

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์

ของการตรวจติดตาม PT-INR ด้วยระบบ Point of Care

เพื่อปรับยาและเฝ้าระวังยาในผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วอร์ฟาริน)



การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการตรวจติดตาม PT-INR ด้วยระบบ Point of Care เพื่อปรับยาและเฝ้าระวังยาในผู้ป่วยที่ต้องรับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือด (วอร์ฟาริน)

คณะผู้จัดทำ

ภญ.เบญจรินทร์	สันตติวงศ์ไชย
น.ส.วันทนีย์	กุลเพ็ญ
ภญ.อุบลวรรณ	สะพุ
นพ.บัญชา	สุขอนันตชัย
ดร.นพ.ยศ	ดีระวัฒนานนท์

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ

บทสรุปผู้บริหาร

ที่มา: วอร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในโรคหัวใจและหลอดเลือดหลายโรค เช่น โรคหัวใจสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) ภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน และใช้ในผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม เป็นต้น อย่างไรก็ตามแม้จะมีหลักฐานชัดเจนว่ายาวอร์ฟารินเป็นประโยชน์ในการลดการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน วอร์ฟารินก็เป็นยาที่มีดัชนีในการรักษาแคบและมีอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยาที่รุนแรง ผู้ป่วยที่ใช้ยาวอร์ฟารินจึงต้องได้รับการตรวจติดตามค่า International Normalized Ratio (INR) ซึ่งเป็นตัวชี้วัดการแข็งตัวของเลือดอย่างสม่ำเสมอ วิธีการตรวจวัดค่า INR ที่แพร่หลายในประเทศไทยคือวิธีการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการซึ่งกระทำได้เฉพาะในโรงพยาบาลทั่วไปหรือโรงพยาบาลศูนย์ ทำให้ผู้ป่วยที่ไม่ได้อาศัยอยู่ในเขตเมืองอาจมีปัญหาด้านการเดินทางและความสม่ำเสมอในการมาตรวจติดตามค่า INR ปัจจุบันมีเครื่อง Point-of-Care (POC) ซึ่งเป็นเครื่องตรวจวัดค่า INR ด้วยการเจาะเลือดที่ปลายนิ้ว เครื่อง POC นี้มีขนาดเล็ก ใช้งานง่ายกว่าการตรวจด้วยวิธีการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ สามารถนำไปใช้ในโรงพยาบาลชุมชนเพื่อตรวจวัดค่า INR โดยปฏิบัติงานในลักษณะเครือข่ายประสานกับโรงพยาบาลทั่วไปหรือโรงพยาบาลศูนย์ที่เป็นแม่ข่าย ซึ่งอาจส่งเสริมให้ประชาชนเดินทางมารับการตรวจติดตามค่า INR ได้สะดวกและสม่ำเสมอยิ่งขึ้น อันน่าจะเป็นผลดีต่อการรักษา อย่างไรก็ตามปัจจุบันการตรวจด้วยวิธี POC นี้ยังไม่บรรจุอยู่ในชุดสิทธิประโยชน์ ไม่สามารถเบิกจ่ายได้ จึงมีการนำไปใช้แค่บางสถานพยาบาลเท่านั้น

วัตถุประสงค์: เพื่อประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ของการมีระบบส่งต่อผู้ป่วยบางส่วนจากโรงพยาบาลศูนย์เพื่อตรวจติดตามค่า INR ด้วยเครื่อง POC และรับยาวอร์ฟารินที่โรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในเครือข่ายคลินิกวอร์ฟารินของโรงพยาบาลศูนย์ เปรียบเทียบกับระบบการตรวจติดตามค่า INR ด้วยการตรวจด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ และรับยาวอร์ฟารินในโรงพยาบาลศูนย์เท่านั้น และเพื่อประเมินผลกระทบทางด้านภาระงบประมาณจากการใช้เครื่อง POC ในโรงพยาบาลชุมชน

วิธีการศึกษา: การศึกษานี้เป็นการประเมินความคุ้มค่าโดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์ (Markov model) ในผู้ป่วยที่ใช้ยาวอร์ฟารินในระยะยาว โดยเลือกผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพริ้วชนิด non-valvular ที่มีอายุ 60 ปีขึ้นไป เป็นตัวแทนของผู้ป่วยเพื่อทำการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์โดยใช้มุมมองทางสังคมโดยมีกรอบเวลานานตลอดชีวิตของผู้ป่วย ผลการตรวจติดตามค่า INR ของผู้ป่วยได้จากฐานข้อมูลของพื้นที่ทดลองในจ.นครราชสีมา ตัวแปรทางด้านระบาดวิทยาและตัวแปรอรรถประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม ตัวแปรต้นทุนได้จากการทบทวนวรรณกรรมและจากฐานข้อมูลในประเทศ โดยข้อมูลต้นทุนจะถูกปรับให้เป็นมูลค่าในปี พ.ศ. 2557 ด้วยดัชนีราคาผู้บริโภค และใช้อัตราการปรับลดร้อยละ 3 สำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพในอนาคต และทำการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนด้วยวิธี probabilistic sensitivity analysis

ผลการศึกษา: เมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคม พบว่าระบบการติดตามค่า INR ด้วยระบบ POC มีต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (Incremental cost-effectiveness ratio: ICER) เมื่อเปรียบเทียบกับระบบการติดตามค่า INR ด้วยการตรวจด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการในโรงพยาบาลศูนย์เท่านั้น ต่ำกว่าเกณฑ์ความคุ้มค่าที่

160,000 บาทต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้น จึงถือว่าระบบการติดตามค่า INR ด้วยระบบ POC มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ การวิเคราะห์ภาระงบประมาณในระยะเวลา 5 ปี พบว่าภาระงบประมาณจากการติดตามค่า INR ด้วยระบบ POC มีค่า 4,240 ล้านบาท ในขณะที่ภาระงบประมาณของระบบการติดตามค่า INR ด้วยการตรวจด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการมีมูลค่า 4,380 ล้านบาท การใช้ระบบ POC จึงเป็นการช่วยลดภาระงบประมาณลง 140 ล้านบาท

สรุปผล: การใช้ระบบ POC เพื่อตรวจติดตามค่า INR ของผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ฟารินในระยะยาว มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในบริบทประเทศไทย เมื่อเปรียบเทียบกับระบบติดตามในปัจจุบันคือการตรวจวัดด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย: ควรพิจารณาบรรจุการตรวจค่า INR ด้วยระบบ POC เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบประกันสุขภาพถ้วนหน้า เพื่อให้ประชาชนทั่วไปสามารถเข้าถึงการตรวจวัดค่า INR ซึ่งให้ผลดีในด้านผลลัพธ์ทางสุขภาพและเป็นการประหยัดงบประมาณอีกด้วย

สารบัญ

บทนำ.....	6
ที่มาของปัญหา	6
ข้อมูลเทคโนโลยีโดยสังเขป	7
วัตถุประสงค์	9
วิธีวิจัย.....	9
รูปแบบการศึกษา.....	9
ประชากรและสถานที่ทำการศึกษา	9
เทคโนโลยีและตัวเปรียบเทียบ	10
ผลลัพธ์ทางสุขภาพ	10
อัตราการปรับลด	10
โครงสร้างแบบจำลอง.....	10
สมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลอง	12
ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง	12
ประสิทธิผลของระบบการตรวจวัดค่า INR	12
ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ.....	13
ตัวแปรต้นทุน.....	13
ค่าอรรถประโยชน์.....	13
การวิเคราะห์ข้อมูล	16
ผลการศึกษา	16
ประสิทธิผลของระบบการตรวจวัดค่า INR	16
ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)	17
ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร	18
ผลกระทบด้านงบประมาณ	18
อภิปรายและสรุปผล	19
สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ.....	19
เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น	20

ข้อจำกัดในการศึกษา.....	20
ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย.....	21
ภาคผนวกที่ 1.....	22
เอกสารอ้างอิง.....	24

บทนำ

ที่มาของปัญหา

วอร์ฟารินเป็นยาต้านการแข็งตัวของเลือดในรูปแบบรับประทานที่มีการใช้อย่างแพร่หลาย โดยมีประสิทธิภาพในการป้องกันการก่อตัวของลิ่มเลือดในหลอดเลือดซึ่งอาจนำไปสู่ภาวะ thrombosis และ thromboembolism (หลอดเลือดอุดตัน) ที่เป็นสาเหตุของภาวะอัมพฤกษ์ อัมพาต และการเสียชีวิตได้⁽¹⁾ จากการประมาณการโดยอ้างอิงจากปริมาณการนำเข้ายา วอร์ฟารินในปี พ.ศ. 2554 คาดว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟารินในประเทศไทยมีจำนวนประมาณ 92,000 คน^(2, 3)

ยา วอร์ฟารินมีหลายข้อบ่งใช้ โดยใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (deep vein thrombosis) ผู้ป่วยที่มีภาวะลิ่มเลือดอุดตันในปอด (pulmonary embolism) ผู้ป่วยที่ใส่ลิ้นหัวใจเทียม (mechanical prosthetic heart valve) ผู้ป่วยโรคหัวใจสั่นพริ้ว (atrial fibrillation) ผู้ป่วยที่มีภาวะเส้นเลือดในสมองอุดตัน (embolic stroke) หรือมีการกลับซ้ำของภาวะเส้นเลือดสมองอุดตัน (recurrent cerebral infarction) หรือผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (acute myocardial infarction) เป็นต้น⁽¹⁾ โดยข้อบ่งใช้ที่มีผู้ป่วยเป็นจำนวนมาก และคาดว่าจะเพิ่มจำนวนขึ้นในอนาคตคือ atrial fibrillation ชนิด non-valvular

แม้วอร์ฟารินจะมีข้อดีคือราคาถูกลงและได้ผลดี แต่ก็ยังมีข้อควรระวังในการใช้⁽¹⁾ เนื่องจากวอร์ฟารินเป็นยาที่มีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ซับซ้อน ทั้งยังมีดัชนีการรักษาแคบ (narrow therapeutic index) นอกจากนี้ขนาดยาที่เหมาะสมยังแตกต่างกันไปในผู้ป่วยแต่ละคน และแม้จะเป็นผู้ป่วยคนเดียวกัน ขนาดยาที่เหมาะสมยังเปลี่ยนแปลงได้เสมอเนื่องจากมีหลายปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อระดับยา วอร์ฟารินในกระแสเลือด เช่น อาหารที่รับประทาน ยาที่ใช้ร่วม หรือโรคอื่นที่เป็นในเวลาเดียวกัน

ในกรณีที่ระดับยา วอร์ฟารินในเลือดสูงเกินไป จะก่อให้เกิดภาวะเลือดออก ซึ่งแบ่งได้เป็นหลายระดับ โดยระดับที่มีความสำคัญในการรักษา คือ ภาวะเลือดออกรุนแรง (major bleeding) ซึ่งมีอุบัติการณ์ตั้งแต่ 1-10% ต่อปี⁽⁴⁾ ซึ่งรวมไปถึง fatal bleeding (ภาวะเลือดออกที่ทำให้ถึงขั้นเสียชีวิต) symptomatic bleeding (ภาวะเลือดออกที่ทำให้มีอาการผิดปกติในบริเวณสำคัญหรืออวัยวะสำคัญ เช่น intracranial, intraspinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular หรือ pericardial หรือ intramuscular ร่วมกับ compartment syndrome) และภาวะเลือดออกที่ทำให้ระดับฮีโมโกลบินลดลงอย่างน้อย 20 g/L หรือนำไปสู่การให้เลือดหรือเซลล์เม็ดเลือดแดงอย่างน้อย 2 หน่วย

การตรวจติดตามผลการใช้ยา วอร์ฟารินนั้นใช้การวัดค่า International Normalized Ratio (INR)^(1, 4) โดยค่านี้วัดได้จากการเจาะเลือดผู้ป่วยเพื่อหาระดับ prothrombin time (PT) แล้วนำมาเปรียบเทียบกับค่า PT ของ thromboplastin ที่เป็นค่ามาตรฐาน ซึ่งจะช่วยให้ทราบอัตราส่วนระหว่างค่า PT ของผู้ป่วยต่อค่า PT มาตรฐาน อย่างไรก็ตามค่า INR ที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายจะแตกต่างกันไปตามภาวะโรคที่ผู้ป่วยเป็น⁽¹⁾

ในการที่จะควบคุมค่า INR ให้อยู่ในช่วงที่เหมาะสม ผู้ป่วยจำเป็นต้องมีการติดตามผลการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ โดยในช่วงแรกที่เริ่มได้รับยาควรมีการติดตามผลทุกวัน จากนั้นจึงเว้นห่างออกไป จนกระทั่งผลการรักษาคงที่แล้วจึงติดตามผลทุก 4 สัปดาห์⁽¹⁾ อย่างไรก็ตามในทางปฏิบัติในประเทศไทย ผู้ป่วยมักได้รับ

การตรวจติดตามครั้งหนึ่งในระยะ 1-2 สัปดาห์แรกหลังจากเริ่มใช้ยา ซึ่งเป็นระยะที่คาดว่าจะระดับยาในกระแสเลือดน่าจะคงตัวแล้ว และปรับขนาดยาที่ตรวจวัดได้ต่อไป เมื่อผลการรักษาคงที่แล้ว ผู้ป่วยมักได้รับการตรวจติดตามทุก 3-4 เดือน แม้ว่าจะมีคำแนะนำว่าการตรวจติดตามทุก 3-4 เดือนนี้มีผลไม่ด้อยกว่าการตรวจติดตามทุก 4 สัปดาห์ในผู้ป่วยที่มีค่า INR คงที่⁽⁵⁻⁷⁾ แต่ในการที่จะใช้ยาออร์ฟารินให้ได้ประสิทธิผลดีที่สุด ผู้ป่วยควรได้รับการตรวจติดตามสม่ำเสมอเท่าที่จะทำได้ อย่างไรก็ตามปัญหาในปัจจุบันที่ทำให้ไม่สามารถตรวจติดตามโดยที่ห่างเพียงช่วงสั้นๆ ได้ เป็นผลมาจากข้อจำกัดด้านความสามารถในการตรวจวัดค่า INR ซึ่งไม่สามารถกระทำได้ในทุกสถานพยาบาล

ปัจจุบันมีเทคโนโลยีการตรวจวัดค่า INR ที่สะดวกและรวดเร็วกว่าวิธีการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการดังกล่าว คือการตรวจวัดโดยใช้เครื่อง point of care (POC) ซึ่งเป็นเครื่องตรวจ INR ชนิดเจาะปลายนิ้วมือด้วยชุดตรวจสำเร็จรูป การตรวจวัดด้วยเครื่องมือดังกล่าวไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะในสถานพยาบาลขนาดใหญ่ แต่ยังสามารถกระทำได้ในสถานพยาบาลขนาดเล็ก รวมถึงที่อยู่อาศัยของผู้ป่วย ขณะนี้เครื่อง POC เป็นที่แพร่หลายมากขึ้นในต่างประเทศ เช่น เบลเยียม ออสเตรเลีย อังกฤษ และสหรัฐอเมริกา เป็นต้น แต่สำหรับในประเทศไทย การใช้เครื่อง POC ยังไม่เป็นที่แพร่หลายมากนัก

ข้อมูลเทคโนโลยีโดยสังเขป

การตรวจวัดค่า INR ในประเทศไทยโดยทั่วไปใช้วิธีการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการเป็นหลัก โดยวิธีการตรวจวัดดังกล่าวเป็นวิธีการมาตรฐานที่ดีที่สุด (gold standard) ในการตรวจวัดค่า INR และมีต้นทุนต่ำเมื่อเทียบกับ POC อย่างไรก็ตามการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการกระทำโดยใช้เครื่อง automate ซึ่งมีราคาสูง และต้องใช้น้ำยาซึ่งมีอายุสั้นหลังจากเปิดใช้ร่วมในการทดสอบ ใช้เวลาในการรอผลการตรวจนาน อีกทั้งผู้ทำการตรวจวัดต้องมีความเชี่ยวชาญในการตรวจวัด ทำให้การตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการไม่เหมาะที่จะกระทำในโรงพยาบาลที่มีขนาดเล็ก มีจำนวนผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจวัดค่า INR น้อย รวมถึงมีผู้ทำการตรวจวัดที่มีความเชี่ยวชาญน้อยกว่าในโรงพยาบาลที่มีขนาดใหญ่ ปัจจุบันการให้บริการตรวจวัดค่า INR ด้วยวิธีการทางห้องปฏิบัติการจึงมีเพียงในโรงพยาบาลที่มีขนาดใหญ่และมีผู้ป่วยจำนวนมากเท่านั้น

ในทางกลับกัน เครื่อง POC ซึ่งเป็นเครื่องตรวจวัดค่า INR ด้วยการเจาะเลือดที่ปลายนิ้ว และนำเลือดที่ได้มาตรวจด้วยชุดอุปกรณ์สำเร็จรูปซึ่งประกอบด้วยแถบตรวจซึ่งเคลือบน้ำยาที่ใช้ในการตรวจวัดและเครื่องตรวจวัดซึ่งมีขนาดเล็ก ใช้งานได้ง่ายกว่าวิธีทางห้องปฏิบัติการมาก ทำให้การตรวจวัดค่า INR เป็นไปได้โดยสะดวก สามารถกระทำได้ในสถานพยาบาลที่มีขนาดเล็ก หรือแม้กระทั่งที่บ้านของผู้ป่วย โดยในต่างประเทศมีการใช้งานเครื่อง POC ในลักษณะต่างๆ กัน ดังนี้

- บุคลากรทางการแพทย์เป็นผู้ตรวจวัดค่า INR ให้ในสถานพยาบาล หรือในคลินิกยาต้านการแข็งตัวของเลือดในสถานพยาบาล (Anticoagulation clinic: ACC)
- ผู้ป่วยเป็นผู้ตรวจวัดค่า INR ด้วยตัวเองโดยไม่จำเป็นต้องเดินทางมายังสถานพยาบาล และหากค่า INR ยังไม่เข้าเกณฑ์เป้าหมายจึงปรึกษาบุคลากรทางการแพทย์รับคำแนะนำในการปรับขนาดยาออร์ฟารินต่อไป (patient self-testing: PST)

- ผู้ป่วยเป็นผู้ตรวจวัดค่า INR และปรับขนาดยาออร์ฟารินด้วยตัวเองโดยไม่จำเป็นต้องเดินทางมายังสถานพยาบาล (patient self-management: PSM)⁽⁸⁻¹⁰⁾

จากการศึกษา reliability ของเครื่อง POC ทั้งในไทยและต่างประเทศพบว่าเครื่อง POC มี reliability ที่ดีและเทียบเท่ากับการตรวจวัดด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ โดยมีค่า R² สูง รวมทั้งมีค่า mean difference ต่ำ แสดงให้เห็นว่าวิธีการตรวจวัดทั้งสองมีความสัมพันธ์กันในช่วงค่า INR ที่ใช้ในการรักษา (INR 2-3.5)⁽¹⁰⁻¹²⁾ โดยการวัดด้วยเครื่อง POC และการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการจะได้ผลแตกต่างกันมากขึ้นเมื่อค่า INR ที่วัดสูงขึ้น^(10, 13) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาในบริบทต่างประเทศพบว่า การติดตามผลการใช้ยาออร์ฟารินโดยวัดค่า INR ด้วยเครื่อง POC ช่วยลดการเกิด thromboembolic event ได้ เมื่อเทียบกับวิธีทางห้องปฏิบัติการ⁽⁹⁾ ในขณะ ที่การศึกษาในประเทศไทย พบว่าผลการรักษาของการตรวจวัดค่า INR รวมถึงรับยาออร์ฟารินในโรงพยาบาล ชุมชนไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ การตรวจวัดและรับยาในโรงพยาบาล ศูนย์⁽¹⁴⁾ ซึ่งในอีกแง่หนึ่งก็สามารถกล่าวได้ว่าการใช้เครื่อง POC ให้ผลไม่ด้อยกว่าการตรวจวัดด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ ขณะเดียวกันการจัดการแบบ PST และ PSM ซึ่งใช้อย่างแพร่หลายในต่างประเทศช่วยลดการเกิด thromboembolic event อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการตรวจวัดด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ ในโรงพยาบาลหรือใน anticoagulation clinic^(10, 15)

สำหรับการประเมินความคุ้มค่าทางด้านเศรษฐศาสตร์ พบว่าในบริบทต่างประเทศ ยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าการใช้เครื่อง POC ใน anticoagulation clinic หรือสถานพยาบาลปฐมภูมิอื่น จะคุ้มค่ากว่าการตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการหรือไม่ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น แนวทางปฏิบัติมาตรฐานในประเทศนั้น ๆ มุมมองและต้นทุนที่นำมาวิเคราะห์ เป็นต้น^(8, 10, 15) หากพิจารณาเฉพาะต้นทุนที่เกี่ยวข้องกับการรักษาพยาบาล ในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (health care payer) การใช้เครื่อง POC จะให้ประโยชน์เหนือกว่าการทดลองทางห้องปฏิบัติการอย่างเห็นได้ชัด เนื่องจากทั้งลดต้นทุนและเพิ่มคุณภาพชีวิต^(8, 15) โดยมีการศึกษาซึ่งชี้ว่าต้นทุนในการเดินทางไปรับการรักษาเกี่ยวกับยาต้านการแข็งตัวของเลือดที่สถานพยาบาลระดับทุติยภูมิสูงกว่าในสถานพยาบาลระดับปฐมภูมิอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยต้นทุนด้านเวลาและยานพาหนะที่ใช้ในการเดินทางเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ค่าใช้จ่ายในการมาตรวจรักษาที่สถานพยาบาลระดับทุติยภูมิเพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้จำนวนครั้งที่ผู้ป่วยมารับการตรวจรักษาที่สถานพยาบาลระดับปฐมภูมิยังสูงกว่าในสถานพยาบาลระดับทุติยภูมิอย่างมีนัยสำคัญ⁽¹⁶⁾ ซึ่งเป็นผลดีต่อการรักษา ทว่าในขณะเดียวกันก็อาจทำให้การใช้เครื่อง POC อาจไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากทำให้ค่าเดินทางและค่าเสียเวลาเพิ่มขึ้น โดยแปรผันตามจำนวนครั้งในการมาตรวจติดตามที่เพิ่มขึ้นนั่นเอง^(8, 15) อย่างไรก็ตามหลายการศึกษาพบว่าในมุมมองของผู้จ่ายเงิน (health care payer perspective) การใช้เครื่อง POC ในสถานพยาบาลมีแนวโน้มจะช่วยลดต้นทุนเมื่อเปรียบเทียบกับวิธีตรวจทางห้องปฏิบัติการ^(8, 15, 17) และการจัดการแบบ PST จะช่วยลดต้นทุนเมื่อวิเคราะห์โดยใช้มุมมองทางสังคม (societal perspective) ซึ่งพิจารณาถึงต้นทุนการเดินทางและต้นทุนด้านเวลาด้วย⁽¹⁵⁾

เครื่อง POC ซึ่งมีขายในประเทศไทยมี 3 ยี่ห้อ คือ CoaguChek[®] INRatio[®] และ Protime[®] ในจำนวนนี้มีเพียง CoaguChek[®] เท่านั้นที่มีการศึกษาประสิทธิผลในประเทศไทย โดยมีสถานพยาบาลเพียงส่วน

น้อยที่ใช้เครื่อง POC ในรูปแบบ PST เช่น ในเด็กที่มีการผ่าตัดลิ้นหัวใจในสถาบันโรคทรวงอก ในปัจจุบันการใช้รูปแบบ PST และ PSM ในประเทศไทยอย่างแพร่หลายยังคงเป็นไปได้ยาก เนื่องจากรูปแบบ PST และ PSM จำเป็นต้องมีระบบสนับสนุนและให้ความรู้แก่ผู้ป่วยที่มีประสิทธิภาพ และต้องใช้ทรัพยากรบุคคลสูงมาก นอกจากนี้การใช้เครื่อง POC ในโรงพยาบาลส่งเสริมสุขภาพตำบลยังยากจะทำได้ในทางปฏิบัติ เนื่องจากไม่มีบุคลากรที่มีความเชี่ยวชาญเพียงพอ การใช้เครื่อง POC ในประเทศไทยส่วนใหญ่อยู่ในสถานบริการซึ่งอยู่ในเครือข่ายคลินิกวอร์ฟาริน (Warfarin Clinic Network) เช่น ในโรงพยาบาลเครือข่ายของโรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ โรงพยาบาลมหาสารคามราชสีมา เป็นต้น โดยมีการร่วมมือกันระหว่างโรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลชุมชนหรือโรงพยาบาลทั่วไป ทั้งนี้โรงพยาบาลศูนย์จะส่งต่อผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟารินให้ไปรับการตรวจติดตามค่า INR และรับยา วอร์ฟารินในโรงพยาบาลชุมชนหรือโรงพยาบาลทั่วไป ในระหว่างที่ยังไม่ครบกำหนดที่แพทย์ซึ่งประจำอยู่ที่โรงพยาบาลศูนย์นัดผู้ป่วยมาตรวจติดตาม

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่ายังไม่มีข้อมูลความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของเครื่อง POC ในประเทศไทย จึงควรมีการศึกษาการประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของการใช้เครื่อง POC ในการสร้างเครือข่ายส่งต่อผู้ป่วยไปรับการตรวจติดตามในสถานพยาบาลที่ใกล้ผู้ป่วย เพื่อให้ผู้ป่วยเดินทางมารับการตรวจติดตามง่ายขึ้น และมุ่งหวังให้ความถี่ในการตรวจติดตามรวมทั้งผลการรักษาด้วยยา วอร์ฟารินดีขึ้นด้วย

วัตถุประสงค์

2.1 เพื่อประเมินความคุ้มค่าผ่านการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ของการมีระบบส่งต่อผู้ป่วยบางส่วนจากโรงพยาบาลศูนย์เพื่อตรวจติดตามค่า INR ด้วยเครื่อง POC และรับยา วอร์ฟารินที่โรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในเครือข่ายคลินิกวอร์ฟารินของโรงพยาบาลศูนย์ (ระบบ POC) เปรียบเทียบกับการที่ผู้ป่วยรับการตรวจติดตามค่า INR ด้วยการตรวจด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ และรับยา วอร์ฟารินในโรงพยาบาลศูนย์เท่านั้น (ระบบ usual care)

2.2 เพื่อประเมินผลกระทบทางด้านภาระงบประมาณจากการใช้ระบบ POC

วิธีวิจัย

รูปแบบการศึกษา

การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์ (cost-utility analysis) โดยใช้แบบจำลองทางเศรษฐศาสตร์แบบ Markov model โดยใช้โปรแกรม Microsoft Excel

ประชากรและสถานที่ทำการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับยา วอร์ฟารินในระยะยาว โดยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาได้แก่ผู้ป่วยอายุ 60 ปีซึ่งเป็นโรค atrial fibrillation ชนิด non-valvular เนื่องจากผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจและหลอดเลือดมีความเห็นว่าเป็นกลุ่มโรคที่มีความรุนแรงปานกลาง และเป็นโรคที่มีแนวโน้มจะมีผู้ป่วยเพิ่มมากขึ้นในอนาคต โดยคัดเลือกเฉพาะผู้ป่วยที่มีผลการตรวจวัดค่า INR อย่างน้อยสองค่าในหนึ่งปี ทำการศึกษาในพื้นที่จังหวัดนครราชสีมา ทั้งนี้

โรงพยาบาลซึ่งเป็นโรงพยาบาลแม่ข่ายของเครือข่ายวอร์ฟาริน ได้แก่ โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา โดยในระบบ usual care ผู้ป่วยทั้งหมดต้องเดินทางมารับการตรวจติดตามค่า INR ที่โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา ในขณะที่ในระบบ POC โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาจะพิจารณาส่งผู้ป่วยที่มีผลค่า INR คงที่ไปรับการตรวจติดตามค่า INR และรับยา วอร์ฟารินต่อที่โรงพยาบาลลูกข่ายที่ใกล้ผู้ป่วย

เทคโนโลยีและตัวเปรียบเทียบ

การมีระบบส่งต่อผู้ป่วยบางส่วนเพื่อตรวจติดตามค่า INR ด้วยเครื่อง POC และรับยา วอร์ฟารินที่โรงพยาบาลชุมชนที่อยู่ในเครือข่ายของโรงพยาบาลศูนย์ (ระบบ POC) เปรียบเทียบกับ ระบบการติดตามค่า INR ด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการรวมถึงรับยา วอร์ฟารินในโรงพยาบาลศูนย์เท่านั้น (ระบบ usual care)

ผลลัพธ์ทางสุขภาพ

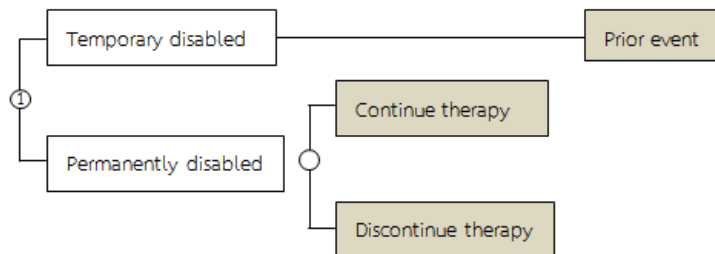
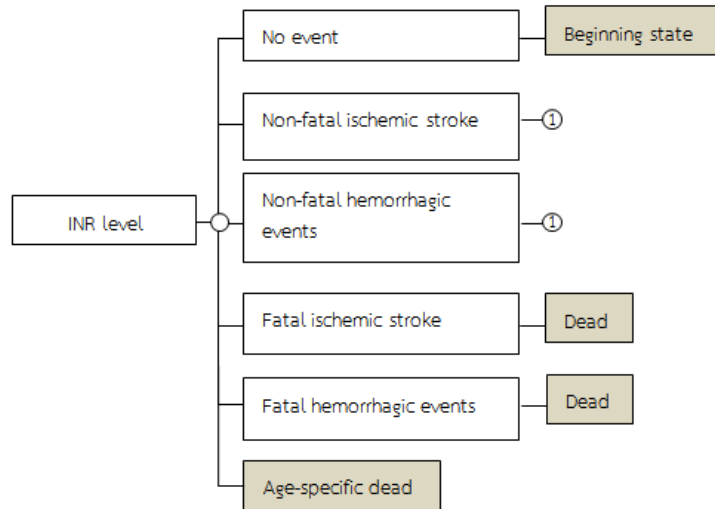
การศึกษานี้วัดผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปของอรรถประโยชน์ (utility) ในที่นี้คือปีสุขภาพ (quality-adjusted life years (QALYs)) ซึ่งคำนวณได้จากผลคูณระหว่างช่วงอายุขัย (life expectancy) และคะแนนอรรถประโยชน์

อัตราการปรับลด

อัตราการปรับลดสำหรับต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพที่เกิดขึ้นในอนาคตคือ ร้อยละ 3 ต่อปี

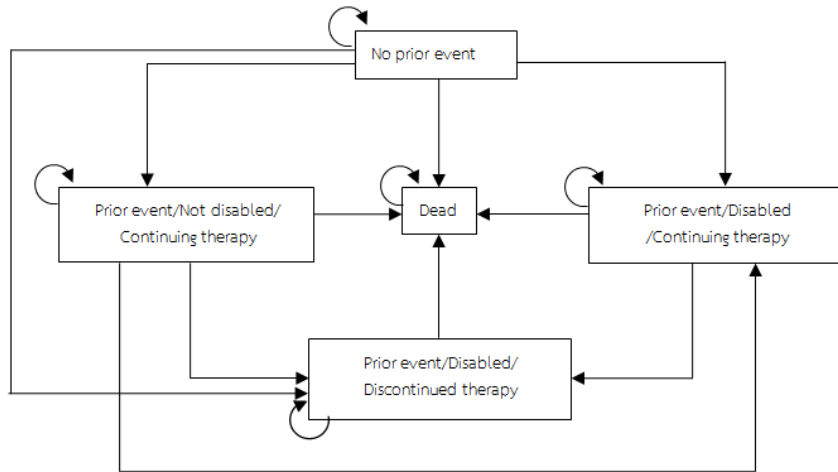
โครงสร้างแบบจำลอง

การประเมินความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ในการศึกษานี้ กำหนดให้สถานะสุขภาพใน Markov model สามารถเปลี่ยนแปลงได้ทุก ๆ 1 ปี (1-year cycle) และติดตามจนกระทั่งผู้ป่วยทั้งหมดในแบบจำลองเสียชีวิตลง (life time)



รูปที่ 1 แผนภาพแสดงสถานะสุขภาพในแบบจำลอง

แผนภาพดังกล่าวข้างต้นเป็นแผนภาพแบบ decision tree ซึ่งสามารถเปลี่ยนเป็นแผนภาพแบบ Markov ได้ ดังแสดงในรูปที่ 2 ทั้ง ischemic stroke และ hemorrhagic event สามารถเรียกรวมได้ว่า prior event ในที่นี้ hemorrhagic event แบ่งเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ โรคหลอดเลือดในสมองแตก (intracranial hemorrhage: ICH) และภาวะเลือดออกรุนแรงในบริเวณอื่น การจำกัดความของภาวะทุพพลภาพ (disabled) ใช้ Barthel Index (BI) ซึ่งเป็นอุปกรณ์ในการประเมินการปฏิบัติกิจวัตรประจำวันของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองเป็นเกณฑ์ โดยจะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพหากผู้ป่วยมี BI ในช่วง 0-14 และถือว่าผู้ป่วยไม่ทุพพลภาพหากผู้ป่วยมี BI ในช่วง 15-20⁽¹⁸⁾ ในกรณีที่ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพ แพทย์อาจพิจารณาหยุดยารอร์ฟารินหากเห็นว่าการให้ยารอร์ฟารินต่อไปเป็นผลเสียต่อสุขภาพของผู้ป่วยมากกว่าผลดี



รูปที่ 2 แผนภาพแบบจำลอง Markov แสดงการเปลี่ยนสถานะสุขภาพของผู้ป่วย

สมมติฐานที่ใช้ในแบบจำลอง

- ผู้ป่วยทุกคนไม่เคยมีอาการแทรกซ้อนจากการใช้ยาออร์ฟาริน (prior event) มาก่อนที่จะเริ่มต้นการจำลองสถานการณ์
- การดูแลผู้ป่วยและให้คำปรึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาออร์ฟารินของเภสัชกรเป็นมาตรฐานเดียวกันในทุกบริบท
- Major bleeding อื่นๆ นอกจากโรคหลอดเลือดในสมองแตกไม่ก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพ

ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ประสิทธิภาพของระบบการตรวจวัดค่า INR

การประเมินประสิทธิภาพของระบบการตรวจวัดค่า INR ใช้อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากการใช้ยาออร์ฟารินโดยคาดการณ์จากค่า INR ของผู้ป่วยซึ่งได้จากฐานข้อมูลค่า INR ของโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยนครราชสีมาและลูกข่าย ทั้งนี้การใช้ระบบ POC ในพื้นที่จังหวัดนครราชสีมาเริ่มต้นขึ้นในปี พ.ศ. 2553 การศึกษานี้เปรียบเทียบระหว่างข้อมูลของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2552 ซึ่งเป็นปีที่ยังไม่มี การเริ่มต้นใช้ระบบ POC ในจังหวัดนครราชสีมา กับข้อมูลของผู้ป่วยในปี พ.ศ. 2554 ซึ่งเป็นการติดตามผลของระบบ POC หลังจากเริ่มใช้ระบบดังกล่าวครบหนึ่งปี การคาดการณ์อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากการใช้ยาออร์ฟารินอ้างอิงจากการศึกษาโดย Amouyel et al., 2009⁽¹⁹⁾ ซึ่งคาดการณ์อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ (Ischemic stroke: ICS) และโรคหลอดเลือดในสมองแตก (intracranial hemorrhage: ICH) ในผู้ป่วยโรคหัวใจสั้นพรีว จากสมการดังนี้

$$\text{Logit(event risk of ICS)} = -0.38 - (3.52 \times (\min(\text{INR}, 2.0))) + (0.68 \times (\max(\text{INR}, 3.0)))$$

$$\text{Logit(event risk of ICH)} = -8.93 + (1.67 \times (\max(\text{INR}, 3.0)))$$

เมื่อ INR คือค่า INR ของผู้ป่วย

event risk of ICS คือความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบ ณ ค่า INR นั้น ๆ
 event risk of ICH คือความเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดในสมองแตก ณ ค่า INR นั้น ๆ

และ $\text{Logit}(y) = \ln(y/(1-y))$

อัตราการเกิดเหตุการณ์ใดๆ (ทั้งโรคหลอดเลือดสมองตีบและโรคหลอดเลือดสมองแตก) คำนวณได้จาก

$$\text{อัตราการเกิดเหตุการณ์} = \frac{\square\square\square\square\square}{(1+\square\square\square\square\square)}$$

ความเสี่ยงในการเกิดเหตุการณ์ใดๆ (ทั้งโรคหลอดเลือดสมองตีบและโรคหลอดเลือดสมองแตก) ในหนึ่งปี
 คำนวณได้จาก

$$\text{ความเสี่ยงในหนึ่งปี} = \sum_{\square} \square\square\square\square$$

เมื่อ p_k คือ ความเสี่ยงที่จะเกิดเหตุการณ์ใด ๆ ที่ระดับค่า INR k

t_k คือ สัดส่วนของปีผู้ป่วยอยู่ในค่า INR k

ความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพ

ข้อมูลความน่าจะเป็นในการเปลี่ยนสถานะสุขภาพได้จากการทบทวนวรรณกรรม (ตารางที่ 1)

ตัวแปรต้นทุน

การศึกษานี้ใช้มุมมองทางสังคมในการวิเคราะห์ จึงพิจารณาทั้งต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct medical cost) ได้แก่ ต้นทุนในการตรวจวัดค่า INR รวมถึงต้นทุนที่เกิดขึ้นจากการรักษาในกรณีที่เกิดภาวะแทรกซ้อนเนื่องจากระดับของยาออร์ฟารินในกระแสเลือดไม่อยู่ในเกณฑ์เป้าหมาย และต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวกับการแพทย์ (direct non-medical cost) ได้แก่ ค่าเดินทางมารับการรักษา ค่าอาหาร ค่าเสียโอกาสเนื่องจากการขาดงาน และค่าจ้างผู้ดูแลผู้ป่วย (ตารางที่ 1) โดยไม่พิจารณาต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) อันเกิดจากความเจ็บป่วย เนื่องจากถูกพิจารณาอยู่ในผลลัพธ์ทางสุขภาพในรูปปีสุขภาวะแล้ว

ค่าอรรถประโยชน์

ค่าอรรถประโยชน์ได้จากการทบทวนวรรณกรรม โดยค่าอรรถประโยชน์สำหรับสถานะสุขภาพของผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดในสมองตีบหรือแตกและทุพพลภาพ และมีหลอดเลือดในสมองตีบหรือแตกแต่ไม่ทุพพลภาพ ประเมินโดยการทบทวนวรรณกรรมเพื่อเทียบค่า BI เข้ากับ EQ-5D (ตารางที่ 1) ทั้งนี้รายละเอียดเพิ่มเติมแสดงในภาคผนวกที่ 1

ตารางที่ 1 ตัวแปรที่ใช้ในแบบจำลอง

ตัวแปร	ค่า (95% CI)	ที่มา
ตัวแปรทางคลินิก		
ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจาก ICS	15-64 ปี: 0.15 (0.091-0.209) 65-74 ปี: 0.13 (0.079-0.181) 75 ปีขึ้นไป: 0.34 (0.207-0.473)	(20)
ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะเสียชีวิตจาก major bleeding (รวมถึง ICH)	0.122 (0.760-0.1655)	(21)
ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะมีความพิการเนื่องจาก ICS	0.317 (0.193-0.411)	(22)
ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยจะมีความพิการเนื่องจาก ICH	0.100 (0.061-0.139)	(23)
ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยที่มี ICS จะ off ยา warfarin	0.500 (0.304-0.696)	(8)
ความน่าจะเป็นที่ผู้ป่วยที่มี ICH จะ off ยา warfarin	0.509 (0.309-0.683)	(24)
RR ของประวัติ ICS ต่อการเกิด ICS ครั้งต่อไป	4.540 (2.370-8.170)	(25)
RR ของประวัติการเกิด major bleeding ต่อการเกิด ICH ครั้งต่อไป	2.481 (1.141-5.397)	(26)
RR ของประวัติการเกิด ICS ต่อการเกิด major bleeding ครั้งต่อไป	1.230 (1.038-1.450)	(27)
RR ของประวัติการเกิด major bleeding ต่อการเกิด major bleeding ครั้งต่อไป	1.380 (1.170-1.630)	(27)
RR ของการหยุดยา warfarin ต่อการเกิด ICS ในผู้ป่วยที่มีประวัติ ICS	2.778 (1.724-4.545)	(28)
RR ของการหยุดยา warfarin ต่อการเกิด ICS ในผู้ป่วยที่มี ICH	2.941 (1.923-4.348)	(29)
RR ของการหยุดยา warfarin ต่อการเกิด ICH ในผู้ป่วยที่มีประวัติ ICS	4.320 (1.550-12.100)	(28)
RR ของการหยุดยา warfarin ต่อการเกิด ICH ในผู้ป่วยที่มีประวัติ ICH	0.85 (0.909-1.064)	(24)
RR ของการมีโรค AF ต่อการตายเมื่อเทียบกับผู้ป่วย non-AF	1.310 (0.796-1.824)	(30)
ตัวแปรต้นทุน		
จำนวนครั้งเฉลี่ยของการตรวจ INR (ครั้ง/ผู้ป่วย/ปี)		ฐานข้อมูลของโรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมาและลูกข่าย

ตัวแปร	ค่า (95% CI)	ที่มา
usual care	2.87 (1.745-3.995)	
POC		
รพ.แม่ข่าย	1.24 (0.754-1.726)	
รพ.ลูกข่าย	2.60 (1.581-3.619)	
ค่าใช้จ่ายในการตรวจ INR (บาท/ ครั้ง)		(31) การวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิ
usual care	93.38	
POC	168	
ต้นทุนอุปกรณ์ POC (บาท/ปี)	ไม่มีค่าใช้จ่าย	สมมติฐาน
ต้นทุนในการรักษา ICS (บาท/การ นอนโรงพยาบาล)	45710.14	(32)
ต้นทุนในการรักษา major bleeding (บาท/การนอนโรงพยาบาล)	60675.07	(32)
ต้นทุนในการเดินทางมารับการตรวจ ค่า INR (บาท/ครั้ง)		(31) การวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิ
usual care	382.95	
POC	132.83	
ต้นทุนค่าอาหารระหว่างการเดินทาง มารับการตรวจค่า INR (บาท/ครั้ง)		(31) การวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิ
usual care	60.54	
POC	30.24	
ผลิตรภาพที่ผู้ป่วยสูญเสียจากการ เดินทางมารับการตรวจค่า INR (บาท/ครั้ง)		(31) การวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิ
usual care	58.78	
POC	11.50	
ผลิตรภาพที่ผู้ดูแลผู้ป่วยสูญเสียจากการ ที่ผู้ป่วยเดินทางมารับการตรวจค่า INR (บาท/ครั้ง)		(31) การวิเคราะห์ข้อมูลปฐมภูมิ
usual care	69.93	
POC	10.20	
ค่าอรรถประโยชน์		
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยซึ่งไม่มี อาการแทรกซ้อนใดๆ	0.987	(33)
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยซึ่งมี ICS หรือ ICH แต่ไม่มีความพิการ	0.655	(22, 34)
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยซึ่งมี ICS หรือ ICH และมีความพิการ	0.230	(22, 34)
ค่าอรรถประโยชน์ของผู้ป่วยซึ่งมี major bleeding อื่นๆ แต่ไม่มีความพิการ	0.840	(35)

การวิเคราะห์ข้อมูล

- การวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์

คำนวณอัตราส่วนของส่วนต่างต้นทุนต่อประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio (ICER)) ตามสูตรคำนวณดังนี้

$$ICER = \frac{\text{ต้นทุนของระบบ} \square\square\square - \text{ต้นทุนของระบบ} \square\square\square\square\square\square\square\square}{\square\square\square\square\square\square\square\square - \square\square\square\square\square\square\square\square\square\square\square\square}$$

- การวิเคราะห์ความไม่แน่นอน

ใช้การวิเคราะห์ความไม่แน่นอนแบบอาศัยความน่าจะเป็น (probabilistic sensitivity analysis: PSA) โดยใช้เทคนิค second ordered Monte Carlo simulation โดยทำการจำลองผลลัพธ์ซ้ำกัน 1,000 ครั้ง และหาต้นทุนต่อปีสุขภาพที่เพิ่มขึ้นจากการใช้ระบบ POC ภายใต้มุมมองทางสังคม และนำเสนอเป็น acceptability curve เพื่อใช้เป็นพื้นฐานสำหรับการตัดสินใจ

ผลการศึกษา

ประสิทธิผลของระบบการตรวจวัดค่า INR

จากฐานข้อมูลค่า INR ของโรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาและลูกข่าย พบข้อมูลค่า INR ของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวในเขตจังหวัดนครราชสีมาและได้รับยาออร์ฟารินในระยะยาวในปี พ.ศ. 2552 (ระบบ usual care) จำนวน 1,262 ค่า โดยเป็นข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 592 ราย โดยมีผู้ป่วยที่มีจำนวนการตรวจวัดค่า INR มากกว่า 1 ค่าในปี พ.ศ. 2552 จำนวน 357 ราย และพบค่า INR ของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวในเขตจังหวัดนครราชสีมาและได้รับยาออร์ฟารินในระยะยาวในปี พ.ศ. 2554 (ระบบ POC) จำนวน 423 ค่า จากผู้ป่วยจำนวน 170 ราย โดยเป็นผู้ป่วยที่มีจำนวนการตรวจวัดค่า INR มากกว่า 1 ค่าในปี พ.ศ. 2554 จำนวน 89 ราย สำหรับผู้ป่วยที่มีผลการตรวจวัดค่า INR เพียง 1 ค่าในปีนั้น ๆ ถือว่าเป็นผู้ป่วยที่ไม่มารับการตรวจติดตาม (ร้อยละ 39.5 ในระบบ usual care และร้อยละ 47 ในระบบ POC) โดยพบว่าการกระจายตัวของค่า INR ของผู้ป่วยที่มีผลการตรวจวัดค่า INR อย่างน้อยสองค่าเป็นไปดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การกระจายตัวของค่า INR ของผู้ป่วยที่มีค่า INR ในทางเลือกนั้นๆ มากกว่า 1 ค่า

ช่วงของค่า INR	จำนวนค่า INR ในแต่ละช่วง (%)	
	Usual care	POC
INR<2	538 (52.44%)	139 (40.76%)
INR 2-3	325 (31.68%)	120 (35.19%)

INR 3-4	104 (10.14%)	59 (17.3%)
INR 4-5	35 (3.41%)	15 (4.4%)
INR>5	24 (2.34%)	8 (2.35%)

จากค่า INR ข้างต้น สามารถคาดการณ์อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดในสมองตีบและหลอดเลือดในสมองได้ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 อัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ จากการคาดการณ์

	Usual care	POC
อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองตีบในผู้ป่วยที่มีค่า INR อย่างน้อย 2 ค่าในปีนั้นๆ	0.0205	0.0178
อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองแตกในผู้ป่วยที่มีค่า INR อย่างน้อย 2 ค่าในปีนั้นๆ	0.0284	0.0281

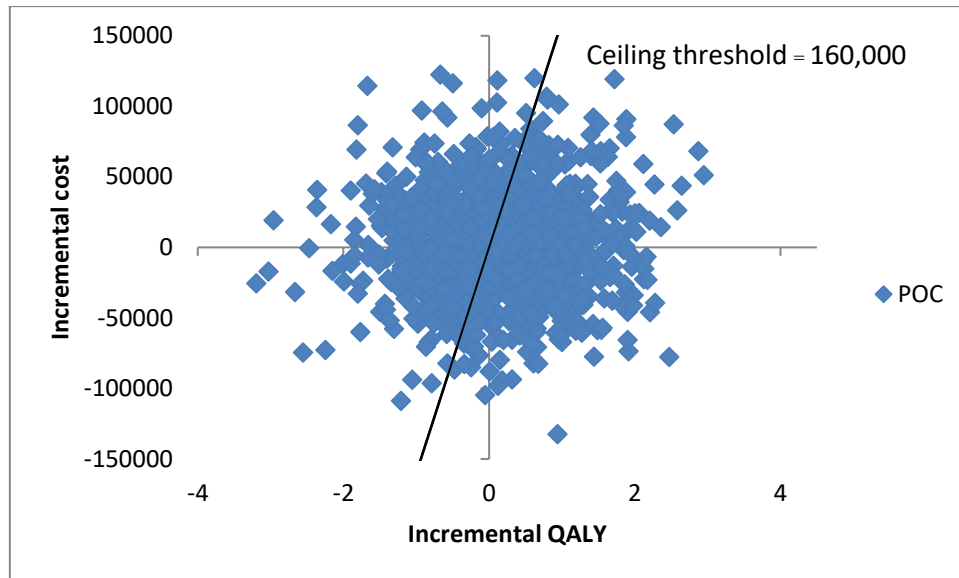
ผลการประเมินต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (ICER)

ตารางที่ 4 แสดงต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพของทางเลือกทั้งสอง (ระบบ usual care และระบบ POC) โดยเป็นค่าเฉลี่ยที่ได้จากการจำลองการวิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลด้วย probabilistic model ซ้ำกัน 1,000 ครั้ง พบว่าการตรวจติดตามค่า INR ของผู้ป่วยด้วยระบบ POC มีต้นทุนตลอดชีพสูงกว่าต้นทุนในระบบ usual care อยู่ 3,844 บาท แต่ในขณะเดียวกันก็ให้ผลลัพธ์สุขภาพที่ดีกว่าทั้งในแง่ปีชีวิตรวมและปีสุขภาวะรวม โดยให้ปีชีวิตรวมเพิ่มขึ้น 0.10 ปี และปีสุขภาวะรวมเพิ่มขึ้น 0.15 ปี

ตารางที่ 4 ต้นทุนและผลลัพธ์ทางสุขภาพจากการตรวจติดตามค่า INR ด้วยทางเลือกทั้งสองจาก probabilistic model

ทางเลือก	ต้นทุนตลอดชีพ (บาท)	ปีชีวิตรวม (ปี)	ปีสุขภาวะรวม (ปี)
ระบบ Usual care	142,273	11.33	9.36
ระบบ POC	146,617	11.43	9.46

เมื่อพิจารณาค่า ICER ที่ได้จากการจำลอง 1,000 ครั้ง (รูปที่ 3) พบว่าระบบ POC มีโอกาสร้อยละ 24 ที่จะช่วยประหยัดต้นทุน (cost-saving) และมีโอกาสร้อยละ 46 ที่จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่เกณฑ์ความคุ้มค่า (ceiling threshold) 160,000 บาทต่อปีสุขภาพเมื่อเปรียบเทียบกับระบบ usual care



รูปที่ 3 cost-effectiveness plane แสดงค่า incremental cost และ incremental effectiveness ที่ได้จากการจำลองการวิเคราะห์ด้วย probabilistic model 1,000 ครั้ง

ผลการวิเคราะห์ความไม่แน่นอนของตัวแปร

การวิเคราะห์ probabilistic sensitivity analysis ในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 15 ปี พบว่ามีโอกาสร้อยละ 42 ที่ระบบ POC จะช่วยลดต้นทุน และมีโอกาสร้อยละ 29 ที่ระบบ POC จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ที่ความเต็มใจจ่าย 160,000 บาท เมื่อเปรียบเทียบกับระบบ usual care ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยอายุ 75 ปี พบว่ามีโอกาสร้อยละ 16 ที่ระบบ POC จะช่วยลดต้นทุน และมีโอกาสร้อยละ 60 ที่ระบบ POC จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อเปรียบเทียบกับระบบ usual care

ผลกระทบด้านงบประมาณ

ยังไม่มีรายงานจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคลมชักในประเทศไทยทั้งหมด อย่างไรก็ตามการประมาณการจากปริมาณการใช้และนำเข้ายาคาดว่าจำนวนผู้ป่วยที่ใช้ยารักษาโรคลมชักทั้งหมดในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2555 มีอยู่ราว 92,000 ราย หรือคิดเป็นความชุก 0.14 ต่อหนึ่งร้อยประชากร⁽³⁶⁾ และคาดว่าทุกๆ ปีจะมีผู้ป่วยรายใหม่ที่ใช้ยารักษาโรคลมชักเพิ่มขึ้น 5,750 ราย (คำนวณจาก อุบัติการณ์ = ความชุก/ระยะเวลาที่ผู้ป่วยใช้ยารักษาโรคลมชัก โดยเฉลี่ย ในที่นี้ใช้ระยะเวลา 16 ปี ซึ่งเป็นระยะเวลาที่ผู้ป่วยอยู่ในแบบจำลองก่อนที่จะเสียชีวิต) จากการคาดการณ์ภาระงบประมาณพบว่าการใช้ระบบ POC จะช่วยลดภาระงบประมาณลง 140 ล้านบาทในระยะเวลาห้าปี (ตารางที่ 5)

ตารางที่ 5 ภาระด้านงบประมาณเนื่องจากทางเลือกต่างๆ (ล้านบาท)

ปีที่	usual care	POC
1	762	739
2	784	761
3	871	843
4	945	913
5	1018	984
รวม	4380	4240
ส่วนต่างภาระงบประมาณเมื่อเปรียบเทียบ POC กับ usual care	-	-140

อภิปรายและสรุปผล

สรุปผลการศึกษาที่สำคัญ

ระบบ POC มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อใช้ในการตรวจติดตามค่า INR ของผู้ป่วยที่ใช้ยาอินซูลินในระยะยาวในบริบทประเทศไทย เมื่อเปรียบเทียบกับระบบ usual care การมีระบบ POC ส่งผลให้ประสิทธิภาพของการใช้ยาอินซูลินเพิ่มขึ้น และลดอาการแทรกซ้อนอันเกิดจากโรค เนื่องจากบุคลากรทางการแพทย์สามารถติดตามค่า INR ในผู้ป่วยได้ใกล้ชิดขึ้น จากข้อมูลทางคลินิกพบว่าจำนวนครั้งของการตรวจติดตามค่า INR เพิ่มขึ้นหลังจากมีระบบ POC เนื่องจากการตรวจวัดค่า INR ด้วยเครื่อง POC สามารถกระทำได้ในสถานพยาบาลขนาดเล็กที่อยู่ใกล้ที่พักอาศัยของผู้ป่วย เช่น โรงพยาบาลชุมชน ด้วยความถี่ที่มากกว่าสถานพยาบาลขนาดใหญ่ เช่น โรงพยาบาลศูนย์ ซึ่งอยู่ในศูนย์กลางของเขตเมือง และมีการเข้าถึงการตรวจติดตามได้น้อยกว่า ด้วยอุปสรรคด้านการเดินทางและเวลาที่เสียไปจากการเดินทางมาตรวจรับการติดตาม

เมื่อพิจารณามิติด้านต้นทุน พบว่าแม้ว่าต้นทุนในการตรวจวัดค่า INR ด้วยเครื่อง POC ต่อครั้งจะสูงกว่าต้นทุนในการตรวจวัดค่า INR ด้วยระบบ usual care และจำนวนครั้งของการตรวจติดตามที่เพิ่มขึ้นทำให้ต้นทุนของการตรวจ INR เพิ่มขึ้นตามไปด้วย แต่การตรวจวัดค่า INR ด้วยระบบ POC จะช่วยให้ผู้ป่วยประหยัดต้นทุนค่าเดินทาง ต้นทุนด้านเวลาที่เสียไปและช่วยลดการสูญเสียผลผลิตภาพทั้งของผู้ป่วยและผู้ดูแล อันเป็นผล

มาจากการเดินทางมาตรวจติดตามค่า INR ในแต่ละครั้ง รวมถึงลดต้นทุนอันอาจเกิดจากโรคแทรกซ้อนที่รุนแรงอีกด้วย เนื่องจากอุบัติการณ์ในการเกิดโรคแทรกซ้อนรุนแรงลดลง

นอกจากนี้การใช้ระบบ POC ยังเป็นการเพิ่มขีดความสามารถในการปฏิบัติงานของโรงพยาบาลชุมชน รวมทั้งช่วยลดภาระงานจากโรงพยาบาลศูนย์ได้อีกด้วย

การวิเคราะห์ผลจากระบบ POC ในปี พ.ศ. 2555 พบว่าผลทางคลินิกมีแนวโน้มดีขึ้นยิ่งกว่าในปี พ.ศ. 2554 กล่าวคือ อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดสมองที่คาดการณ์ได้ลดลง ซึ่งให้เห็นว่าการใช้ระบบ POC มีแนวโน้มที่จะมีความคุ้มค่ามากขึ้นเมื่อเวลาผ่านไป ทั้งนี้อาจเป็นผลมาจากการที่บุคลากรมีความเชี่ยวชาญในการปฏิบัติงานในระบบ POC มากขึ้น ผลการรักษาด้วยยาออร์พารินจึงดีขึ้นตามลำดับ นอกจากนี้การใช้ระบบ POC ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อยมีโอกาสที่ระบบ POC จะมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์มากยิ่งขึ้น เห็นได้จากความเป็นไปได้ที่ระบบ POC จะช่วยลดต้นทุน ซึ่งมีสูงกว่าในกลุ่มผู้ป่วยอายุ 15 ปี

เปรียบเทียบกับการศึกษาอื่น

การศึกษานี้มีผลสอดคล้องกับการศึกษาในแคนาดาโดย Brown et al. (2007)⁽¹⁵⁾ ซึ่งเปรียบเทียบการใช้เครื่อง POC ในคลินิกด้านการแข็งตัวของเลือดกับ usual care โดยใช้วิธีการตรวจวัดทางห้องปฏิบัติการ ในบริบททั่วไป ซึ่งพบว่าการใช้เครื่อง POC มีแนวโน้มจะช่วยประหยัดต้นทุนและมีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์เมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคมและมุมมองของผู้ให้บริการทางการแพทย์ อย่างไรก็ตามการศึกษาโดย Lafata et al. (2002)⁽⁸⁾ ในสหรัฐอเมริกาซึ่งพบว่าแม้เครื่อง POC จะช่วยประหยัดต้นทุนเมื่อพิจารณาจากมุมมองของผู้ให้บริการทางการแพทย์ แต่เมื่อพิจารณาจากมุมมองทางสังคม เครื่อง POC กลับไม่มีความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ เนื่องจากจำนวนครั้งในการตรวจที่เพิ่มสูงขึ้นมาก (จากโดยเฉลี่ย 14 ครั้งต่อปีในระบบ usual care เป็นเฉลี่ย 23 ครั้งต่อปีในระบบ POC) ทำให้ต้นทุนในการตรวจ ต้นทุนค่าเดินทางและต้นทุนค่าเสียเวลาของผู้ป่วยและผู้ดูแลผู้ป่วยเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับผลดีทางสุขภาพเพิ่มขึ้นในอัตราที่ต่ำกว่า เนื่องจากมาตรฐานการตรวจติดตามในระบบ usual care ในสหรัฐอเมริกาอยู่ในระดับที่ดีอยู่แล้ว กล่าวคือมีความถี่ในการตรวจติดตามค่า INR เฉลี่ยเดือนละไม่น้อยกว่าหนึ่งครั้ง ต่างกับในบริบทของประเทศไทย ซึ่งมีการตรวจโดยเฉลี่ยเพียงราว 2-3 ครั้งต่อปี การมีระบบ POC จึงช่วยให้ความถี่ในการตรวจเพิ่มขึ้นและผู้ป่วยได้รับผลดีทางสุขภาพเพิ่มขึ้นมากต่อไป

ข้อจำกัดในการศึกษา

จากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อคาดการณ์อัตราการเกิดโรคหลอดเลือดในสมองตีบและแตกในผู้ป่วยโรคหัวใจสั้นพบว่าค่า INR ไม่พบข้อมูลการศึกษาในประเทศไทย การศึกษานี้จึงคาดการณ์โดยอ้างอิงจากการศึกษาที่มีบริบทในต่างประเทศ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ความแตกต่างของบริบท เช่น ความแตกต่างทางชาติพันธุ์ จะส่งผลต่ออัตราการเกิดโรคที่คาดการณ์ได้

ข้อเสนอแนะเชิงนโยบาย

การใช้เครื่อง POC เพื่อตรวจติดตามค่า INR ของผู้ป่วยที่ใช้ยาออร์ฟารินในสถานพยาบาลขนาดเล็ก โดยเป็นเครือข่ายภายใต้การดูแลของสถานพยาบาลขนาดใหญ่ มีความเป็นไปได้สูงที่จะมีความคุ้มค่าทาง เศรษฐศาสตร์รวมถึงอาจช่วยประหยัดต้นทุนและลดภาระทางงบประมาณ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ได้รับยาออร์ ฟารินในระยะยาวในปัจจุบันมีจำนวนมาก และมีแนวโน้มจะเพิ่มขึ้นในอนาคต จึงถือได้ว่าหากมีการใช้เครื่อง POC อย่างแพร่หลายในประเทศไทย จะมีผู้ป่วยจำนวนมากที่ได้รับประโยชน์ ผู้วิจัยจึงเสนอให้พิจารณาบรรจุ การเบิกจ่ายสำหรับบริการตรวจติดตามค่า INR ด้วยเครื่อง POC เข้าในชุดสิทธิประโยชน์ภายใต้ระบบประกัน สุขภาพถ้วนหน้าต่อไป

ภาคผนวกที่ 1

ค่าอรรถประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีเส้นเลือดในสมองตีบหรือแตก

หลังจากที่ผู้ป่วยมีอาการเส้นเลือดในสมองตีบหรือแตก ผู้ป่วยจะได้รับดูแลให้ทำกายภาพบำบัดเพื่อฟื้นฟูสภาพร่างกาย โดยในประเทศไทยมีการศึกษาผลของการทำกายภาพบำบัดหลังจากผ่านไปหนึ่งปีและพบสัดส่วนดังนี้

ความรุนแรงของความพิการในเดือนที่ 12 หลังออกจากโรงพยาบาล

ระดับความรุนแรงของภาวะทุพพลภาพ	อัตราส่วน (ร้อยละ)
รุนแรงมาก (BI = 0-4)	3.1
รุนแรง (BI = 5-9)	10.7
ปานกลาง (BI = 10-14)	17.9
น้อย (BI = 15-19)	42.8
ไม่มีความผิดปกติ (BI = 20)	25.5

ที่มา: kuptniratsaikul et al., 2013

ทั้งนี้ค่า BI สามารถเทียบเคียงกับ EQ-5D ได้โดยอ้างอิงจากการศึกษาของ van Exel et al., 2004 ค่า BI ในแต่ละช่วงมีค่าเท่ากับค่าอรรถประโยชน์ซึ่งได้จาก EQ-5D ดังนี้

ระดับความรุนแรงของภาวะทุพพลภาพ	ค่าอรรถประโยชน์
รุนแรงมาก (BI = 0-4)	-0.12
รุนแรง (BI = 5-9)	0.08
ปานกลาง (BI = 10-14)	0.38
น้อย (BI = 15-19)	0.58
ไม่มีความผิดปกติ (BI = 20)	0.78

ผู้ป่วยที่มีค่า BI < 15 จะถูกจัดว่ามีภาวะทุพพลภาพ⁽¹⁸⁾ ดังนั้นค่าอรรถประโยชน์ที่คาดการณ์ (expected utility score) สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะทุพพลภาพจึงเท่ากับ weighted average ของค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี BI 0-14 และค่าอรรถประโยชน์ที่คาดการณ์ (expected utility score) สำหรับผู้ป่วยไม่มีภาวะทุพพลภาพจึงเท่ากับ weighted average ของค่าอรรถประโยชน์ในผู้ป่วยที่มี BI 15-20 ดังนี้

สถานะสุขภาพของผู้ป่วย	ค่าอรรถประโยชน์คาดการณ์
-----------------------	-------------------------

ผู้ป่วยมีภาวะทุพพลภาพ	$[(-0.12*0.031)+(0.08*0.107)+(0.38*0.179)]/(0.031+0.107+0.179) = 0.230$
ผู้ป่วยไม่มีภาวะทุพพลภาพ	$[(0.58*0.428)+(0.78*0.255)]/(0.428+0.255) = 0.655$

ทั้งนี้ เนื่องจากประชากรในการศึกษาโดย kupniratsaikul et al., 2013 ประกอบด้วยทั้งผู้ป่วยโรคหลอดเลือดในสมองตีบและแตก (ร้อยละ 72.4 ของผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองแบบ infarction) จึงถือว่าการกระจายตัวของความรุนแรงจากการศึกษานี้เป็นตัวแทนทั้งสำหรับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดในสมองตีบและแตก ดังนั้นผู้ป่วยที่มีภาวะทุพพลภาพจะมีค่าอัตราประโยชน์เท่ากันไม่ว่าจะมีโรคหลอดเลือดสมองแบบใด และผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะทุพพลภาพจะมีค่าอัตราประโยชน์เท่ากันไม่ว่าจะมีโรคหลอดเลือดสมองแบบใด

เอกสารอ้างอิง

1. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางการรักษาผู้ป่วยด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทาน พ.ศ. 2553. กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2554.
2. สำนักคณะกรรมการอาหารและยา. ปริมาณการนำเข้าและผลิตยา Warfarin ปี 2554.
3. Sarapakdi. Development of Warfarin Dosing Formula Based on Pharmacogenomics and Clinical Factors in Patients with Mechanical Heart Valve.
4. เบญจวรรณ สายพันธ์ และคณะ. คู่มือการใช้ยา Warfarin สำหรับเภสัชกร ประสบการณ์ของสถาบันโรคทรวงอก. พรุณี ศรีบุญชื้อ และคณะ, editor. กรุงเทพฯ: สถาบันโรคทรวงอก กรมการแพทย์; 2553.
5. Schulman S, Parpia S, Stewart C, Rudd-Scott L, Julian JA, Levine M. Warfarin Dose Assessment Every 4 Weeks Versus Every 12 Weeks in Patients With Stable International Normalized Ratios: A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(10):653-9.
6. Lidstone V, Jane S, Stross P. INR: Intervals of measurement can safely extend to 14 weeks. *Clin Lab Haematol*. 2000;22(5):291-3.
7. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-Based Management of Anticoagulant Therapy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis*, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2):e152S-e45.
8. Lafata J, et al. The Cost-effectiveness of Different management Strategies for Patients on Chronic Warfarin Therapy. *J Gen Intern Med*. 2000;15(1):31-7.
9. Keeling D, et al. Guidelines on oral anticoagulation with warfarin – fourth edition. *British Journal of Haematology*. 2011.
10. Gailly J, et al. Use of point-of care devices in patients with oral anticoagulation: a Health Technology Assessment (HTA). Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE), 2009.
11. Lizotte A, et al. Reliability, validity and ease of use of a portable point-of-care coagulation device in a pharmacist-managed anticoagulation clinic. *J Thromb Thrombolysis*. 2002;14(3):247-54.
12. Poomlek V, et al. A Comparative Study of Portable Monitors (CoaguCheck®XS) for International Normalized Ratio (INR) Determination with a Laboratory-Based System for Control of Oral Anticoagulant Treatment. *Siriraj Med J*. 2008;60:10-3.
13. Medical Services Advisory Committee. The use of INR point-of-care testing in general practice. Department of Health and Ageing, 2005.
14. บัญชา สุขอนันตชัย และคณะ. การจัดตั้งเครือข่ายการดูแลผู้ป่วยโรคหัวใจที่รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในโรงพยาบาลชุมชนและศูนย์แพทย์ชุมชน จังหวัดนครราชสีมา. *วารสารวิจัยระบบสาธารณสุข*. 2554;5(4):1-11.

15. Brown A, et al. Point-of-care monitoring devices for long-term oral anticoagulation therapy: clinical and cost effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2007.
16. Parry D, et al. Patient costs in anticoagulation management: a comparison of primary and secondary care. *Br J Gen Pract.* 2001;51:972-6.
17. Gerken S, et al. 2012. *J Thromb Thrombolysis.* Economic evaluation of the use of point-of-care devices in patients with long term oral anticoagulation;34(300-9).
18. Bhalla A, Wang Y, Rudd A, Wolfe CD. Differences in outcome and predictors between ischemic and intracerebral hemorrhage: the South London Stroke Register. *Stroke.* 2013;44(8):2174-81.
19. Amouyel P, Mismetti P, Langkilde LK, Jasso-Mosqueda G, Nelander K, Lamarque H. INR variability in atrial fibrillation: A risk model for cerebrovascular events. *European Journal of Internal Medicine.* 2009;20:63-9.
20. Lin H-J, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, et al. Stroke Severity in Atrial Fibrillation: The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(1760-4).
21. Majeed A, Hwang H-G, Connolly SJ, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Wallentin L, et al. Management and Outcomes of Major Bleeding During Treatment With Dabigatran or Warfarin.
22. Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Piravej K, Dajpratham P. First-Year Outcomes after Stroke Rehabilitation: A Multicenter Study in Thailand. *ISRN Rehabilitation.* 2013:1-6.
23. White RH, McKittrick T, Takakuwa J, Callahan C, McDonnell M, Fihn S. Management and prognosis of life-threatening bleeding during warfarin therapy. *Arch of Intern Med.* 1996;156(11):1197-201.
24. Qureshi W, Mittal C, Iani Patsias M, Garikapati K, Kuchipudi A, Cheema G, et al. Restarting Anticoagulation and Outcomes After Major Gastrointestinal Bleeding in Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology.* 2014;113(4):662-8.
25. Olesen JB, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Olesen JB1, Fauchier L, Lane DA, Taillandier S, Lip GY. Risk factors for stroke and thromboembolism in relation to age among patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. 2012;141(1):147-53.
26. Yang Y-m, Shao X-h, Zhu J, Zhang H, Liu Y, Gao X, et al. Risk factors and incidence of stroke and MACE in Chinese atrial fibrillation patients presenting to emergency departments: A national wide database analysis. *International Journal of Cardiology.* 2014;173:242-7.
27. Hylek EM, Held C, Alexander JH, Lopes RD, Caterina RD, Wojdyla DM, et al. Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Receiving Apixaban or Warfarin in the ARISTOTLE Trial: Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *Journal of the American College of Cardiology.* 2014.
28. Saxena R, PJ K. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *The Cochrane Library* 2004. (2).

29. Aguilar MI. Oral anticoagulants for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no previous history of stroke or transient ischemic attacks. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005. 2009(3).
30. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FAL, Cuddy TE. The natural history of Atrial Fibrillation: Incidence, Risk Factors, and Prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. The American Journal of Medicine. 1995;98(5):476-84.
31. อاهر รุ่งไพบูลย์. รายการต้นทุนมาตรฐานเพื่อการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพ. 2552.
32. Saokaew S, Permsuwan U, Chaiyakunapruk N, Nathisuwan S, Sukonthasarn A, N. J. Cost-effectiveness of pharmacist-participated warfarin therapy management in Thailand. Thrombosis Research. 2013;132(4):437-43.
33. Gage BF, Cardinalli AB, Owens DK. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. Arch Intern Med. 1996;156(16):1829-36.
34. Exel NJAv, Reimer WJMSo, Koopmanschap MA. Assessment of post-stroke quality of life in cost-effectiveness studies: The usefulness of the Barthel Index and the EuroQoL-5D. Quality of life Research. 2004;13:427-33.
35. Eckman MH, Rosand J, Greenberg SM, BF. G. Cost-effectiveness of using pharmacogenetic information in warfarin dosing for patients with nonvalvular atrial fibrillation. Ann Intern Med. 2009;150:73-83.
36. สำนักนโยบายและยุทธศาสตร์ สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. จำนวนประชากรกลางปี พ.ศ. 2554.



ติดต่อ:

โครงการประเมินเทคโนโลยีและนโยบายด้านสุขภาพ (HITAP)

อาคาร 6 ชั้น 6 กรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุข อำเภอเมือง นนทบุรี 11000

โทรศัพท์: 02-591-8161, 02-590-4375 และ 02-590-4549

โทรสาร: 02-590-4374 และ 02-590-4369

อีเมล: hitap@hitap.net เว็บไซต์: www.hitap.net
