหน่วยเงิน

6.2 ผลลัพธ์ทางคลินิก (Clinical outcomes) เป็นผลลัพธ์ที่ได้จากการรักษา เช่น การดำเนินไปของโรค การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ การเกิดผลข้างเคียง อัตราการเสียชีวิต ปีชีวิต (Life year)

6.3 ผลลัพธ์ทางมนุษยวิทยา (Humanistic outcomes) เป็นผลได้ที่คำนึงถึงคุณภาพชีวิตและความพึงพอใจของผู้ป่วย ผลลัพธ์ชนิดหนึ่งที่เรานิยมใช้ในการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ คือ ปีสุขภาพภาวะ Quality Adjusted Life Years (QALYs) จะเป็นการรวมระหว่างผลลัพธ์ทางคลินิก และผลลัพธ์ทางมนุษยวิทยา ซึ่งจะเป็นปีชีวิตที่ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวและอยู่อย่างมีคุณภาพชีวิตที่ดี

7. การปรับลด (Discounting)

จะต้องทำการปรับลดเมื่อกรอบระยะเวลาของการศึกษามากกว่า 1 ปี เนื่องจากต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตมีมูลค่าไม่เท่ากับในปัจจุบัน จากหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทยแนะนำให้ใช้อัตราการปรับลดที่ร้อยละ 3 ทั้งต้นทุนและผลลัพธ์

8. การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

เพื่อทดสอบว่าถ้าข้อมูลเปลี่ยนแปลงไป ผลที่ได้จะเปลี่ยนแปลงไปอย่างไร เนื่องจากว่าข้อมูลที่เรานำมาใช้ในแบบจำลองอาจเป็นค่าประมาณการ (Mean) ซึ่งอาจมีความไม่แน่นอน (Standard error) ดังนั้นจึงจำเป็นต้องมีการวิเคราะห์ความไว เพื่อเพิ่มคุณภาพและเป็นประโยชน์ต่อการศึกษา

9. การแปลผลและนำเสนอผลการศึกษา (Interpret and present results)

ผลของการประเมินความคุ้มค่าทางสาธารณสุขจะนำเสนอในรูปแบบของอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effective Ratio, ICERs) ซึ่งคำนวณจากอัตราส่วนของผลต่างของต้นทุนและผลลัพธ์

บทที่ 3

วิธีการวิเคราะห์

การวิเคราะห์เภสัชเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางในประเทศไทย เป็นการศึกษาในรูปแบบการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ โดยวิธีดำเนินการวิเคราะห์ได้ทำตามหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย⁽¹⁴⁾ โดยมีหัวข้อดังนี้

1. รูปแบบการศึกษา
2. ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย
3. แนวทางการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ
4. ผลลัพธ์ทางสุขภาพ
5. มุมมอง
6. กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง
7. อัตราการปรับลด
8. การพัฒนาแบบจำลอง
9. ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง
10. วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้ใช้การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์เพื่อเปรียบเทียบการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors กับการใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง โดยใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov Model) เพื่อทำการประเมินต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพตลอดชีวิตของผู้ป่วย และการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis) ที่อาจเกิดขึ้นหากมีการบรรจุยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ

3.2 ประชากร/กลุ่มผู้ป่วย

ข้อมูลตัวแปรที่นำไปใช้ในการพัฒนาแบบจำลอง กำหนดให้กลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง อายุเริ่มต้น 70 ปี โดยอายุเริ่มต้นที่ทำการศึกษาได้จากข้อมูลอายุเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษาออกเป็น 3 กลุ่ม ดังนี้

1. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ Extrapyrimal symptoms (EPS) หรืออาการทางจิตประสาท (Psychiatric symptoms, PHY)
2. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาท (EPS)

3. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)

3.3 แนวทางการรักษาที่ใช้เปรียบเทียบ

การศึกษานี้ทำการเปรียบเทียบยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors กับการไม่ใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยที่โรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ซึ่งมีใช้ตามแนวทางการรักษาในประเทศไทยดังนี้คือ

- 1) ยาต้นแบบ Donepezil
- 2) ยาชื่อสามัญ Donepezil
- 3) ยาต้นแบบ Rivastigmine
- 4) ยาชื่อสามัญ Rivastigmine
- 5) ยาต้นแบบ Galantamine

3.4 ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของปีชีวิต (Life years หรือ LYs) ที่เพิ่มขึ้นหลังจากได้รับการรักษาและปีสุขภาพ (Quality adjusted life years หรือ QALYs) ที่เพิ่มขึ้น ซึ่งข้อมูลรรถประโยชน์ได้จากการเก็บข้อมูลของผู้ป่วย โดยผลลัพธ์ทางสุขภาพนี้เป็นการเปรียบเทียบกันในแต่ละทางเลือกการรักษา

3.5 มุมมอง

การวิเคราะห์ต้นทุนรรถประโยชน์ในการศึกษานี้โดยใช้มุมมองทางสังคม (Societal perspective) ตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย⁽¹⁴⁾ และทำการประเมินผลกระทบด้านงบประมาณ (Budget impact analysis, BIA) โดยวิเคราะห์ผลกระทบต่อค่าใช้จ่ายที่อาจเกิดขึ้นในมุมมองของรัฐบาล หากมีการนำยากกลุ่ม Cholinesterase inhibitors บรรจุเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3.6 กรอบเวลาที่ใช้ในแบบจำลอง

การประเมินต้นทุนรรถประโยชน์ของการศึกษานี้ กำหนดกรอบเวลาตลอดช่วงชีวิตของผู้ป่วย (Life time) โดยมีระยะเวลาต่อรอบ (Cycle length) เท่ากับ 1 เดือน

3.7 อัตราการปรับลด

เนื่องจากการศึกษานี้มีกรอบเวลาในการประเมินมากกว่า 1 ปี ดังนั้นต้นทุนและผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในอนาคตจะถูกปรับค่าให้เป็นมูลค่าปัจจุบัน โดยใช้อัตราลด (Discounting rate) ร้อยละ 3⁽¹⁴⁾

3.8 การพัฒนาแบบจำลอง

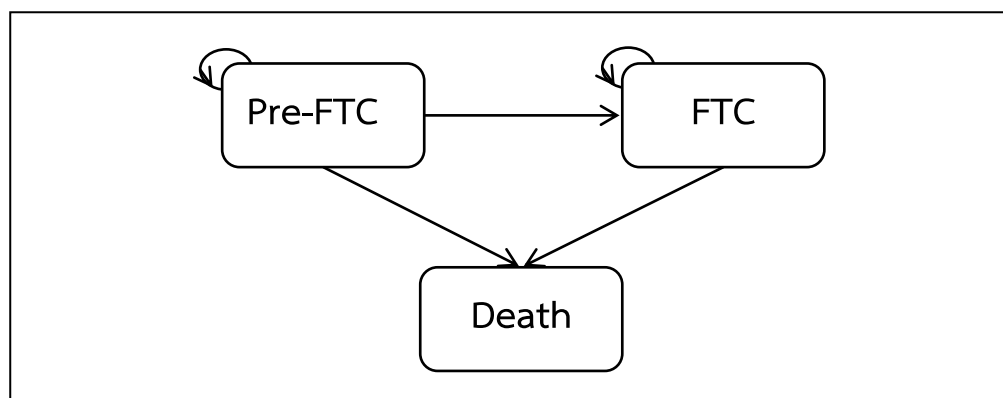
โครงสร้างของแบบจำลอง

การศึกษานี้ใช้แบบจำลองมาร์คอฟ (Markov model) เพื่อจำลองสถานะสุขภาพที่ดำเนินไปของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ซึ่งแสดงในรูปที่ 2 โดยมีทั้งหมด 3 สถานะสุขภาพ (Health state) ได้แก่

1. Pre-full time care (Pre-FTC): สถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง สามารถช่วยเหลือตนเองได้ในชีวิตประจำวัน
2. Full time care (FTC): สถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ในชีวิตประจำวัน
3. Death: สถานะของการเสียชีวิต

โดยหัวลูกศรจะแสดงความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ โครงสร้างของแบบจำลองได้จากการทบทวนวรรณกรรม ซึ่งพบว่ากรอบแนวคิดในการพัฒนาสมการในการเปลี่ยนสถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์จากระยะ Pre-FTC เป็น FTC นำมาจากการศึกษา Assessment of Health Economics in Alzheimer's Disease (AHEAD) model โดย J.J. Caro ปี 2001⁽¹⁵⁾ ซึ่งได้รับการยอมรับและถูกนำไปอ้างอิงในการศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยารักษาอัลไซเมอร์ในหลายการศึกษา เช่น J.J. Caro ปี 2002⁽¹⁶⁾, Suh GH ปี 2008⁽¹⁷⁾ และ Loveman E ปี 2006⁽¹⁸⁾ ดังนั้นโครงสร้างของแบบจำลองมาร์คอฟที่ใช้ในการศึกษานี้จึงดัดแปลงมาจากการศึกษาของ J.J. Caro ปี 2001⁽¹⁵⁾ เช่นกัน

จากรูปที่ 2 ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง จะได้รับยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors เป็นระยะเวลา 1 เดือน หลังจากนั้นหากมีความรุนแรงของโรคมากขึ้นจนไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ในชีวิตประจำวัน จะมีการเปลี่ยนสถานะไปสู่สถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากได้ โดยสัดส่วนในการเปลี่ยนไปสถานะจะแตกต่างกันตามแต่ละทางเลือกในการได้รับยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors และผู้ป่วยในทุกสถานะมีโอกาสเสียชีวิตได้ โดยมีการพิจารณาอัตราการเสียชีวิตจากการเสียชีวิตในประเทศไทยปกติตามอายุช่วยร่วมด้วย



รูปที่ 2 แบบจำลองมาร์คอฟเพื่อจำลองสถานะสุขภาพของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

สมมติฐานของแบบจำลอง

1. ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors สามารถช่วยชะลอการสูญเสียความทรงจำในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ได้ทันทีหลังจากเริ่มได้รับการรักษาด้วยยา
2. ผู้ป่วยที่อยู่ในสถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางเท่านั้นจะได้รับยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors ตลอดระยะเวลาที่อยู่ในระดับความรุนแรงนี้ หากเปลี่ยนสถานะไปสู่ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากจะใช้การรักษามาตรฐาน
3. ไม่พิจารณาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในส่วนของคุณทุนและการดำเนินของโรค
4. ประสิทธิภาพของยาต้นแบบเท่ากับยาชื่อสามัญ

3.9 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

3.9.1 ตัวแปรโอกาสการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ ได้แก่

1) ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพจาก Pre-FTC ไปสู่สถานะ FTC

ความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคจากสถานะ Pre-FTC ไปสู่สถานะ FTC ในแต่ละเดือน คำนวณได้จากสมการ predictive risk equation อ้างอิงตามการศึกษา Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) ของ Caro JJ. 2001⁽¹⁵⁾ ดังตารางที่ 4

ตารางที่ 4 Predictive risk equation ที่ใช้ในการคำนวณหาความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคของผู้ป่วยจากสถานะ Pre-FTC ไปสู่สถานะ FTC ในรอบ 1 เดือน

Stage 1: Risk index equation					
Variable	EPS	PSY	Young at onset	mMMSE	Duration
Coefficient	-0.9419	-0.4027	-0.4848	0.0724	0.0617
Stage 2: Equation for risk over time					
Coefficient	A	B	C	D	E
อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 73 ปี	0.0231	-1.8117	0.0373	0.1532	-4.7903
อายุมากกว่า 73 ปี	0	-0.6846	0.0118	0.1413	-6.4172

การคำนวณหาความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคจากสถานะ Pre-FTC ไปสู่สถานะ FTC ในรอบ 1 เดือน โดยใช้ตัวแปรจากสมการที่มาจากการศึกษาในต่างประเทศ ซึ่งมีค่า coefficient ตามตารางที่ 4 มาคำนวณตามปัจจัยของการดำเนินของโรคอัลไซเมอร์ ประกอบด้วย 3 ขั้นตอน

ขั้นที่ 1 คำนวณค่า Risk index จากสมการที่ประกอบด้วยสัมประสิทธิ์ (Coefficient) ของตัวแปรด้านคุณลักษณะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่เข้าสู่แบบจำลอง ได้แก่

1. การแสดงอาการทางกาย (Extrapyramidal symptoms, EPS) เช่น การเคลื่อนไหวโดยไม่ตั้งใจ อาการสั่นและแข็งเกร็ง กล้ามเนื้อหดเกร็ง กระวนกระวาย การหายใจและหัวใจเต้นผิดปกติ
2. การแสดงอาการทางจิต (Psychotic symptoms, PSY)
3. การเริ่มเป็นอัลไซเมอร์ในอายุน้อยกว่า 65 ปี (Young at onset)
4. คะแนนประเมินความจำและการรู้คิด (Cognitive function) ซึ่งคำนวณจากคะแนน modified MMSE (mMMSE)
5. ระยะเวลาที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ (Duration)

ขั้นที่ 2 คำนวณค่า Baseline risk over time (Λ_0^t) ในรอบ 1 เดือน (t) จากสมการ regression equation ตามสมการดังนี้

$$\Lambda_0^t = e^{(A*t + B + C \sinh(D*t + E))}$$

โดยค่าคงที่ของตัวแปรที่ใช้ในสมการจะแบ่งตามช่วงอายุของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่เริ่มเข้ามาในแบบจำลอง โดยแบ่งที่อายุน้อยกว่าหรือเท่ากับ 73 ปี และที่อายุมากกว่า 73 ปี ดังตารางที่ 4

ขั้นที่ 3 คำนวณความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคจากสถานะ Pre-FTC ไปสู่สถานะ FTC ในทุกรอบ 1 เดือน โดยนำ base line risk over time (Λ_0^t) (จากขั้นที่ 2) หาค่าด้วย exponential ของ risk index (จากขั้นที่ 1) ตามสมการดังนี้

$$\Lambda_{\text{index}}^t = (\Lambda_0^t) / e^{\text{risk index}}$$

อ้างอิงจากการศึกษาของเสาวลักษณ์ ตูรงคราวิ และคณะ เรื่องรายงานวิจัยการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม Acetylcholinesterase inhibitors ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง⁽¹⁹⁾ พบว่าค่า ADAS-cog จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างระบบ และการวิเคราะห์ อภิमानจะถูกนำมาเปลี่ยนเป็นค่า mMMSE เพื่อคำนวณความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ตามสมการข้างต้น ตามสมการดังนี้

1. เปลี่ยนค่าจาก ADAS-cog เป็นค่า MMSE ตามสมการดังนี้

$$\text{MMSE} = 30 - (\text{ADAS-cog} * (30/70))$$

2. เปลี่ยนค่าจาก MMSE เป็นค่า mMMSE โดยใช้สมการ linear regression equation ดังนี้

$$mMMSE = (1.73 * MMSE) + 2.81$$

1) ข้อมูลประสิทธิผลของยา

ข้อมูลประสิทธิภาพของการใช้ยามีผลต่อคะแนนประเมินความจำและการรู้คิดในการคำนวณค่า risk index เพื่อใช้ในการคำนวณความน่าจะเป็นของการดำเนินโรคจากสถานะ Pre-FTC ไปสู่ FTC ของผู้ป่วยซึ่งได้จากการการศึกษาของศตวรรษที่ 2560 ซึ่งทำการวิเคราะห์ห่อภิวนเครือข่าย (Network Meta-analysis) ผลลัพธ์ของประสิทธิผลจากการรักษาคือค่า ADAS-cog ที่เปลี่ยนไป แสดงผลด้วยค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Mean difference) เมื่อใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยยาเปรียบเทียบกับยาหลอก (placebo) ดังตารางที่ 5

ตารางที่ 5 ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Mean difference) เมื่อใช้ยารักษาอัลไซเมอร์

ทางเลือก	ค่าเฉลี่ยของความแตกต่างระหว่างกลุ่ม (Mean difference) ของ ADAS-cog ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์เมื่อใช้ยา
การไม่ใช้ยาในการรักษา (placebo)	-0.0074 (SE = 1.000)
Donepezil	-2.756 (SE = 1.154)
Rivastigmine	-2.892 (SE = 1.482)
Galantamine	-3.578 (SE = 2.185)

2) อัตราการหยุดยาในแต่ละทางเลือก (Drop-out rate)

ข้อมูลอัตราการหยุดใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางได้จาก การศึกษาวิเคราะห์ห่อภิวน (Meta-analysis) ของ Birks J. ปี 2006⁽²⁰⁾ ซึ่งรายงานข้อมูลอัตราการหยุดยา Donepezil, Rivastigmine และ Galantamine เท่ากับ 0.049, 0.069 และ 0.046 ตามลำดับ

การศึกษานี้กำหนดให้การดำเนินไปของโรคในผู้ป่วยกลุ่มที่หยุดยามีค่าเท่ากับผู้ป่วยที่อยู่ในทางเลือกที่ไม่ได้รับยา Cholinesterase inhibitors ในการรักษา และให้เกิดการหยุดยาเฉพาะในปีแรกของการรักษาเท่านั้น

3) อัตราการเสียชีวิต

ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางได้จากการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2552 ของวิชัย พลากร และคณะ⁽²¹⁾ ซึ่งทำการสำรวจอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยทั้งสิ้น 8,195 คน ซึ่งรายงาน Hazard ratio เท่ากับ 1.93 (SE = 0.14) เมื่อเทียบกับคนปกติ สำหรับข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากได้จากการศึกษาของ C Mueller ปี 2017⁽²²⁾ ซึ่งรายงานค่า Hazard ratio เท่ากับ 1.66 (1.48-1.86) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

3.9.2 ข้อมูลคุณภาพชีวิต

การศึกษานี้ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตหรืออรรถประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ โดยการสัมภาษณ์ผู้ดูแลผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ที่มารับการตรวจติดตามที่โรงพยาบาลศิริราชระหว่างเดือนพฤษภาคม ถึง มิถุนายน พ.ศ. 2560 จำนวน 55 คน แบ่งเป็น 1) ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางจำนวน 45 คน 2) ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก จำนวน 10 คน โดยใช้เครื่องมือแบบสอบถาม EQ-5D-5L ฉบับภาษาไทย⁽²³⁾ ในการวัดระดับคุณภาพชีวิต ตามข้อเสนอแนะจากคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556⁽¹⁴⁾

จากการสัมภาษณ์พบว่าข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางเท่ากับ 0.575 คะแนน (SE = 0.045) และข้อมูลอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก เท่ากับ 0.378 คะแนน (SE = 0.102)

3.9.3 ข้อมูลต้นทุน

ข้อมูลต้นทุนที่วิเคราะห์ประกอบด้วย 2 ส่วน คือ ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct medical costs) และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct non-medical costs)

ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct medical costs) พิจารณาทั้งค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยนอก และ ผู้ป่วยใน รวมถึงค่ารักษาพยาบาลที่เกิดขึ้นภายนอกโรงพยาบาล โดยมีรายละเอียดดังนี้

1. ต้นทุนค่ายากลุ่ม Cholinesterase inhibitors

ข้อมูลต้นทุนค่ายากลุ่ม Cholinesterase inhibitors ที่ทำการศึกษาได้จากราคาอ้างอิงของศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข⁽²⁴⁾ โดยทางเลือกของการรักษาด้วยยา Donepezil และ Rivastigmine จะใช้ทั้งราคาของยาชื่อสามัญและชื่อการค้า ส่วนยา Galantamine คิดเฉพาะราคาของยาชื่อการค้า เนื่องจากยังไม่มียาชื่อสามัญ Galantamine จำหน่าย ต้นทุนค่ายาต่อเดือนของยาทั้ง 5 ชนิดแสดงในตารางที่ 6 และมีรายละเอียดในการคำนวณราคาที่ใช้ในแบบจำลองดังนี้

ยาต้นแบบ Donepezil

คำนวณโดยกำหนดให้ขนาดการใช้ยาเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีราคาขายขนาด 10 มิลลิกรัมเฉลี่ยเม็ดละ 117 บาท ใช้ยา 30 เม็ดต่อเดือน ราคายาต่อเดือนเท่ากับ 3,514 บาท

ยาชื่อสามัญ Donepezil

คำนวณโดยกำหนดให้ขนาดการใช้ยาเท่ากับ 10 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีราคาขายขนาด 10 มิลลิกรัมเฉลี่ยเม็ดละ 40 บาท ใช้ยา 30 เม็ดต่อเดือน ราคายาต่อเดือนเท่ากับ 1,204 บาท

ยาต้นแบบ Rivastigmine

คำนวณโดยกำหนดให้ขนาดการใช้ยาเท่ากับ 12 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีราคาขายขนาด 6 มิลลิกรัมเฉลี่ยเม็ดละ 64 บาท ใช้ยา 60 เม็ดต่อเดือน ราคายาต่อเดือนเท่ากับ 3,852 บาท

ยาชื่อสามัญ Rivastigmine

คำนวณโดยกำหนดให้ขนาดการใช้ยาเท่ากับ 12 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีราคาขายขนาด 3 มิลลิกรัมเฉลี่ยเม็ดละ 31 บาท ใช้ยา 120 เม็ดต่อเดือน ราคายาต่อเดือนเท่ากับ 3,749 บาท

ยาต้นแบบ Galantamine

คำนวณโดยกำหนดให้ขนาดการใช้ยาเท่ากับ 16 มิลลิกรัมต่อวัน โดยมีราคาขายขนาด 16 มิลลิกรัมเฉลี่ยเม็ดละ 135 บาท ใช้ยา 30 เม็ดต่อเดือน ราคายาต่อเดือนเท่ากับ 4,060 บาท

2. ต้นทุนค่ายาผู้ป่วยนอก (ยกเว้นยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors)

ต้นทุนค่ายาผู้ป่วยนอก (ยกเว้นยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors) ได้ข้อมูลมาจากรฐานข้อมูลค่าใช้จ่ายของโรงพยาบาล ศิริราชในกลุ่มผู้ป่วยที่ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลต้นทุน ซึ่งเป็นกลุ่มเดียวกันกับผู้ป่วยที่ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูลคุณภาพชีวิตดังกล่าวข้างต้น พบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนค่ายาผู้ป่วยนอก (ยกเว้นยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors) ในการตรวจรักษาเฉพาะคลินิกที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์เท่ากับ 2,119 บาทต่อเดือน (SE = 338) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 6,331 บาทต่อเดือน (SE = 1,615)

3. ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก

ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอกคำนวณจากข้อมูลค่าบริการผู้ป่วยนอกในเวลาราชการจากรายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ⁽²⁵⁾ และข้อมูลจำนวนครั้งการมารับบริการเฉลี่ยต่อเดือน ซึ่งได้ข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยที่ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูล โดยพบว่าจำนวนครั้งการมาโรงพยาบาลในแผนกผู้ป่วยนอกเฉลี่ย 0.478 ครั้ง/เดือน (SE = 0.04) และ 0.485 ครั้ง/เดือน (SE = 0.06) สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางและสำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากตามลำดับ

4. ต้นทุนการรักษาพยาบาลผู้ป่วยใน

ต้นทุนการรักษาพยาบาลผู้ป่วยในได้จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยในที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ในโรงพยาบาลศิริราช พบว่าต้นทุนในการรักษาพยาบาลผู้ป่วยในโรคอัลไซเมอร์มีมูลค่าเท่ากับ 117,343 บาทต่อการนอนโรงพยาบาล 1 ครั้ง และจำนวนครั้งการมาโรงพยาบาลในแผนกผู้ป่วยในเฉลี่ย 0.01 ครั้ง/เดือน (SE = 0.005) และ 0.02 ครั้ง/เดือน (SE = 0.011) สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางและสำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก ตามลำดับ ซึ่งได้ข้อมูลจากกลุ่มผู้ป่วยที่ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูล

5. ต้นทุนการรักษาพยาบาลจากแหล่งอื่น

คือต้นทุนการรักษาพยาบาลที่เกิดขึ้นนอกโรงพยาบาล ซึ่งได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูล พบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนการรักษาพยาบาลจากแหล่งอื่นเท่ากับ 218 บาทต่อเดือน (SE = 69) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 1,438 บาทต่อเดือน (SE = 726)

ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (Direct non-medical costs) ได้แก่ ต้นทุนในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้ออุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย ค่าเดินทาง ค่าอาหารของผู้ป่วยและผู้ดูแล ค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล รวมถึงต้นทุนในการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย (Paid caregiver) ข้อมูลดังกล่าวได้จากการสัมภาษณ์ผู้ป่วยกลุ่มที่ผู้วิจัยทำการเก็บข้อมูล ซึ่งมีสัดส่วนของผู้ป่วยที่ได้รับการดูแลแบบจ้างผู้ดูแลเท่ากับร้อยละ 4 การดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติเท่ากับร้อยละ 87 และมีทั้งการดูแลแบบจ้างผู้ดูแลและการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติร่วมกันเท่ากับร้อยละ 9 ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และสำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก ร้อยละ 27 ได้รับการดูแลแบบจ้างผู้ดูแล และร้อยละ 64 เป็นการดูแลอย่างไม่เป็นทางการจากญาติ และร้อยละ 9 มีทั้ง 2 แบบ รายละเอียดของต้นทุนมีดังนี้

1. ต้นทุนในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้ออุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วยซึ่งจะคำนวณเฉพาะปีแรกของการรักษาครั้งเดียวเท่านั้น จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนเท่ากับ 6,321 บาทต่อเดือน (SE = 1,873) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 16,727 บาทต่อเดือน (SE = 11,073)

2. ค่าเดินทางของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนเท่ากับ 162.70 บาทต่อเดือน (SE = 28.57) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 484.24 บาทต่อเดือน (SE = 156.13)

3. ค่าอาหารของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล จากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนเท่ากับ 81.52 บาทต่อเดือน (SE = 14.04) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 86.91 บาทต่อเดือน (SE = 15.86)

4. ค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล คำนวณจากจำนวนชั่วโมงที่ใช้ในการมาโรงพยาบาล และข้อมูลค่าแรงใช้จากรายได้ประชาชาติต่อหัว (GNI/capita) ปีพ.ศ. 2559 ซึ่งมีมูลค่า 5,640 ดอลลาร์สหรัฐ (ปรับเป็นค่าเงินบาทด้วยอัตราแลกเปลี่ยน 35.30 บาทต่อดอลลาร์สหรัฐ) โดยจำนวนชั่วโมงในการพาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางและผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก เท่ากับ 5.06 ชั่วโมง และ 7.75 ชั่วโมง ตามลำดับ โดยมีการพิจารณาตามจำนวนญาติที่พามาร่วมด้วย ดังนั้นข้อมูลค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาลผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนเท่ากับ 285.46 บาทต่อเดือน (SE = 35.91) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 355.37 บาทต่อเดือน (SE = 41.49)

5. ต้นทุนในการจ้างผู้ดูแล โดยจากการสัมภาษณ์พบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนเท่ากับ 10,636.67 บาทต่อเดือน (SE = 1,322.44) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 14,375.00 บาทต่อเดือน (SE = 569.09)

นอกจากนี้ยังรวมต้นทุนในการดูแลผู้ป่วยที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการ (Informal care cost) ซึ่งเป็นต้นทุนที่เกิดจากการดูแลโดยครอบครัวหรือญาติ อ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย⁽¹⁹⁾ พบว่าต้นทุนสำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางมีต้นทุนเท่ากับ 5,571.33 บาทต่อเดือน (SE = 557.13) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 29,939.49 บาทต่อเดือน (SE = 2,993.95)

การศึกษานี้ไม่รวมต้นทุนทางอ้อมหรือต้นทุนผลิตภาพ (Productivity cost) ที่เกี่ยวกับต้นทุนเวลาของผู้ป่วยทั้งหมด เพื่อป้องกันการนับซ้ำในการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ ตามคำแนะนำในหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย⁽¹⁴⁾

ข้อมูลต้นทุนทั้งหมดในอดีตจะถูกปรับให้เป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ. 2560 โดยใช้ดัชนีราคาผู้บริโภค (Consumer Price Index, CPI) จากกระทรวงพาณิชย์และแสดงมูลค่าของต้นทุนที่ใช้ในแบบจำลองในตารางที่ 6

ตารางที่ 6 แสดงตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
โอกาสการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพ				
การเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพจากสภาวะ Pre-FTC ไปสู่สภาวะ FTC				
คะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยาหลอก (placebo)	แกมม่า	0.007	1.000	Meta-analysis
คะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยา Donepezil	แกมม่า	2.756	1.154	Meta-analysis
คะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยา Rivastigmine	แกมม่า	2.892	1.482	Meta-analysis
คะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยา Galantamine	แกมม่า	3.578	2.185	Meta-analysis
อัตราการหยุดยาของแต่ละทางเลือก (ต่อเดือน)				
ยา Donepezil	แกมม่า	0.049	0.005	(20)
ยา Rivastigmine	แกมม่า	0.069	0.007	(20)
ยา Galantamine	แกมม่า	0.046	0.005	(20)
อัตราการเสียชีวิต				
Hazard ratio ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางเมื่อเทียบกับคนปกติ	Log normal	1.93	0.19	ฐานข้อมูลโรงพยาบาลศิริราช
Hazard ratio ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	Log normal	1.66	0.16	(22)
ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการแพทย์ต่อเดือน (บาท)				
ต้นทุนค่ายา				
ยาดันแบบ Donepezil	แกมม่า	3,514	351	(24)

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
ยาชื่อสามัญ Donepezil	แกมม่า	1,204	120	(24)
ยาต้นแบบ Rivastigmine	แกมม่า	3,852	385	(24)
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	แกมม่า	3,749	375	(24)
ยาต้นแบบ Galantamine	แกมม่า	4,060	406	(24)
ต้นทุนค่ายาผู้ป่วยนอก (ยกเว้นยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors)				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	2,119	338	ฐานข้อมูลรพ.
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	6,331	1,615	ฐานข้อมูลรพ.
ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก				
ต้นทุนค่าบริการผู้ป่วยนอก (Unit cost : บาท/ครั้ง)	แกมม่า	88.67	88.67	(25)
จำนวนครั้งการมารับบริการเฉลี่ยต่อเดือนในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	0.478	0.04	การสัมภาษณ์
จำนวนครั้งการมารับบริการเฉลี่ยต่อเดือนในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	0.485	0.06	การสัมภาษณ์
ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลผู้ป่วยใน				
ต้นทุนการรักษาพยาบาลผู้ป่วยในโรคอัลไซเมอร์ต่อการนอนโรงพยาบาล 1 ครั้ง	แกมม่า	117,343	11,734	ฐานข้อมูลรพ.
จำนวนครั้งการมารับบริการเฉลี่ยต่อเดือนในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	0.01	0.005	ฐานข้อมูลรพ.
จำนวนครั้งการมารับบริการเฉลี่ยต่อเดือนในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	0.02	0.011	ฐานข้อมูลรพ.

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
ต้นทุนค่ารักษาพยาบาลจากแหล่งอื่น				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	218	69	การสัมภาษณ์
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	1,438	726	การสัมภาษณ์
ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ต่อเดือน (บาท)				
ต้นทุนในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้ออุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	6,321	1,873	การสัมภาษณ์
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	16,727	11,073	การสัมภาษณ์
ค่าเดินทางของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการมาโรงพยาบาล				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	162.70	28.57	การสัมภาษณ์
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	484.24	156.13	การสัมภาษณ์
ค่าอาหารของผู้ป่วยและผู้ดูแลในการมาโรงพยาบาล				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	81.52	14.04	การสัมภาษณ์
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	86.91	15.86	การสัมภาษณ์
ค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	285.46	35.91	การสัมภาษณ์
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	355.37	41.49	การ

ตัวแปรที่ใช้วิเคราะห์ในแบบจำลอง	ลักษณะการกระจายตัว (Distribution)	ค่าเฉลี่ย (Mean)	ค่าคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE)	เอกสารอ้างอิง
				สัมภาษณ์
ต้นทุนในการจ้างผู้ดูแล				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	10,636.67	1,322.44	การสัมภาษณ์
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	14,375.00	569.09	การสัมภาษณ์
ต้นทุนที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติ (Informal care)				
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	แกมม่า	5,571.33	557.13	(19)
ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	แกมม่า	29,939.49	2993.95	(19)
ตัวแปรค่าอรรถประโยชน์				
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง	เบต้า	0.575	0.045	การสัมภาษณ์
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก	เบต้า	0.378	0.102	การสัมภาษณ์

3.10 วิธีการวิเคราะห์ข้อมูล

3.10.1 การวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผล

ผลการวิเคราะห์แสดงในรูปอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) โดยวิเคราะห์หาต้นทุนที่เพิ่มขึ้นต่อปีสุขภาพ (cost per quality-adjusted life year gained) ของทางเลือกในการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา

$$ICER = (C_C - C_P) / (E_C - E_P)$$

โดยที่

C_C = ต้นทุนของการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors

C_P = ต้นทุนของการไม่ใช้ยา

E_C = ประสิทธิภาพการรักษาด้วยยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors

E_P = ประสิทธิภาพของการไม่ใช้ยา

3.10.2 การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

การศึกษานี้วิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปรทั้ง 2 วิธี คือ การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis) และการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis) การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว จะพิจารณาผลการเปลี่ยนแปลงโดยใช้ค่าสูงสุดและต่ำสุดของแต่ละตัวแปร และนำเสนอผลการศึกษากับ Tornado diagram และสำหรับการวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น จะใช้วิธี Monte Carlo simulation โดยใช้โปรแกรม Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp. Redmond, WA) โดยมีการกำหนดลักษณะการกระจายตัวของค่าของตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง การจำลองทำโดยการสุ่มเลือกค่าของแต่ละตัวแปรมาทำซ้ำทั้งหมด 1,000 ครั้ง ซึ่งผลการวิเคราะห์จะแสดงเป็นค่าเฉลี่ยของต้นทุน ผลลัพธ์ทางสุขภาพ และอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม และแสดงผลในรูปแบบของกราฟต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม รวมถึงวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างความเต็มใจจ่ายต่อ 1 ปีสุขภาพกับความน่าจะเป็นที่ทางเลือกในการรักษานั้นๆ จะมีความคุ้มค่า และแสดงผลในรูปแบบของ Cost-effectiveness acceptability curve

3.10.3 การวิเคราะห์ภาระงบประมาณ

การวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณที่อาจเกิดขึ้น หากมีการบรรจุยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors เข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ วิเคราะห์โดยใช้ข้อมูลอุบัติการณ์และความชุกของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ในมุมมองของรัฐบาล แล้วประมาณค่าภาระงบประมาณในอีก 5 ปีข้างหน้า

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์

4.1 ผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (Cost-utility analysis)

ข้อมูลจากผลการวิเคราะห์ average probabilistic model พบว่าผลการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ในมุมมองทางสังคมแสดงของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) อายุเริ่มต้น 70 ปี พบว่า การไม่ใช้ยามีต้นทุนการรักษาตลอดชีวิตเท่ากับ 3,080,000 บาท ซึ่งมีค่าต่ำกว่าต้นทุนของทางเลือกในการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ทุกตัว โดยทางเลือกของการใช้ยาต้นแบบ Galantamine (3,142,000 บาท) จะมีต้นทุนสูงที่สุด รองลงมาคือ ยาต้นแบบ Donepezil (3,133,000 บาท) ยาต้นแบบ Rivastigmine (3,130,000 บาท) ยาชื่อสามัญ Rivastigmine (3,128,000 บาท) และยาชื่อสามัญ Donepezil (3,085,000 บาท) ตามลำดับ

หากพิจารณาปีชีวิตและปีสุขภาวะ ทางเลือกของการรักษาด้วยยาต้นแบบ Galantamine ให้ปีชีวิตเท่ากับ 6.335 และปีสุขภาวะเท่ากับ 2.937 ซึ่งมีค่าสูงที่สุดเมื่อเทียบกับทางเลือกของการใช้ยาอื่นๆ ในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors และสูงกว่าปีชีวิตและปีสุขภาวะที่ได้จากทางเลือกของการไม่ใช้ยา (6.313 และ 2.910) ตามลำดับ โดยผลการศึกษาจะเป็นไปในแนวทางเดียวกันกับผลการศึกษาในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ซึ่งจะมีต้นทุนการรักษาที่สูงกว่าและให้ปีชีวิตและปีสุขภาวะที่ต่ำกว่าในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) หรืออาการทางระบบประสาทแบบ EPS ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 7

สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS พบว่าทางเลือกของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil (3,304,000 บาท) มีต้นทุนการรักษาตลอดชีวิตต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับทางเลือกของการรักษาด้วยยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ทุกตัว และยังต่ำกว่าทางเลือกของการไม่ใช้ยา (3,305,000 บาท) แต่ให้ปีชีวิต (6.148) และปีสุขภาวะ (2.693) สูงกว่าทางเลือกของการไม่ใช้ยา (ปีชีวิตเท่ากับ 6.131 และปีสุขภาวะเท่ากับ 2.672) ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มผู้ป่วย 3 กลุ่มที่ทำการศึกษา ผู้ป่วยในกลุ่มนี้จะมีต้นทุนการรักษาตลอดชีวิตสูงที่สุด และให้ปีชีวิตและปีสุขภาวะที่ต่ำที่สุด

ตารางที่ 7 แสดงต้นทุนรวมตลอดชีพของผู้ป่วย ปีชีวิตรวม (ปี) และปีสุขภาวะรวมของทางเลือกต่างๆ ใน
การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

ทางเลือกในการรักษา	ต้นทุนรวม (บาท)*	ปีชีวิต (LYs)	ปีสุขภาวะรวม (QALYs)
1. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)			
การไม่ใช้ยา	3,080,000	6.313	2.910
ยาต้นแบบ Donepezil	3,133,000	6.330	2.931
ยาชื่อสามัญ Donepezil	3,085,000	6.330	2.931
ยาต้นแบบ Rivastigmine	3,130,000	6.327	2.927
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	3,128,000	6.327	2.927
ยาต้นแบบ Galantamine	3,142,000	6.335	2.937
2. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS			
การไม่ใช้ยา	3,305,000	6.131	2.672
ยาต้นแบบ Donepezil	3,340,000	6.148	2.693
ยาชื่อสามัญ Donepezil	3,304,000	6.148	2.693
ยาต้นแบบ Rivastigmine	3,339,000	6.145	2.690
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	3,338,000	6.145	2.690
ยาต้นแบบ Galantamine	3,344,000	6.154	2.701
3. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)			
การไม่ใช้ยา	3,178,000	6.234	2.804
ยาต้นแบบ Donepezil	3,223,000	6.251	2.826
ยาชื่อสามัญ Donepezil	3,179,000	6.251	2.826
ยาต้นแบบ Rivastigmine	3,220,000	6.249	2.823
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	3,219,000	6.249	2.823
ยาต้นแบบ Galantamine	3,228,000	6.257	2.834

*ต้นทุนทั้งหมดคำนวณเป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ.2560 และแสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็มของหน่วยพันบาท

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ถูกนำเสนอในรูปของอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental Cost-Effectiveness Ratio, ICER) เปรียบเทียบกับการไม่ใช้ยา ซึ่งแสดงผลในรูปของต้นทุนต่อปีชีวิตที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 8) และต้นทุนต่อปีสุขภาวะที่เพิ่มขึ้น (ตารางที่ 9) พบว่าอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) ในทางเลือกของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil มีค่าต่ำที่สุด ซึ่งเท่ากับ 241,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ตามด้วยยาต้นแบบ Galantamine (2,319,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) ยาต้นแบบ Donepezil (2,552,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) ยาชื่อสามัญ Rivastigmine (2,714,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) และยาต้นแบบ Rivastigmine (2,810,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) ตามลำดับ ดังแสดงดังรูปที่ 3

สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS ในทางเลือกของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil เป็นทางเลือกที่สามารถประหยัดต้นทุน (Cost-saving) ได้เมื่อเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา แต่สำหรับในทางเลือกอื่นๆ อัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าระหว่าง 1,368,000 – 1,984,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 9 และรูปที่ 4

สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ในทางเลือกของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil มีค่าต่ำที่สุด ซึ่งเท่ากับ 89,000 บาทต่อปีสุขภาวะ สำหรับในทางเลือกอื่นๆ อัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่าระหว่าง 1,800,000 – 2,400,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ดังแสดงข้อมูลในตารางที่ 9 และรูปที่ 5

เมื่อทำการเปรียบเทียบอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในกลุ่มผู้ป่วยที่ทำการศึกษพบว่าอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS จะมีค่าต่ำที่สุด ตามมาด้วยผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)

จากข้อมูลตามคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย⁽¹⁴⁾ พบว่าจากการศึกษาของมนตร์ธัมและคณะ⁽²⁶⁾ ซึ่งทำการสำรวจในประชากรไทยในปี พ.ศ. 2555 พบว่า ความเต็มใจจ่ายของสังคมไทยต่อหนึ่งปีสุขภาวะสำหรับมาตรการที่ใช้ในการรักษาเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตโดยไม่ไยดีระยะเวลาการมีชีวิตมีค่าประมาณ 156,000 บาท จากระดับรายได้ที่เปลี่ยนไปและข้อมูลจากการศึกษาข้างต้น เกณฑ์ความคุ้มค่าหรือเพดานของความเต็มใจที่จะจ่ายสำหรับประเทศไทยในปี 2556 จึงควรมีค่าประมาณ 160,000 บาท หรือประมาณ 1.2 เท่าของรายได้ประชาชาติต่อหัวประชากร (Per capita Gross National Income, GNI) การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางในกลุ่มที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรือ

อาการทางจิตประสาท (PHY) โดยใช้ยาในกลุ่มCholinesterase inhibitors ทุกตัว อาจยังไม่มีคุณค่าทาง
เศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย แต่สำหรับกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มี
อาการทางระบบประสาทแบบ EPS และกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิต
ประสาท (PHY) ในทางเลือกของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil มีคุณค่าทางเศรษฐศาสตร์ใน
บริบทของประเทศไทย

ตารางที่ 8 แสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/LYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางของทางเลือกในการใช้ยา กลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา

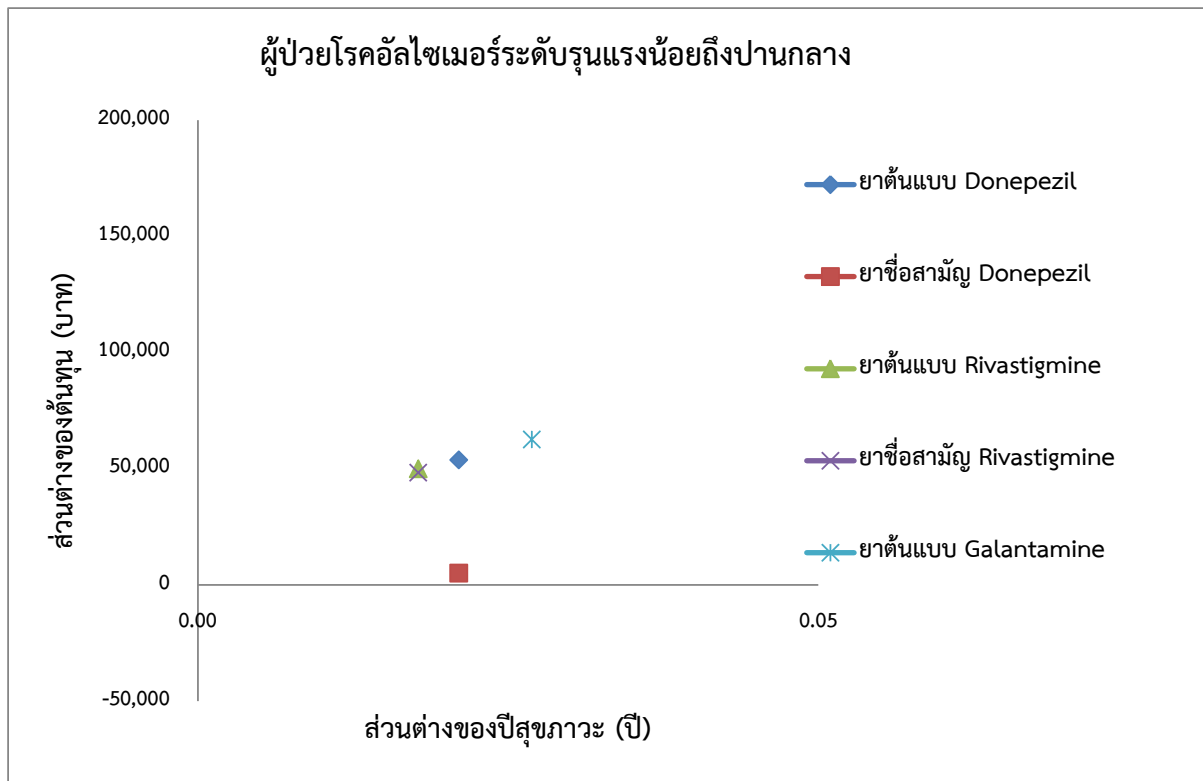
ทางเลือกในการรักษา	ส่วนต่างต้นทุน (บาท)*	ส่วนต่างปีชีวิต	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีชีวิต)
1. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)			
ยาต้นแบบ Donepezil	54,000	0.017	3,226,000
ยาชื่อสามัญ Donepezil	5,000	0.017	304,000
ยาต้นแบบ Rivastigmine	50,000	0.014	3,535,000
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	48,000	0.014	3,414,000
ยาต้นแบบ Galantamine	62,000	0.022	2,898,000
2. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS			
ยาต้นแบบ Donepezil	34,000	0.017	2,022,000
ยาชื่อสามัญ Donepezil	-1,000	0.017	dominant
ยาต้นแบบ Rivastigmine	34,000	0.014	2,447,000
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	33,000	0.014	2,253,000
ยาต้นแบบ Galantamine	39,000	0.023	1,689,000
3. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)			
ยาต้นแบบ Donepezil	45,000	0.017	2,634,000
ยาชื่อสามัญ Donepezil	2,000	0.017	103,000
ยาต้นแบบ Rivastigmine	42,000	0.015	2,854,000
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	41,000	0.015	2,778,000
ยาต้นแบบ Galantamine	50,000	0.023	2,161,000

* ต้นทุนทั้งหมดคำนวณเป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ.2560 และแสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็มของหน่วยพันบาท

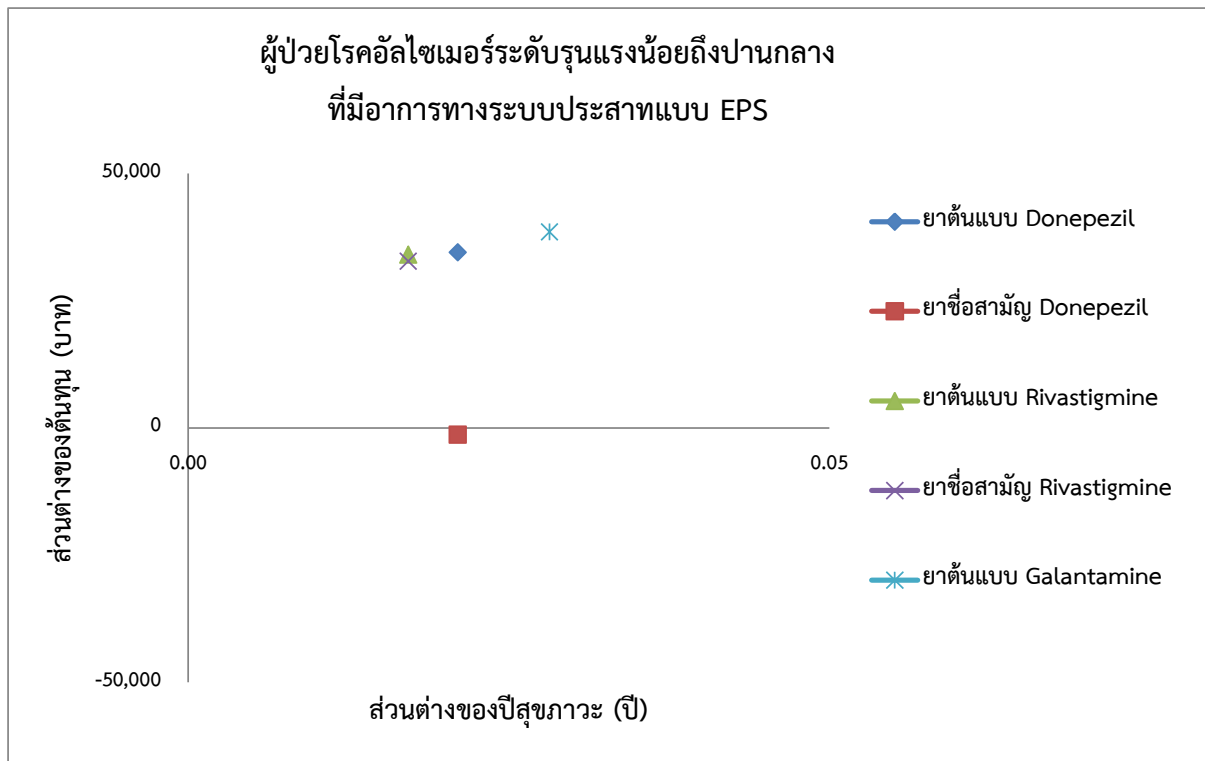
ตารางที่ 9 อัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางของทางเลือกในการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา

ทางเลือกในการรักษา	ส่วนต่างต้นทุน (บาท)*	ส่วนต่างปีสุขภาวะ	อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (บาท/ปีสุขภาวะ)
1. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPSหรืออาการทางจิตประสาท (PHY)			
ยาต้นแบบ Donepezil	54,000	0.021	2,552,000
ยาชื่อสามัญ Donepezil	5,000	0.021	241,000
ยาต้นแบบ Rivastigmine	50,000	0.018	2,810,000
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	48,000	0.018	2,714,000
ยาต้นแบบ Galantamine	62,000	0.027	2,319,000
2. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS			
ยาต้นแบบ Donepezil	34,000	0.021	1,638,000
ยาชื่อสามัญ Donepezil	-1,000	0.021	dominant
ยาต้นแบบ Rivastigmine	34,000	0.017	1,984,000
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	33,000	0.017	1,908,000
ยาต้นแบบ Galantamine	39,000	0.028	1,368,000
3. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)			
ยาต้นแบบ Donepezil	45,000	0.021	2,100,000
ยาชื่อสามัญ Donepezil	2,000	0.021	83,000
ยาต้นแบบ Rivastigmine	42,000	0.019	2,261,000
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	41,000	0.019	2,201,000
ยาต้นแบบ Galantamine	50,000	0.029	1,717,000

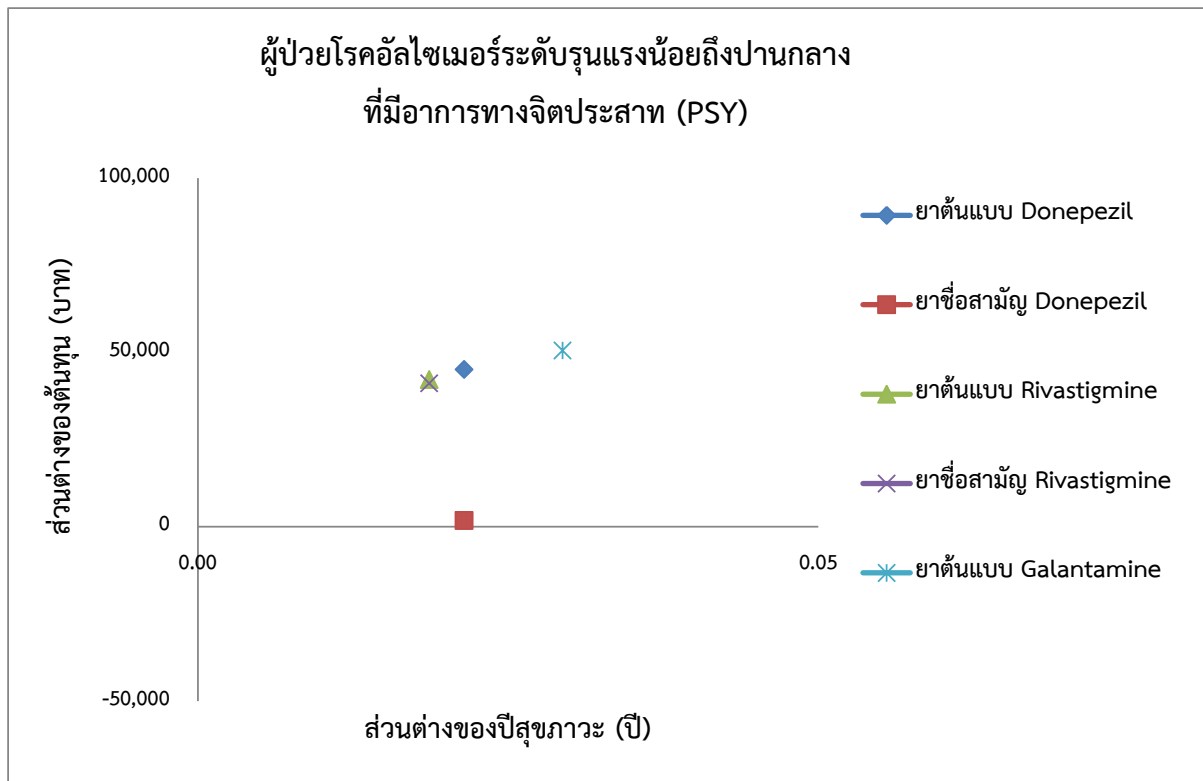
*ต้นทุนทั้งหมดคำนวณเป็นค่าของต้นทุนในปี พ.ศ.2560 และแสดงเป็นตัวเลขจำนวนเต็มของหน่วยพันบาท



รูปที่ 3 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) ของทางเลือกในการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา



รูปที่ 4 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS ของทางเลือกในการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา



รูปที่ 5 กราฟแสดงอัตราส่วนของต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER/QALYs) ของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ของทางเลือกในการใช้ยา กลุ่ม Cholinesterase inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยา

4.2 ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอน (Uncertainty analysis)

4.2.1 การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียว (One-way sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวแบบทางเดียวเป็นการพิจารณาผลการเปลี่ยนแปลงโดยใช้ค่าสูงสุดและต่ำสุดของแต่ละตัวแปรในทางเลือกของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในทั้ง 3 กลุ่มผู้ป่วย ในการวิเคราะห์แบบ deterministic model และนำเสนอการศึกษาด้วย Tornado diagram ดังแสดงในรูปที่ 6 (กลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)), รูปที่ 7 (ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS) และรูปที่ 8 (ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)) โดยเลือกเฉพาะตัวแปรที่สำคัญ ได้แก่ ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 (95% Confidence interval) ของตัวแปรที่น่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะ คะแนนคุณภาพชีวิต และต้นทุนต่างๆ รวมถึงอัตราการปรับลดที่ร้อยละ 0 และ 6

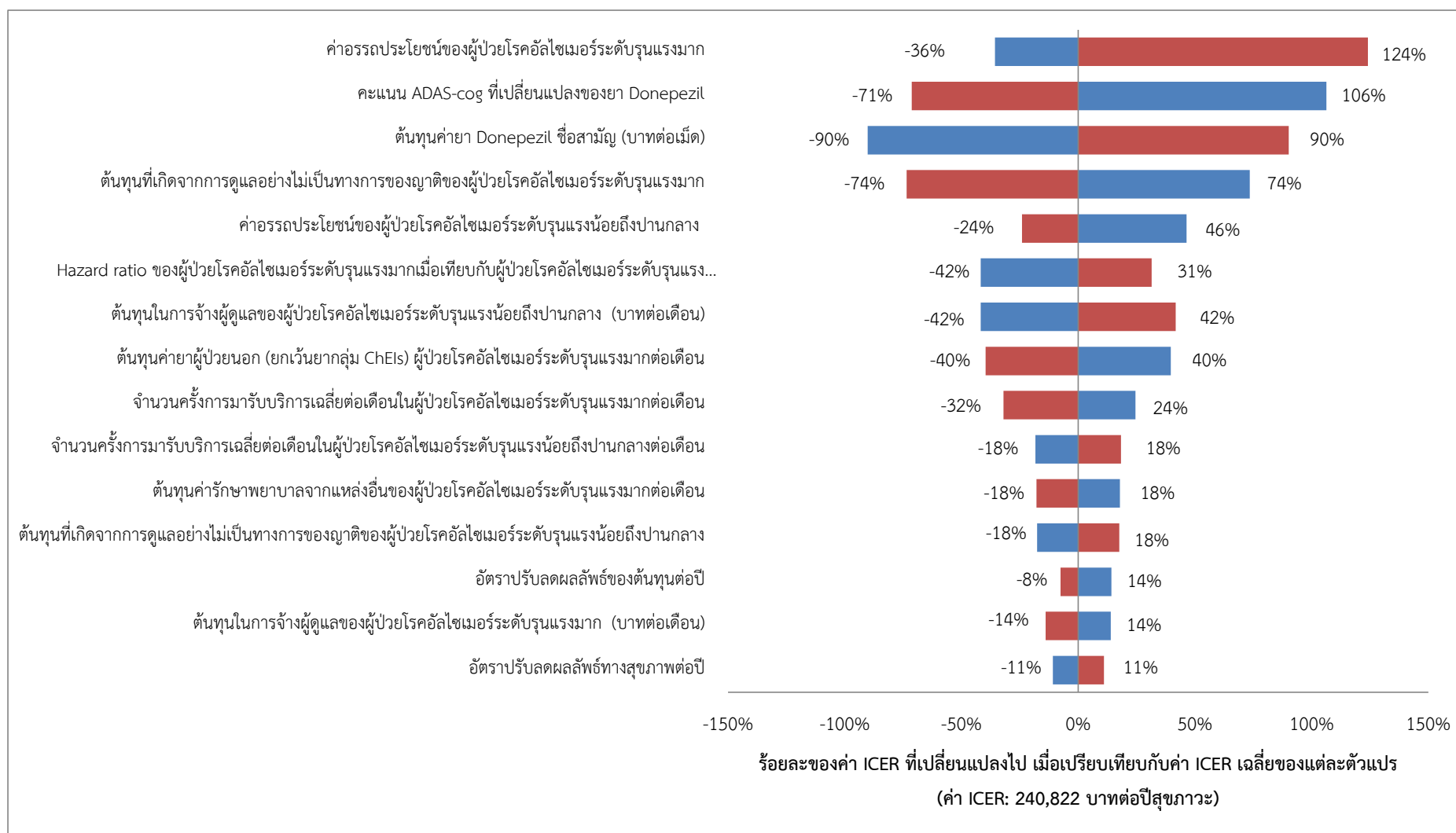
ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) พบว่าหากทำการเปลี่ยนค่าของแต่ละตัวแปร ตัวแปรที่มีผลทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีการเปลี่ยนแปลงมากที่สุด 5 ลำดับแรกคือ 1) ค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก 2) คะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยา Donepezil 3) ต้นทุนค่ายา Donepezil ชื่อสามัญ 4) ต้นทุนที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก และ 5) ค่าอัตราประโยชน์ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS มากที่สุด คือ 1) ต้นทุนที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก 2) ต้นทุนค่ายา Donepezil ชื่อสามัญ 3) Hazard ratio ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง 4) ต้นทุนในการจ้างผู้ดูแลของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และ 5) ต้นทุนค่ายาผู้ป่วยนอก (ยกเว้นยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors) ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก

ตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) มากที่สุด คือ 1) คะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยา Donepezil 2) ต้นทุนค่ายา Donepezil ชื่อสามัญ 3) ต้นทุนที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก 4) Hazard ratio ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเมื่อเทียบกับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และ 5) ต้นทุนในการจ้างผู้ดูแลของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง

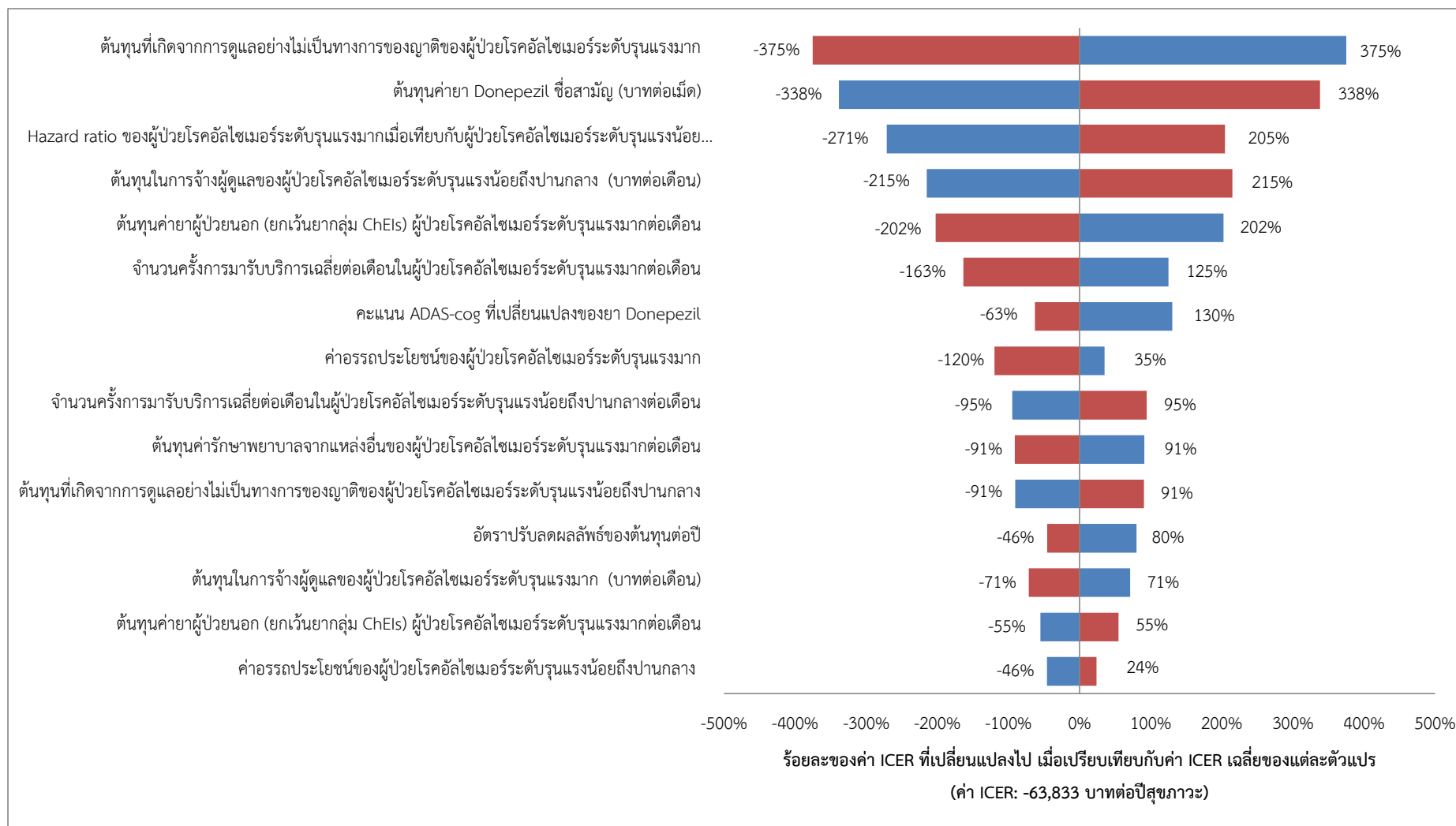
สำหรับตัวแปรที่มีผลน้อยที่สุดซึ่งจะเหมือนกันในผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม ได้แก่ 1) ต้นทุนในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้ออุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วยของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง 2) จำนวนครั้งการมารับบริการผู้ป่วยนอกเฉลี่ยต่อเดือนในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง และ 3) จำนวนครั้งการมารับบริการผู้ป่วยนอกเฉลี่ยต่อเดือนในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก

พบว่าหากทำการเปลี่ยนค่าของแต่ละตัวแปร ตัวแปรที่มีผลทำให้อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญ ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก ต้นทุนค่ายา Donepezil ชื่อสามัญ และคะแนน ADAS-cog ที่เปลี่ยนแปลงของยา Donepezil

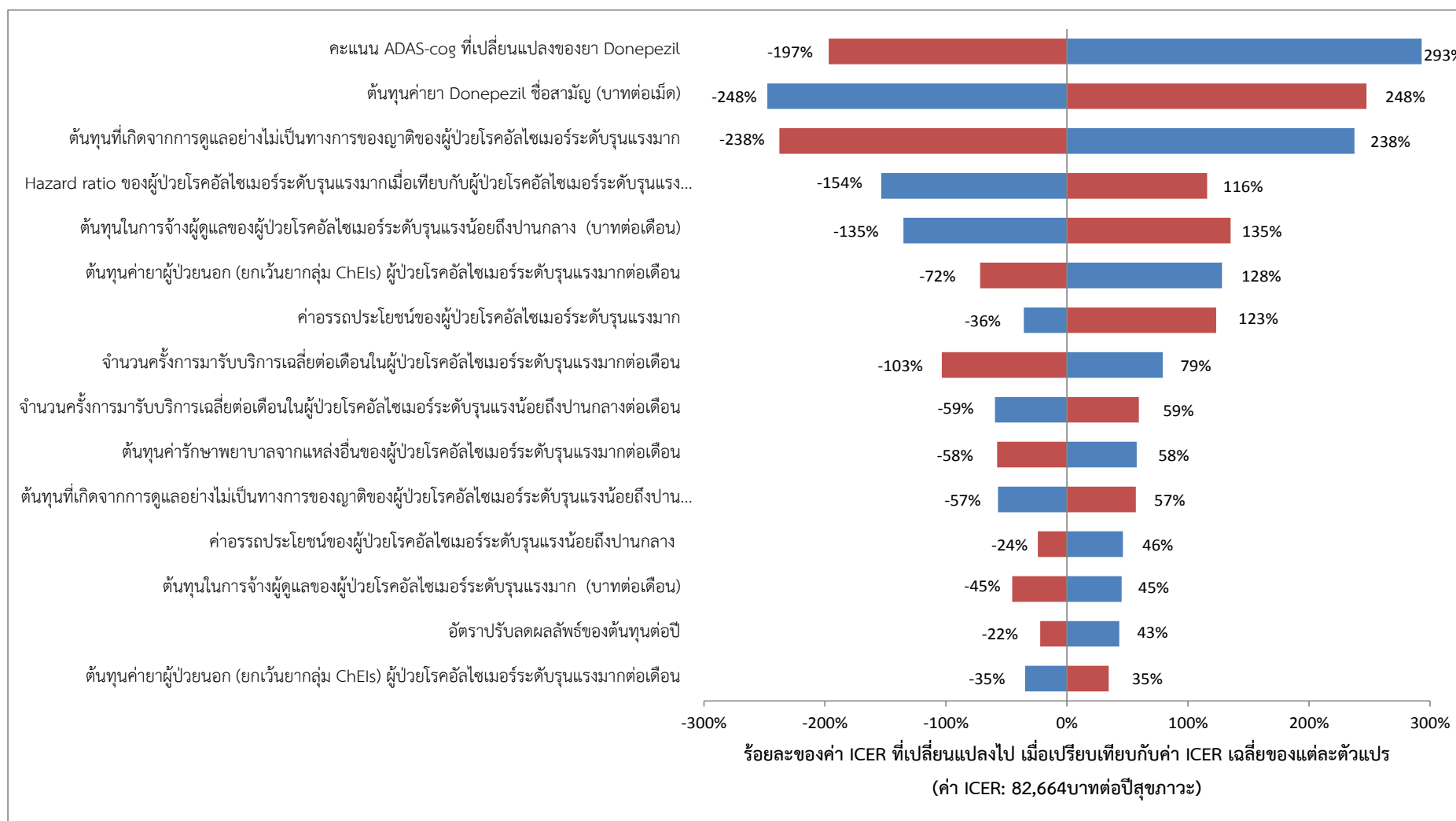
นอกจากนี้ ผลการวิเคราะห์ต้นทุนค่ายาในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ทำให้ทางเลือกของการรักษาด้วยยาต่างๆ มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มมีค่า 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ) (threshold analysis) ดังแสดงในตารางที่ 10



รูปที่ 6 กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยา ชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง ที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)



รูปที่ 7 กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS



รูปที่ 8 กราฟ Tornado แสดงร้อยละของค่าอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)

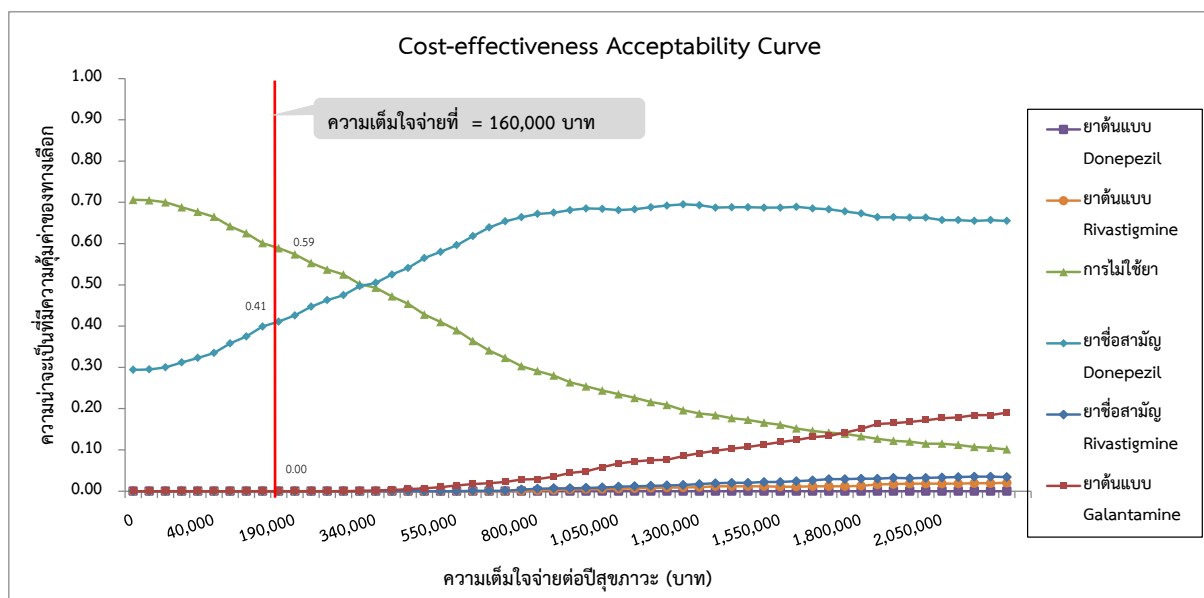
ตารางที่ 10 แสดงผลการวิเคราะห์ต้นทุนค่ายาต่อเดือนที่ทำให้ทางเลือกของการรักษาด้วยยาต่างๆ มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย

ทางเลือกในการรักษา	ต้นทุนค่ายาต่อเดือน ณ ราคาปัจจุบัน (บาท)	ต้นทุนค่ายาต่อเดือน ที่ทำให้มีความคุ้มค่า (บาท)	ร้อยละการ เปลี่ยนแปลง ต้นทุน
1. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)			
ยาต้นแบบ Donepezil	3,514	1,100	-69%
ยาชื่อสามัญ Donepezil	1,204	1,100	-9%
ยาต้นแบบ Rivastigmine	3,852	1,105	-71%
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	3,749	1,105	-71%
ยาต้นแบบ Galantamine	4,060	1,413	-65%
2. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS			
ยาต้นแบบ Donepezil	3,514	1,492	-58%
ยาชื่อสามัญ Donepezil	1,204	ประหยัดงบประมาณอยู่แล้ว	
ยาต้นแบบ Rivastigmine	3,852	1,492	-61%
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	3,749	1,492	-60%
ยาต้นแบบ Galantamine	4,060	1,925	-53%
3. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)			
ยาต้นแบบ Donepezil	3,514	1,295	-63%
ยาชื่อสามัญ Donepezil	1,204	มีความคุ้มค่าอยู่แล้ว	
ยาต้นแบบ Rivastigmine	3,852	1,298	-66%
ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	3,749	1,298	-65%
ยาต้นแบบ Galantamine	4,060	1,666	-59%

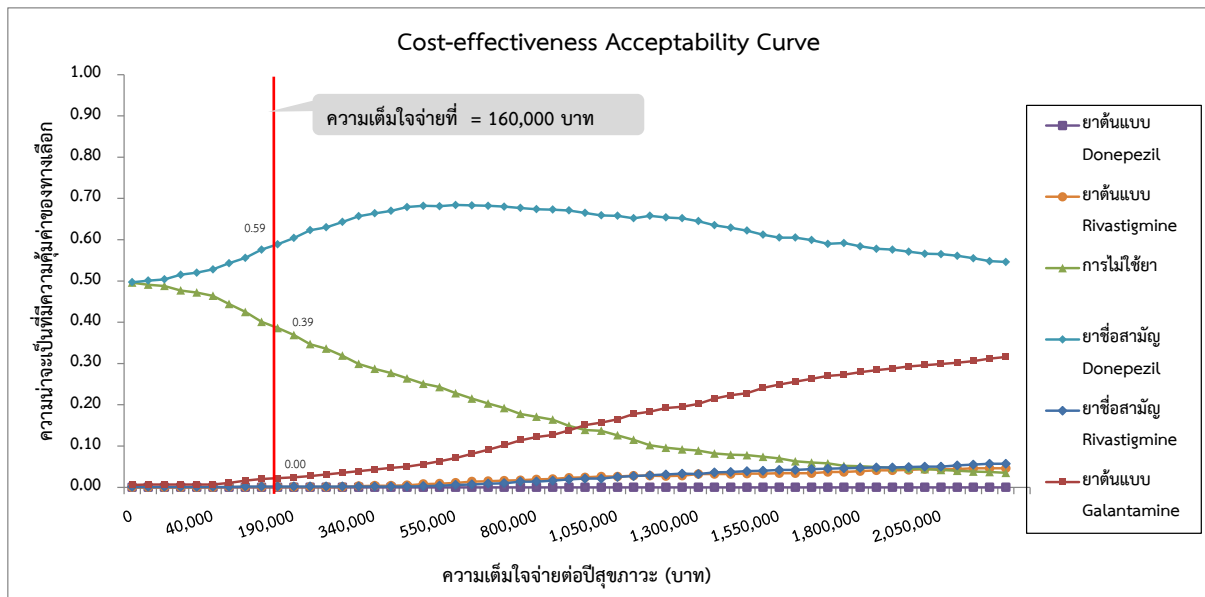
4.2.2 การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็น (Probabilistic sensitivity analysis)

การวิเคราะห์ความไวแบบอาศัยความน่าจะเป็นด้วยการทำ Monte Carlo simulation จากการสุ่ม 1,000 ครั้ง พบว่าส่วนต่างของต้นทุนและส่วนต่างของประสิทธิผลของการรักษาด้วยยากกลุ่ม Cholinesterase

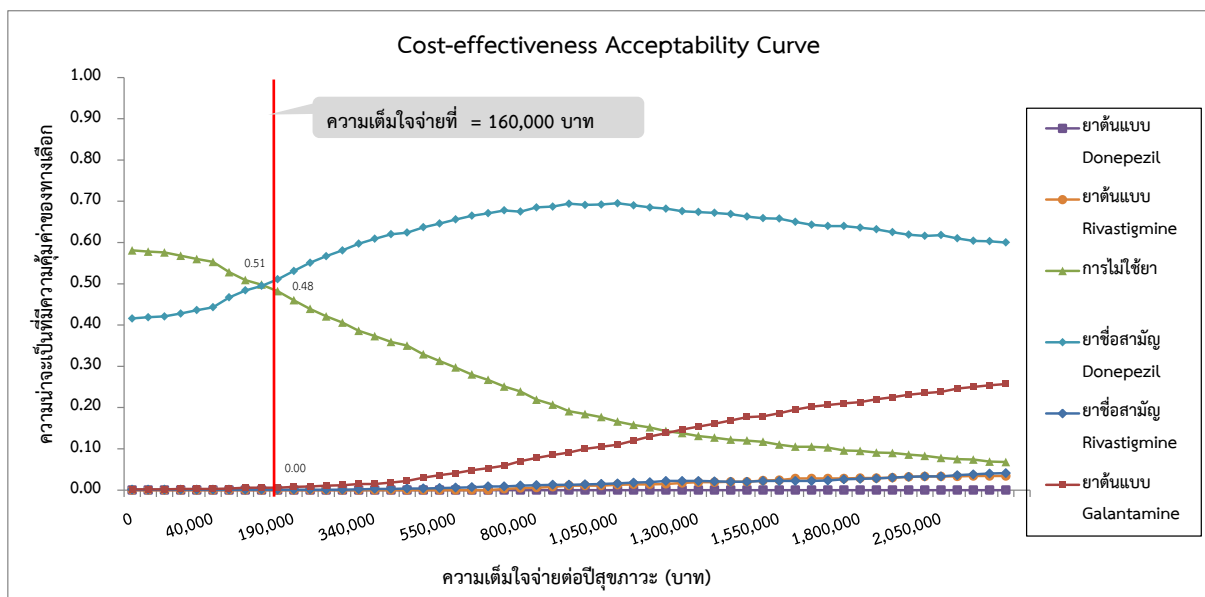
inhibitors เปรียบเทียบกับทางเลือกของการไม่ใช้ยาในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แสดงผลโดยใช้ Cost-effectiveness acceptability curve ดังแสดงในรูปที่ 9 (กลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)), รูปที่ 10 (ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS) และรูปที่ 11 (ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)) ซึ่งเป็นกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างมูลค่าเงินที่สังคมเต็มใจที่จะจ่ายที่ระดับต่างๆ (Willingness to pay) กับโอกาสที่เทคโนโลยีนั้นจะมีความคุ้มค่า โดยหากพิจารณาตามหนังสือคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ซึ่งกำหนดไว้ว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าของความเต็มใจจ่ายสำหรับประเทศไทยปี 2556 ควรมีค่าประมาณ 1.2 เท่าของรายได้ประชาชาติต่อหัวประชากร หรือประมาณ 160,000 บาทต่อปีสุขภาพจะพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางการไม่ใช้ยาจะมีความน่าจะเป็นที่จะคุ้มค่าสูงที่สุดอยู่ที่ร้อยละ 59 ตามด้วยทางเลือกในการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ซึ่งมีความน่าจะเป็นที่จะคุ้มค่าอยู่ที่ร้อยละ 41 ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ทางเลือกในการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil (EPS; ร้อยละ 59, PHY; ร้อยละ 51) จะมีความน่าจะเป็นที่จะคุ้มค่ามากกว่าทางเลือกของการไม่ใช้ยา (EPS; ร้อยละ 39, PHY; ร้อยละ 48)



รูปที่ 9 กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาพต่างๆ



รูปที่ 10 กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่างๆ



รูปที่ 11 กราฟ cost-effectiveness acceptability curve แสดงโอกาสที่การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) จะมีความคุ้มค่าที่เกณฑ์ความพอใจจ่ายต่อปีสุขภาวะต่างๆ

5.1 ผลการวิเคราะห์ผลกระทบทางด้านงบประมาณ (Budget impact analysis)

ข้อมูลที่ใช้ในการวิเคราะห์ผลกระทบด้านงบประมาณ ใช้จากข้อมูลจำนวนประชากรไทยที่มีอายุมากกว่า 70 ปีขึ้นไป ในปี พ.ศ. 2560 มีจำนวนเท่ากับ 4,222,984 คน โดยจากรายงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 5 พ.ศ. 2557 พบว่าความชุก (Prevalence) ของการเกิดภาวะสมองเสื่อม 8.1 คน ต่อประชากร 100 คน และจากรายงาน World Alzheimer report 2015 พบว่าอุบัติการณ์ (Incidence) ของการเกิดภาวะสมองเสื่อมของผู้ป่วยใหม่ในแต่ละปี 13.5 คนต่อประชากร 1,000 คน และจากการศึกษาของ Dong MJ ปี 2007 พบว่าร้อยละ 54 ของผู้ที่มีภาวะสมองเสื่อมจะเป็นโรคอัลไซเมอร์⁽²⁷⁾ และจากการศึกษาของ Charernboon T ปี 2014 พบว่าสัดส่วนของโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยเท่ากับร้อยละ 62.9 ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ทั้งหมด⁽²⁸⁾ นอกจากนี้ผู้เชี่ยวชาญได้ให้ความเห็นว่าโอกาสที่ผู้ป่วยจะได้รับการวินิจฉัยและรักษาโรคประมาณร้อยละ 15 ดังนั้นข้อมูลจำนวนความชุกและอุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาที่ใช้ในการศึกษานี้เท่ากับ 15,669 คน และ 2,958 คนต่อปี ตามลำดับ

จากการศึกษาของ Pinidbunjerdkool และคณะ⁽²⁹⁾ ที่ทำการศึกษาเกี่ยวกับพฤติกรรมและอาการทางจิตประสาทของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมของโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า พบว่าร้อยละ 16.4 ของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมจะมีโรคพาร์กินสันร่วมด้วย ทีมวิจัยจึงใช้ข้อมูลนี้แทนกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS นอกจากนี้ยังพบว่าร้อยละ 59.7 จะมีอาการทางจิตประสาทในรูปแบบหลงผิด (Delusion) และร้อยละ 34.3 จะมีอาการประสาทหลอน (Hallucination) ซึ่งทั้งสองอาการทางจิตประสาทนี้เป็นอาการที่มีผลต่อการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์ โดยอาจเกิดร่วมกันหรือไม่ก็ได้ ดังนั้นผู้เชี่ยวชาญจึงให้ความเห็นว่าข้อมูลสัดส่วนผู้ป่วยที่นำมาวิเคราะห์ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ให้ใช้ข้อมูลของผู้ป่วยที่มีอาการหลงผิดซึ่งเป็นสัดส่วนที่มากที่สุด และข้อมูลสำหรับผู้ป่วยที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) ให้ใช้ข้อมูลส่วนที่เหลือที่ผู้ป่วยไม่ได้มีอาการหลงผิด ซึ่งจะเท่ากับร้อยละ 40.3 เนื่องจากว่าอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และอาการทางจิตประสาท (PHY) สามารถเกิดร่วมกันได้ แสดงจำนวนผู้ป่วยที่นำมาคำนวณผลกระทบด้านงบประมาณในตารางที่ 11

ตารางที่ 11 แสดงจำนวนผู้ป่วยโรคโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่จำเป็นจะต้องได้รับการรักษาด้วยยาที่นำมาคำนวณผลกระทบทางด้านงบประมาณ

กลุ่มผู้ป่วย	จำนวนความชุก (คน)	จำนวนอุบัติการณ์ (คน)
1.ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY)	6,314	1,192
2. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS	2,570	485
3. ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY)	9,354	1,766

จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลในการวิเคราะห์แบบdeterministic model ปัจจุบันพบว่างบประมาณของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) ณ ราคายาปัจจุบัน ในทางเลือกของการไม่ใช้ยาจะมีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 2,482 ล้านบาท (เฉลี่ย 496 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งจะต่ำกว่าทางเลือกของการใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors โดยงบประมาณในการรักษาด้วยยาต้นแบบ Galantamine (3,401 ล้านบาท) จะสูงที่สุดตามมาด้วย ยาต้นแบบ Donepezil (3,252 ล้านบาท) ยาต้นแบบ Rivastigmine (3,187 ล้านบาท) ยาชื่อสามัญ Rivastigmine (3,169 ล้านบาท) และยาชื่อสามัญ Donepezil (2,723 ล้านบาท) ตามลำดับ ดังตารางที่ 12 และจะเห็นว่าผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปีของทางเลือกในการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ซึ่งเป็นทางเลือกของการใช้ยาที่มีงบประมาณต่ำที่สุด เท่ากับ 241 ล้านบาท (เฉลี่ยสูงกว่าปีละ 48 ล้านบาท) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา หากพิจารณาแยกตามประเภทของต้นทุนพบว่าทางเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil จะมีงบประมาณเฉพาะค่ายารวม 5 ปี เท่ากับ 276 ล้านบาท (เฉลี่ยปีละ 55 ล้านบาท) สำหรับทางเลือกของการใช้ยาอื่นๆ ในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 12

สำหรับงบประมาณของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ผลการศึกษาก็เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) กล่าวคือ ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับ

รุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS ทางเลือกของการไม่ใช้ยาจะมีงบประมาณรวม 5 ปี ต่ำที่สุด (1,175 ล้านบาท) ตามมาด้วยทางเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil (1,244 ล้านบาท) และมีผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปีเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยาเท่ากับ 69 ล้านบาท และแบ่งเป็นงบประมาณเฉพาะค่ายาเท่ากับ 86 ล้านบาท (เฉลี่ยปีละ 17 ล้านบาท) เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) งบประมาณรวม 5 ปีของการเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil (4,244 ล้านบาท) และมีผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปีเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยาเท่ากับ 312 ล้านบาท และแบ่งเป็นงบประมาณเฉพาะค่ายาเท่ากับ 369 ล้านบาท (เฉลี่ยปีละ 74 ล้านบาท) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 13 และ 14

ตารางที่ 12 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาขายปัจจุบัน)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)	การไม่ใช้ยา	351	405	494	577	655	2,482	496
	ยาต้นแบบ Donepezil	594	569	638	699	752	3,252	650
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	433	458	538	612	682	2,723	545
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	590	549	621	685	742	3,187	637
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	584	545	618	682	740	3,169	634
	ยาต้นแบบ Galantamine	637	601	667	724	772	3,401	680
ผลกระทบทางงบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ล้านบาท)	ยาต้นแบบ Donepezil	243	164	144	122	97	770	154
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	82	53	44	35	27	241	48
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	239	144	127	108	87	705	141
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	233	140	124	105	85	687	137
	ยาต้นแบบ Galantamine	286	196	173	147	117	919	184
งบประมาณเฉพาะค่ายา (ล้านบาท)	ยาต้นแบบ Donepezil	244	169	153	132	107	805	161
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	84	58	52	45	37	276	55
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	241	148	134	117	96	736	147
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	234	144	131	114	93	716	143
	ยาต้นแบบ Galantamine	287	203	185	161	131	967	193

ตารางที่ 13 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มี
อาการทางระบบประสาทแบบ EPS เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาขายปัจจุบัน)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ย ต่อปี
งบประมาณ ของการ รักษา (ล้านบาท)	การไม่ใช้ยา	151	197	249	281	297	1,175	235
	ยาต้นแบบ Donepezil	245	249	286	309	320	1,409	282
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	182	212	259	288	303	1,244	249
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	244	243	282	307	318	1,394	279
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	242	242	281	306	318	1,389	278
	ยาต้นแบบ Galantamine	262	260	294	315	325	1,456	291
ผลกระทบ ทาง งบประมาณที่ เพิ่มขึ้นเมื่อ เทียบกับการ ไม่ใช้ยา (ล้านบาท)	ยาต้นแบบ Donepezil	94	52	37	28	23	234	47
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	31	15	10	7	6	69	14
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	93	46	33	26	21	219	44
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	91	45	32	25	21	214	43
	ยาต้นแบบ Galantamine	111	63	45	34	28	381	56
งบประมาณ เฉพาะค่ายา (ล้านบาท)	ยาต้นแบบ Donepezil	96	56	42	31	25	250	50
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	33	19	14	11	9	86	17
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	95	50	37	28	23	233	47
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	92	48	36	28	23	227	45
	ยาต้นแบบ Galantamine	113	68	51	38	31	301	60

ตารางที่ 14 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาขายปัจจุบัน)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)	การไม่ใช้ยา	529	641	800	932	1,030	3,932	786
	ยาต้นแบบ Donepezil	884	865	983	1,080	1,140	4,952	990
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	649	711	853	971	1,060	4,244	849
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	879	838	963	1,060	1,130	4,870	974
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	870	832	958	1,060	1,130	4,850	970
	ยาต้นแบบ Galantamine	947	910	1,020	1,110	1,170	5,157	1,031
ผลกระทบทางงบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ล้านบาท)	ยาต้นแบบ Donepezil	355	224	183	148	110	1,020	204
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	120	70	53	39	30	312	62
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	350	197	163	128	100	938	188
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	341	191	158	128	100	918	184
	ยาต้นแบบ Galantamine	418	269	220	178	140	1,225	245
งบประมาณเฉพาะค่ายา (ล้านบาท)	ยาต้นแบบ Donepezil	358	234	198	160	125	1,075	215
	ยาชื่อสามัญ Donepezil	123	80	68	55	43	369	74
	ยาต้นแบบ Rivastigmine	353	206	175	143	114	991	198
	ยาชื่อสามัญ Rivastigmine	343	201	170	140	111	965	193
	ยาต้นแบบ Galantamine	421	282	240	196	153	1,292	258

จากข้อมูลในตารางที่ 10 ที่แสดงราคายาที่จะทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งราคายาต้นแบบจะเท่ากับราคายาซื้อสามัญ เมื่อนำราคาหาดังกล่าวมาพิจารณาผลกระทบด้านงบประมาณในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) ในทางเลือกของการใช้ยา Rivastigmine จะมีงบประมาณรวม 5 ปี เท่ากับ 2,663 ล้านบาท (เฉลี่ย 533 ล้านบาทต่อปี) ซึ่งจะต่ำกว่าทางเลือกของการรักษาด้วยยา Donepezil (2,699 ล้านบาท) และ Galantamine (2,771 ล้านบาท) และจะเห็นว่าผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปีของทางเลือกในการรักษาด้วยยา Rivastigmine ซึ่งเป็นทางเลือกของการใช้ยาที่มีงบประมาณต่ำที่สุด เท่ากับ 181 ล้านบาท (เฉลี่ยสูงกว่าปีละ 36 ล้านบาท) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา หากพิจารณาแยกตามประเภทของต้นทุนพบว่าทางเลือกของการใช้ยาซื้อสามัญ Rivastigmine จะมีงบประมาณเฉพาะค่ายารวม 5 ปี เท่ากับ 211 ล้านบาท (เฉลี่ยปีละ 42 ล้านบาท) สำหรับทางเลือกของการใช้ยาอื่นๆ ในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 15

สำหรับงบประมาณของการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) ผลการศึกษาก็เป็นไปในแนวทางเดียวกันกับกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) กล่าวคือ ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS ทางเลือกของการใช้ยา Rivastigmine (1,252 ล้านบาท) มีงบประมาณรวมต่ำกว่าทางเลือกของการใช้ยา Donepezil (1,266 ล้านบาท) และ Galantamine (1,298 ล้านบาท) และมีผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปีเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยาเท่ากับ 77 ล้านบาท และแบ่งเป็นงบประมาณเฉพาะค่ายาเท่ากับ 90 ล้านบาท (เฉลี่ยปีละ 18 ล้านบาท) เช่นเดียวกับกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PHY) งบประมาณรวม 5 ปีของการเลือกของการใช้ยาซื้อสามัญ Rivastigmine (4,220 ล้านบาท) และมีผลกระทบด้านงบประมาณรวม 5 ปีเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยาเท่ากับ 288 ล้านบาท และแบ่งเป็นงบประมาณเฉพาะค่ายาเท่ากับ 334 ล้านบาท (เฉลี่ยปีละ 67 ล้านบาท) ดังแสดงรายละเอียดในตารางที่ 16 และ 17

ตารางที่ 15 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)	การไม่ใช้ยา	351	405	494	577	655	2,482	496
	ยา Donepezil	426	453	533	608	679	2,699	540
	ยา Rivastigmine	419	443	525	602	674	2,663	533
	ยา Galantamine	449	469	547	619	687	2,771	554
ผลกระทบทางงบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ล้านบาท)	ยา Donepezil	75	48	39	31	24	217	43
	ยา Rivastigmine	68	38	31	25	19	181	36
	ยา Galantamine	98	64	53	42	32	289	58
งบประมาณเฉพาะค่ายา (ล้านบาท)	ยา Donepezil	77	53	48	41	33	252	50
	ยา Rivastigmine	69	43	39	34	27	211	42
	ยา Galantamine	100	70	64	56	46	336	67

ตารางที่ 16 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ยต่อปี
งบประมาณของการรักษา (ล้านบาท)	การไม่ใช้ยา	151	197	249	281	297	1,175	235
	ยา Donepezil	190	217	262	291	306	1,266	253
	ยา Rivastigmine	186	213	260	289	304	1,252	250
	ยา Galantamine	203	224	267	295	309	1,298	260
ผลกระทบทางงบประมาณที่เพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ล้านบาท)	ยา Donepezil	39	20	13	10	9	91	18
	ยา Rivastigmine	35	16	11	8	7	77	15
	ยา Galantamine	52	27	18	14	12	123	25
งบประมาณเฉพาะค่ายา (ล้านบาท)	ยา Donepezil	30	18	13	10	8	78	16
	ยา Rivastigmine	37	19	15	11	9	90	18
	ยา Galantamine	54	32	24	18	15	143	29

ตารางที่ 17 แสดงผลกระทบด้านงบประมาณของการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มี
อาการทางจิตประสาท (PHY) เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา (ข้อมูล ณ ราคาที่มีความคุ้มค่า)

ประเภท	ทางเลือกของการรักษา	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	ปีที่ 4	ปีที่ 5	รวม	เฉลี่ย ต่อปี
งบประมาณ	การไม่ใช้ยา	529	641	800	932	1,030	3,932	786
ของการ	ยา Donepezil	658	717	858	975	1,060	4,268	854
รักษา	ยา Rivastigmine	645	701	847	967	1,060	4,220	844
(ล้านบาท)	ยา Galantamine	698	743	879	991	1,080	4,391	878
ผลกระทบ	ยา Donepezil	129	76	58	43	30	336	67
ทาง	ยา Rivastigmine	116	60	47	35	30	288	58
งบประมาณที่	ยา Galantamine	169	102	79	59	50	459	92
เพิ่มขึ้นเมื่อ								
เทียบกับการ								
ไม่ใช้ยา								
(ล้านบาท)								
งบประมาณ	ยา Donepezil	112	73	62	50	39	337	67
เฉพาะค่ายา	ยา Rivastigmine	119	69	59	48	38	334	67
(ล้านบาท)	ยา Galantamine	173	116	99	81	63	531	106

บทที่ 5

สรุปผลและอภิปรายผลการวิเคราะห์

การใช้ยาในกลุ่ม Cholinesterase inhibitors สามารถชะลอการเปลี่ยนสถานะของผู้ป่วยจากสถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ในชีวิตประจำวัน ไปสู่สถานะของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากที่ไม่สามารถช่วยเหลือตนเองได้ในชีวิตประจำวันได้ในผู้ป่วยทุกกลุ่มที่ทำการศึกษา

ทางเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มต่ำที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับทางเลือกในการใช้ยาตัวอื่นๆ ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางทุกกลุ่มที่ศึกษา โดยในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PSY) มีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มเท่ากับ 280,000 บาทต่อปีสุขภาวะ อย่างไรก็ตาม การใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil สำหรับรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้ถือว่ายังอาจไม่มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย

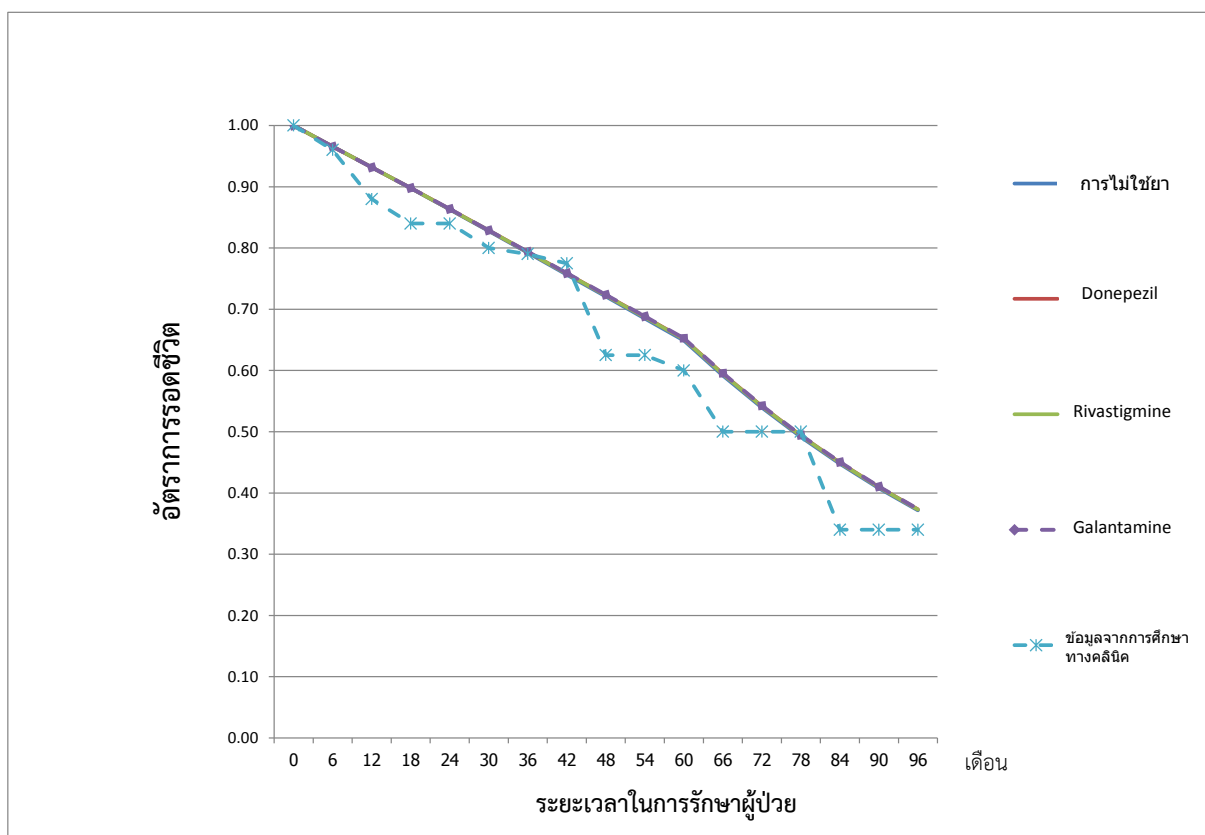
สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS มีต้นทุนการรักษาต่ำกว่าการไม่ใช้ยาในทางเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil (Cost-saving) และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PSY) ในทางเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil มีความคุ้มค่าในบริบทของประเทศไทย (อัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม = 82,000 บาท/ปีสุขภาวะ) ถือว่าการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มนี้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย

เมื่อพิจารณาผลการศึกษาพบว่าทางเลือกของการใช้ยาชื่อการค้า Galantamine สามารถชะลอการเปลี่ยนสถานะของผู้ป่วยจาก Pre-FTC เป็น FTC ได้มากที่สุด แต่ก็มีต้นทุนในการรักษาสูงสุดเช่นกัน ซึ่งมีอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มอยู่ที่ 2,279,000 บาทต่อปีสุขภาวะ สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PSY)

ในการศึกษาผลกระทบทางด้านงบประมาณที่ทำการศึกษานี้ในมุมมองของรัฐบาลของผู้ป่วยทั้ง 3 กลุ่ม จะพบว่างบประมาณของการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ซึ่งถือว่ามีความคุ้มค่ามากที่สุดในบริบทของประเทศไทย เมื่อเปรียบเทียบกับการใช้ยาตัวอื่นๆ จะมีผลกระทบด้านงบประมาณสูงกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ การไม่ใช้ยา แต่หากทำการศึกษาถึงผลกระทบด้านงบประมาณในมุมมองของผู้ป่วย ซึ่งผู้ป่วยต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายในส่วนต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับทางการแพทย์ ได้แก่ ต้นทุนในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้อ

อุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย ค่าเดินทาง ค่าอาหารของผู้ป่วยและผู้ดูแล ค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล รวมถึงต้นทุนในการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย (Paid caregiver) โดยต้นทุนในส่วนนี้ในทางเลือกของการไม่ใช้ยาจะสูงกว่าทางเลือกของการรักษาด้วยยา

ได้ทำการตรวจสอบความถูกต้องของแบบจำลอง (Model validation) โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์จากแบบจำลองที่สร้างขึ้นกับข้อมูลทางคลินิกจากการศึกษาของ Brookmeyer R และคณะ⁽³⁰⁾ แสดงข้อมูลเปรียบเทียบดังรูปที่ 12 ซึ่งจะเห็นว่าข้อมูลผลลัพธ์ที่ได้จากแบบจำลองมีความใกล้เคียงกับข้อมูลทางคลินิก โดยในทางเลือกของการใช้ยากลุ่ม Cholinesterase inhibitors จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ใกล้เคียงกันมาก เนื่องจากในแต่ละทางเลือกมีประสิทธิผลในชีวิตที่ไม่แตกต่างกัน ทำให้กราฟที่แสดงซ้อนทับกัน



รูปที่ 12 แสดงความถูกต้องในการพยากรณ์ของผลลัพธ์จากแบบจำลองเปรียบเทียบกับข้อมูลจริง

5.1 ข้อจำกัดของการศึกษา

5.1.1 เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากที่เป็นข้อมูลของผู้ป่วยในประเทศไทย จึงจำเป็นต้องใช้ข้อมูลจากการทบทวนวรรณกรรมของการศึกษาในต่างประเทศ โดยจากการศึกษาของ C Mueller ปี 2017⁽²²⁾ ซึ่งรายงานค่า Hazard ratio ของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากเท่ากับ 1.66 (1.48-1.86) เมื่อเทียบกับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แต่อย่างไรก็ตามได้ใช้ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางจากข้อมูลของโรงพยาบาล

ในประเทศไทย และผู้เชี่ยวชาญได้พิจารณาแล้วว่าข้อมูลดังกล่าวใกล้เคียงกับอัตราการเสียชีวิตในประชากรไทย

5.1.2 ถึงแม้ว่าการประเมินสมรรถภาพสมองทางคลินิกสำหรับผู้ป่วยสมองเสื่อมในประเทศไทย แพทย์ผู้ทำการตรวจรักษาจะนิยมใช้แบบประเมิน tMMSE แต่เนื่องจากการศึกษาที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและนำมาวิเคราะห์เชิงปริมาณส่วนใหญ่ทำการประเมินสมรรถภาพสมองทางคลินิกด้วยแบบประเมิน ADAS-Cog เนื่องจากให้ผลการศึกษาที่ชัดเจนกว่า ดังนั้นการศึกษานี้ค่า ADAS-cog จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างระบบ จะถูกนำมาเปลี่ยนเป็นค่า mMMSE เพื่อคำนวณความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพของผู้ป่วยอัลไซเมอร์

5.1.3 เนื่องจากข้อจำกัดของข้อมูล การศึกษานี้จึงไม่พิจารณาอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในส่วนของต้นทุนและการดำเนินของโรคเมื่อผู้ป่วยได้รับยารักษาอัลไซเมอร์ แต่อย่างไรก็ตามในแบบจำลองมีการพิจารณาอัตราการหยุดยา (Drop-out rate) รวมด้วย ซึ่งอาจมีการหยุดยาที่เกิดจากการเกิดอาการไม่พึงประสงค์

5.2 การเปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

ในการศึกษานี้ การรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PHY) มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย และหากราคายาชื่อสามัญ Donepezil ลดลงเหลือ 1,100 บาทต่อเดือน จะทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในผู้ป่วยทุกกลุ่มที่ทำการศึกษา และเมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยากลุ่ม Acetylcholinesterase inhibitor ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางของประเทศไทย ซึ่งมีระเบียบวิจัยใช้แบบจำลอง Markov ในปี พ.ศ. 2554⁽¹⁹⁾ และในปี 2555⁽³¹⁾ พบว่าการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยยา Donepezil อาจไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ โดยเมื่อเปรียบเทียบราคายาที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นราคายาต้นแบบซึ่งมีราคาสูงกว่าราคายาชื่อสามัญค่อนข้างมาก ในขณะที่ประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ไม่แตกต่างกัน ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hyde ปี 2013⁽³²⁾ พบว่าประสิทธิภาพของยาไม่มีการเปลี่ยนแปลง แต่ส่วนต่างของต้นทุนของผู้ป่วยอัลไซเมอร์กลุ่มที่ได้รับยา Donepezil เมื่อเทียบกับยาหลอกลดลง ส่งผลให้การใช้ยา Donepezil รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ ซึ่งเป็นผลมาจากราคาที่ลดลงเช่นเดียวกัน นอกจากนี้ เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาของ Fuh ปี 2008⁽³³⁾ ที่ทำการศึกษาคำนวณความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้ยา Donepezil ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ในประเทศไทยได้หวั่น โดยใช้แบบจำลอง Markov ที่แบ่งสถานะทางสุขภาพตามระดับความรุนแรงของโรคอัลไซเมอร์ โดยมีความน่าจะเป็นของการเปลี่ยนสถานะทางสุขภาพจากข้อมูลทางคลินิกที่ทำการศึกษาในปี 2004⁽³⁴⁾ พบว่า การใช้ยา Donepezil รักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางสามารถให้ผู้ป่วยภาวะ

มากกว่าการที่ผู้ป่วยไม่ได้รับยา โดยผลลัพธ์ของการศึกษาในทุกการศึกษาแสดงว่าการใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์สามารถเพิ่มประสิทธิภาพให้ผู้ป่วยได้ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษานี้

5.3 การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ในสถานที่อื่น

ข้อมูลต้นทุนที่ใช้ในการศึกษานี้ได้จากการเก็บข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลโรงเรียนแพทย์ในกรุงเทพมหานครซึ่งอาจทำให้ข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิตสูงกว่าความเป็นจริง ดังนั้นอาจไม่ใช่ข้อมูลที่เป็นตัวแทนของประเทศ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง ตัวแปรต้นทุนที่เกิดจากการดูแลอย่างไม่เป็นทางการของญาติของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมาก เป็นตัวแปรที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่มสำคัญ

5.4 ช่องว่างขององค์ความรู้และงานวิจัยในอนาคต

5.4.1 หากใช้ข้อมูลอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงมากที่เป็นข้อมูลของผู้ป่วยในประเทศไทย จะทำให้ผลการศึกษามีความแม่นยำและสะท้อนกับบริบทของประเทศไทยมากขึ้น

5.4.2 ถึงแม้ว่าการศึกษานี้จะใช้ข้อมูลต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในประเทศไทย แต่เป็นข้อมูลจากการศึกษาในโรงพยาบาลที่เป็นโรงเรียนแพทย์ หากมีการศึกษาต้นทุนและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในโรงพยาบาลศูนย์หรือโรงพยาบาลชุมชน อาจได้ผลการศึกษาที่สะท้อนกับภาพรวมของทั้งประเทศไทยมากกว่านี้

5.5 ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

การใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์กลุ่ม ChIEs สามารถเพิ่มปีชีวิต ปีสุขภาวะ และมีต้นทุนรวม เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา ในทุกกลุ่มที่ทำการศึกษา หากใช้เกณฑ์ความเต็มใจจ่ายที่ 160,000 บาทต่อปีสุขภาวะ ทางเลือกของการใช้ยาชื่อสามัญ Donepezil จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PSY)

สำหรับรายจ่ายที่จะทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทยในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ไม่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS หรืออาการทางจิตประสาท (PSY) สำหรับยา Donepezil เท่ากับ 36.6 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 69 สำหรับยาดันแบบและร้อยละ 9 สำหรับยาชื่อสามัญ) ยา Rivastigmine เท่ากับ 36.8 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 71 สำหรับยาดันแบบและร้อยละ 71 สำหรับยาชื่อสามัญ) และยา Galantamine เท่ากับ 47.1 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 65) สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS ซึ่งยาชื่อสามัญ Donepezil มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์อยู่แล้ว แต่สำหรับยาดัวอื่นรายจ่ายที่จะทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย โดยยาดันแบบ Donepezil เท่ากับ 49.7 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 58) ยา Rivastigmine เท่ากับ 49.3 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 61 สำหรับยาดันแบบและร้อยละ

60 สำหรับยาชื่อสามัญ) และยา Galantamine เท่ากับ 64.2 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 53) และในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PSY) ราคายาต้นแบบ Donepezil เท่ากับ 43.2 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 63) ยา Rivastigmine เท่ากับ 43.3 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 66 สำหรับยาต้นแบบและร้อยละ 65 สำหรับยาชื่อสามัญ) และยา Galantamine เท่ากับ 55.5 บาทต่อวัน (ลดราคาอีกร้อยละ 59) ที่จะทำให้มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทย

จากผลการศึกษานี้พบว่าการรักษาด้วยยาชื่อสามัญ Donepezil ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PSY) มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทของประเทศไทยในปัจจุบัน เมื่อเทียบกับการไม่ใช้ยา แต่ยังมีผู้ป่วยจำนวนมากโดยเฉพาะในระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้าและประกันสังคมที่ยังไม่สามารถเข้าถึงการรักษานี้ได้ ดังนั้นจากผลการศึกษานี้จึงมีข้อเสนอแนะเชิงนโยบายสำหรับการพิจารณาคัดเลือกยาเข้าบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้มีการพิจารณายาชื่อสามัญ Donepezil มาใช้ในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางระบบประสาทแบบ EPS และผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่มีอาการทางจิตประสาท (PSY) เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับโอกาสในการเข้าถึงยา สามารถชะลอการเกิดโรคโรคอัลไซเมอร์ในระดับรุนแรง และเสนอให้มีการต่อรองราคายา ที่มีความคุ้มค่าครอบคลุมผู้ป่วยทุกกลุ่ม ส่งผลให้ลดภาระค่าใช้จ่ายในการปรับปรุงที่อยู่อาศัยหรือซื้ออุปกรณ์ในการอำนวยความสะดวกแก่ผู้ป่วย ค่าเสียโอกาสในการทำงานของญาติที่พาผู้ป่วยมาโรงพยาบาล รวมถึงต้นทุนในการจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย (Paid caregiver) รวมถึงให้ผู้ป่วยมีอายุที่ยืนยาวขึ้นและมีสุขภาพที่ดีขึ้นอีกด้วย

บรรณานุกรม

1. Prince MR, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina AM. World Alzheimer report 2015: Global impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International (ADI), , 2015.
2. ใน: ทศนีย์ ตันติฤทธิศักดิ์, บรรณาธิการ. แนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม. พิมพ์ครั้งที่ 1 : สถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์; 2557.
3. Alzheimer's Association. Types of Dementia and their typical characteristics. Alzheimer's Disease Facts and Figures 2014; 10(2):6.
4. Alzheimer's Association. Seven stage of Alzheimer's 2014. Available from: http://www.alz.org/alzheimers_disease_stages_of_alzheimers.asp.
5. AB science. ADAS-cog introduction. AB09004 study Training for Alzheimer's disease tests and questionnaires 2011.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Donepezil, Galantamine, Rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease NICE technology appraisal guidance 2011; 2011 23 March 2011.
7. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, Morgan LC, Moore CG, Jonas DE. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Clinical interventions in aging. 2008;3(2):211-25.
8. Alzheimer's Association. Medication for memory loss 2014 [2014 September 3]. Available from: http://www.alz.org/alzheimers_disease_standard_prescriptions.asp.
9. Aricept® [Package insert]. Woodcliff Lake, NJ: Eisai Inc; 2013.
10. Exelon® [Package insert]. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Co.; 2013.
11. Razadyne® [Package insert]. Titusville, NJ: Janssen Pharmaceuticals, Inc; 2013. .
12. DeLaGarza VW. Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: an update. Am Fam Physician. 2003;68(7):1365-72.
13. DeLaGarza VW. Pharmacologic treatment of Alzheimer's disease: an update. American family physician. 2003;68(7):1365-72.
14. คณะทำงานพัฒนาคู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย. คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ฉบับที่ 2 พ.ศ. 2556. อุษา ฉายเกล็ดแก้ว, ยศ ตีระวัฒนานนท์, editors: ศูนย์หนังสือจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2556 มกราคม 2557.

15. Caro JJ, Getsios D, Migliaccio-Walle K, Raggio G, Ward A. Assessment of health economics in Alzheimer's disease (AHEAD) based on need for full-time care. *Neurology*. 2001;57(6):964-71.
16. Caro JJ, Salas M, Ward A, Getsios D, Mehnert A. Economic analysis of galantamine, a cholinesterase inhibitor, in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease in the Netherlands. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2002;14(2):84-9.
17. Suh GH, Jung HY, Lee CU, Choi S. Economic and clinical benefits of galantamine in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease in a Korean population: a 52-week prospective study. *Journal of Korean medical science*. 2008;23(1):10-7.
18. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, et al. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *Health Technol Assess*. 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.
19. เสาวลักษณ์ ตูรงค์ราวี และคณะ. รายงานวิจัยการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการใช้ยาในกลุ่ม Acetylcholinesterase inhibitors ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP); 2554.
20. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):CD001190.
21. วิชัย เอกพลากร และคณะ. รายงานการสำรวจสุขภาพประชากรไทยโดยการตรวจร่างกายครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2552: สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข.
22. Mueller C, Perera G, Hayes RD, Shetty H, Stewart R. Associations of acetylcholinesterase inhibitor treatment with reduced mortality in Alzheimer's disease: a retrospective survival analysis. *Age Ageing*. 2017:1-7.
23. EUROQOL Research Foundation. EQ-5D Instruments [March 2017]. Available from: <https://euroqol.org/>.
24. ศูนย์ข้อมูลข่าวสารด้านเวชภัณฑ์ กระทรวงสาธารณสุข, ราคาอ้างอิงจัดซื้อปกติ (ยา), 2560.
25. อาทร รุ่งไพบูลย์. รายงานต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ: โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP); 2554 1 มีนาคม 2554.
26. Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Natanant S, Kulpeng W, Yothasamut J, Werayingyong P. Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: does the context of health gain matter? *ClinicoEconomics and outcomes research : CEOR*. 2013;5:29-36.

27. Dong MJ, Peng B, Lin XT, Zhao J, Zhou YR, Wang RH. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980-2004 studies. *Age Ageing*. 2007;36(6):619-24.
28. Charernboon T, Phanasathit M. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A cross-sectional descriptive study in Thailand 2014. 560-5 p.
29. Pinidbunjerdkool A, Saengwanitch S, Sithinamsuwan P. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *J Med Assoc Thai*. 2014;97 Suppl 2:S168-74.
30. Brookmeyer R CM, Curriero FC, Kawas C. Survival following a diagnosis of alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 2002;59(11):1764-7.
31. Permsuwan U NW, Pimkrai A. . Cost-utility analysis of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Thailand. . *Value in Health* 2012;15:A648. 2012;15:A648.
32. Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: systematic review and economic model†. *Age and Ageing*. 2013;42(1):14-20.
33. Fuh JL, Wang SJ. Cost-effectiveness analysis of donepezil for mild to moderate Alzheimer's disease in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(1):73-8.
34. Fuh J-L, Pwu R-F, Wang S-J, Chen Y-H. Measuring Alzheimer's disease progression with transition probabilities in the Taiwanese population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2004;19(3):266-70.

