

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐาน ในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษาย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

วิณิตา วาจาเที่ยง¹, เขียวรัมย์ภา ไชยวิโน², ธนชาติ ไชยชนะ², ธนิษฐา ดุสิตากร², พัทธรา คุณากรธำรงรักษ์²,
ยุทธศักดิ์ มุ่งมาตร²

¹กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลนครพิงค์, ²ศูนย์แพทยศาสตรศึกษาชั้นคลินิก โรงพยาบาลนครพิงค์

บทคัดย่อ

บทนำ: โรคไข้หวัดใหญ่เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญในผู้สูงอายุ เนื่องจากภาวะภูมิคุ้มกันเสื่อมตามวัย ทำให้เกิดการตอบสนองที่จำกัดต่อวัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐาน จึงพัฒนาวัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐาน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่ แต่ยังขาดข้อมูลเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิผลในบริบทของประเทศไทย

วัตถุประสงค์: เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐาน และวัคซีนนาตามาตรฐาน และการไม่ได้รับวัคซีนในช่วง 1 ปีหลัง ในการป้องกันการเข้ารับบริการทางการแพทย์ด้วยโรคระบบทางเดินหายใจในผู้สูงอายุ

ระเบียบวิธีวิจัย: การศึกษาย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม (Retrospective crossover cohort study) จากข้อมูลเวชระเบียนในผู้สูงอายุ ≥ 65 ปี ที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐาน (High-Dose Influenza Vaccine; HD-IV) ในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2567 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568 โดยเปรียบเทียบอัตราการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ อัตราการมารับการรักษาแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกด้วยโรคทางเดินหายใจหลังได้รับวัคซีนกับช่วง 1 ปีก่อนหน้าในบุคคลเดียวกัน ซึ่งเคยได้รับวัคซีนนาตามาตรฐาน (Standard-Dose Influenza Vaccine; SD-IV) หรือไม่ได้รับวัคซีน วิเคราะห์ด้วย multilevel mixed-effects Poisson regression เพื่อคำนวณอัตราส่วนอุบัติการณ์ปรับปัจจัยกวน (adjusted IRR)

ผลการศึกษา: ผู้ป่วยเข้าเกณฑ์จำนวน 628 ราย อัตราการเข้ารับบริการผู้ป่วยนอกด้วยโรคทางเดินหายใจในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในกลุ่ม HD-IV และ SD-IV เท่ากับ 92.74 และ 253.07 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ตามลำดับ โดย HD-IV มีอัตราการเข้ารับบริการผู้ป่วยนอกด้วยโรคทางเดินหายใจในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อเทียบกับ SD-IV (adjusted IRR=0.37, 95% CI: 0.18–0.76, $p = 0.006$) และการไม่ได้รับวัคซีน (adjusted IRR=0.52, 95% CI: 0.28–0.94, $p = 0.031$) แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผลลัพธ์ด้านการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยใน และการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่

สรุปผล: วัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐานมีประสิทธิผลสูงกว่าวัคซีนนาตามาตรฐาน และการไม่ได้รับวัคซีน ในการการเข้ารับบริการผู้ป่วยนอกด้วยโรคทางเดินหายใจในผู้สูงอายุของโรงพยาบาลนครพิงค์ และอาจใช้เป็นวัคซีนทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการลดการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ในประชากรกลุ่มเสี่ยง ทั้งนี้ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผลต่ออาการป่วยที่รุนแรงในระยะยาว

คำสำคัญ: วัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐาน, ประสิทธิผลของวัคซีน, ผู้สูงอายุ

ส่งบทความ: 29 ก.ย. 2568, แก้ไขบทความ: 1 ก.พ. 2569, ตอบรับบทความ: 3 ก.พ. 2569

ติดต่อบทความ

พญ. วิณิตา วาจาเที่ยง, กลุ่มงานเวชกรรมสังคม โรงพยาบาลนครพิงค์

E-mail: wwinita@gmail.com

Original Article

The relative effectiveness of high-dose influenza vaccine compared with standard-dose influenza vaccine in elderly during the one-year period after vaccination at Nakornping Hospital during 2023 - 2025: A retrospective crossover study

Winita Wajatieng¹, Cheerrumpa Chaiwino², Tanachart Chaichana², Thanittha Dusitakom², Patchara Kunakorntrumrongruk², Yuttasak Mungmart²

¹Department of Social Medicine, Nakornping Hospital, ²Medical Educational Center, Nakornping Hospital

ABSTRACT

Background: Influenza is a significant public health concern and imposes a considerable disease burden among older adults. Age-related immunosenescence limits immune responses to standard-dose influenza vaccines. High-dose influenza vaccines (HD-IV) were developed to enhance protection, but real-world evidence in the Thai setting remains limited.

Objectives: To compare the effectiveness of high-dose influenza vaccine (HD-IV), standard-dose influenza vaccine (SD-IV), and no vaccination over a 1-year period in preventing medically attended respiratory illness among older adults.

Methods: A retrospective crossover cohort study was conducted using medical records of elderly individuals (≥ 65 years) who had received HD-IV between July 2024 and February 2025. Influenza infection rate, OPD and IPD visit rates for respiratory illnesses in the post-vaccination period were compared with those from the corresponding period one year earlier in the same individuals, during which SD-IV or no vaccination had been received. Adjusted incidence rate ratios were estimated using multilevel mixed-effects Poisson regression

Results: A total of 628 participants were included. Within the 1-year post-vaccination period, the OPD visit rates for respiratory illnesses in the HD-IV and SD-IV groups were 92.74 and 253.07 per 1,000 person-years, respectively. HD-IV significantly reduced OPD visit rates compared to SD-IV (adjusted IRR = 0.37, 95% CI: 0.18–0.76, $p = 0.006$) and no vaccination (adjusted IRR = 0.52, 95% CI: 0.28–0.94, $p = 0.031$). No significant differences were observed for inpatient admissions or laboratory-confirmed influenza infection.

Conclusion: HD-IV demonstrated superior effectiveness over SD-IV and no vaccination in reducing outpatient visits for respiratory illness among older adults in Nakornping Hospital. It serves as an effective alternative for reducing healthcare resource utilization in high-risk populations; however, further studies are needed to confirm its long-term impact on more severe outcomes.

Keywords: high-dose influenza vaccine, vaccine effectiveness, elderly

Submitted: 2025 Sep 29, Revised: 2026 Feb 1, Accepted: 2026 Feb 3

Contact

Winita Wajatieng, M.D., MMedDepartment of Social Medicine, Nakornping hospital

E-mail: wwinita@gmail.com

บทนำ

ไข้หวัดใหญ่ (Influenza) เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญระดับโลก องค์การอนามัยโลกประมาณการว่าทั่วโลกมีผู้เสียชีวิตจากโรคไข้หวัดใหญ่ระหว่าง 290,000 ถึง 650,000 รายต่อปี โดยกลุ่มผู้สูงอายุเป็นกลุ่มที่ได้รับผลกระทบสูงสุด^[1] ปัจจัยหลักประการหนึ่ง คือ ภาวะภูมิคุ้มกันเสื่อมตามวัย (Immunosenescence) ซึ่งเป็นกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาที่ทำให้การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันต่อการติดเชื้อและการกระตุ้นด้วยวัคซีนลดลง^[2] กลุ่มประชากรกลุ่มนี้มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรง อัตราการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลและอัตราการเสียชีวิตสูงกว่ากลุ่มวัยอื่นอย่างมีนัยสำคัญ^[1,3] ผู้ที่มีอาการเจ็บป่วยรุนแรงอาจมีภาวะแทรกซ้อน^[4-5] เช่น ปอดติดเชื้อ กล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ สมออักเสบ และในผู้ป่วยที่เป็นโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง หอบหืด หรือโรคหัวใจ อาจทำให้มีอาการกำเริบได้ หากอาการรุนแรงมีโอกาเสียชีวิตได้ อัตราป่วยตายโดยทั่วไปประมาณร้อยละ 0.1^[6]

สำหรับประเทศไทย ข้อมูลปี พ.ศ. 2567 พบว่าการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่เป็นอันดับ 2 รองจากการติดเชื้อโควิด 19 โดยมีจำนวนทั้งหมด 660,262 ราย เพิ่มขึ้นจากปี 2566 คิดเป็นร้อยละ 37.18 และเสียชีวิต 22 ราย เป็นผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป 51,189 ราย เพิ่มขึ้นจากปี 2566 (26,926 ราย) คิดเป็นร้อยละ 90.11 ในระดับเขตสุขภาพที่ 1 ปี 2567 พบว่าการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ มีจำนวน 43,029 ราย เป็นผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป 3,290 ราย เพิ่มขึ้น 28.37% จากปี 2566 ในจังหวัดเชียงใหม่ พบว่าการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ มีจำนวน 9,955 ราย จำแนกเป็นผู้ป่วยนอก 7,992 ราย ผู้ป่วยใน 1,963 ราย และเป็นผู้สูงอายุ 60 ปีขึ้นไป 625 ราย^[7]

ฤดูกาลระบาดของโรคไข้หวัดใหญ่ในประเทศไทยช่วงปี พ.ศ. 2557-2568 เกิดขึ้นในสองช่วง คือ

ช่วงต้นปีและช่วงปลายปี โดยลักษณะการระบาดในแต่ละปีมีความแตกต่างกัน ทั้งในด้านขนาดของการระบาด และช่วงเวลาที่เกิดจุดสูงสุด (peak) ของจำนวนผู้ป่วย ใน พ.ศ. 2566 พบการระบาดสองช่วง โดยช่วงปลายปีมีความรุนแรงสูงสุดในช่วง 12 ปีที่ผ่านมา ช่วงเวลาที่เกิดจุดสูงสุดคือ เดือนกันยายน ต่อเนื่องยาวไปถึงต้นปี ใน พ.ศ. 2567 ยังคงพบการระบาดสองช่วง และมีขนาดการระบาดใหญ่สุด ในช่วงปลายปีเช่นกันช่วงเวลาที่เกิดจุดสูงสุดคือ เดือนกรกฎาคม สำหรับปี พ.ศ. 2568 พบว่าการระบาดช่วงต้นปี กลับมามีขนาดใหญ่ขึ้นอีกครั้ง^[8]

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง (High-dose influenza vaccine: HD-IV) ได้รับการพัฒนาขึ้นเพื่อกระตุ้นภูมิคุ้มกันให้สูงขึ้นในผู้สูงอายุ โดยมีปริมาณแอนติเจนมากกว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน (Standard-dose trivalent influenza vaccine: SD-IV) ถึง 4 เท่า^[9] จากหลักฐานการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาและแคนาดา พบว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง (High-dose trivalent influenza vaccine: HD-TIV) ให้ประสิทธิภาพที่ดีกว่าในการลดอุบัติการณ์ของโรคไข้หวัดใหญ่ ลดอัตราการนอนโรงพยาบาล และลดอัตราการเสียชีวิตในกลุ่มผู้สูงอายุเมื่อเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน (SD-IV)^[10-12] ในด้านความปลอดภัย พบว่าปฏิกิริยาบริเวณที่ฉีด (Injection site reaction) เช่น ปวด บวม แดง พบมากกว่ากลุ่มวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน (SD-IV) แต่เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ร้ายแรง (serious adverse events) และเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกาย (systemic adverse event) เช่น ปวดกล้ามเนื้อ ปวดศีรษะ มีไข้ ไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติทั้งสองกลุ่ม^[10]

โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ได้เริ่มมีการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง (High-dose

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่สูง เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษาย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

quadrivalent influenza vaccine: HD-QIV) ให้กับผู้สูงอายุตั้งแต่ปี พ.ศ. 2567 อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาข้อมูลเชิงเปรียบเทียบเกี่ยวกับ ประสิทธิภาพของวัคซีนทั้งสองชนิดในบริบทของ ประเทศไทย การศึกษานี้จึงมีเป้าหมายเพื่อ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูง และขนาดมาตรฐานในกลุ่มผู้สูงอายุ ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ จังหวัดเชียงใหม่ ระหว่างปี 2566-2568 โดยใช้การศึกษาย้อนหลัง แบบไขว้กลุ่ม (retrospective crossover cohort study) ซึ่งจะมีส่วนสำคัญในการเสริมสร้างข้อมูล เชิงประจักษ์เพื่อสนับสนุนนโยบายต่อไป

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการนอนโรงพยาบาล ด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ และโรคทางเดินหายใจใน ผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป ในช่วง 1 ปีหลังได้รับวัคซีน ไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-dose influenza vaccine), วัคซีนขนาดมาตรฐาน (Standard-dose influenza vaccine) หรือไม่ได้รับวัคซีน ในผู้ป่วยรายเดียวกัน

2. เพื่อเปรียบเทียบอัตราการเข้ารับการรักษา ในแผนกผู้ป่วยนอกด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ และ โรคทางเดินหายใจ ในผู้สูงอายุ 65 ปีขึ้นไป ในช่วง 1 ปีหลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-dose influenza vaccine), วัคซีนขนาด มาตรฐาน (Standard-dose influenza vaccine) หรือไม่ได้รับวัคซีนในผู้ป่วยรายเดียวกัน

คำนิยามศัพท์เชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

ผู้สูงอายุ หมายถึง ผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปี บริบูรณ์ขึ้นไป ณ วันที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูง (High-Dose influenza vaccine) ตั้งแต่วันที่ 1 กรกฎาคม 2567 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2568

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-Dose influenza vaccine) หมายถึง วัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูงชนิด 4 สายพันธุ์ (High-Dose Quadrivalent influenza vaccine) โดยวัคซีน ที่ทางโรงพยาบาลนครพิงค์ใช้ คือ Efluelda®

ซึ่งประกอบด้วยสายพันธุ์ A/H1N1, AH3N2, B/Victoria และ B/Yamagata มีการลงรหัส การวินิจฉัยตามแนวทางของ ICD-10 คือ รหัส Z2513

วัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดมาตรฐาน (Standard-Dose influenza vaccine) หมายถึง วัคซีนไข้หวัดใหญ่ชนิดอื่น ๆ ได้แก่ วัคซีนไข้หวัด ใหญ่ชนิด 3 สายพันธุ์ (Trivalent influenza vaccine) ซึ่งประกอบด้วย สายพันธุ์ A/H1N1, AH3N2 และ B/Victoria และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ชนิด 4 สายพันธุ์ (Quadrivalent influenza vaccine) ได้แก่ Fluarix tetra® และ Influvac tetra® ซึ่งประกอบด้วยสายพันธุ์ A/H1N1, AH3N2, B/Victoria และ B/Yamagata โดย ได้รับการฉีดในช่วงระยะเวลา 1 ปีก่อนได้รับ การฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-dose influenza vaccine) ในปี พ.ศ. 2566-2567 มีการลงรหัส การวินิจฉัยตามแนวทางของ ICD-10 คือ รหัส Z251

อัตราการปฏิบัติการการเข้ารับบริการที่ โรงพยาบาลด้วยการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ (Influenza infection rate) หมายถึง จำนวน ครั้งของการเข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลที่ การวินิจฉัยหลัก (Primary Diagnosis) หรือ การวินิจฉัยรอง (Secondary Diagnosis) เกี่ยวข้องกับโรคทางเดินหายใจ ตามรหัส ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) ได้แก่ กลุ่ม J10-J11 (Influenza infection) ภายใน 1 ปี จากวันเริ่มต้นการติดตาม

อัตราการปฏิบัติการการเข้ารับบริการที่ โรงพยาบาลด้วยโรคทางเดินหายใจ (Healthcare utilization rate for respiratory illness) หมายถึง จำนวนครั้งของการเข้ารับบริการใน โรงพยาบาลที่แผนกผู้ป่วยใน (IPD) และแผนก ผู้ป่วยนอก (OPD) ที่การวินิจฉัยหลัก (Primary Diagnosis) หรือการวินิจฉัยรอง (Secondary Diagnosis) เกี่ยวข้องกับโรคทางเดินหายใจตาม

รหัส ICD-10 (International Classification of Diseases, 10th Revision) คือ กลุ่ม J00-J99 (Respiratory disease) ภายใน 1 ปี จากวันเริ่มต้นการติดตาม

ระเบียบวิธีวิจัย

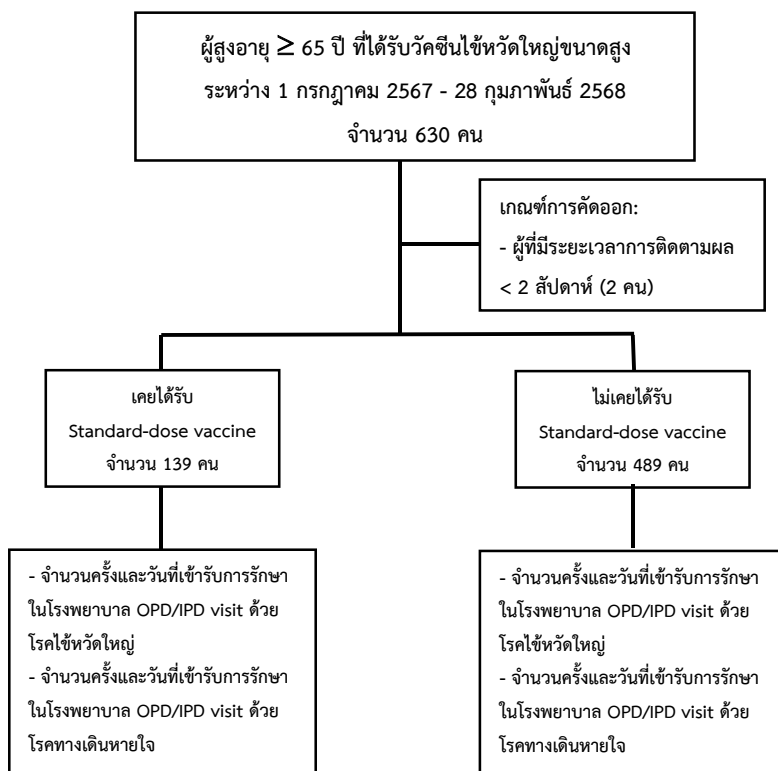
รูปแบบการวิจัย

การศึกษาเชิงระบาดวิทยาแบบย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม (Retrospective crossover cohort study) ซึ่งเป็นการออกแบบสำหรับเปรียบเทียบผลลัพธ์ของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ขนาดสูง (Intervention) กับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่มาตรฐาน หรือไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ (Controls) ในผู้ป่วยกลุ่มเดียวกัน ผู้ป่วยแต่ละรายทำหน้าที่เป็น “ตัวควบคุมของตนเอง” (Self-controlled or matched-pair design) โดยการเปรียบเทียบผลลัพธ์ด้านสุขภาพ

ในช่วงเวลา 1 ปี หลังจากได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ ในเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2567 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568 กับผลลัพธ์ด้านสุขภาพของบุคคลเดียวกันในช่วงเวลา 1 ปี ก่อนหน้านั้นที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ โดยแบ่งเป็นกลุ่มที่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน และกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในปี พ.ศ. 2566-2567

ประชากรที่ใช้ในการศึกษา

ทำการศึกษาข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วยโรงพยาบาลนครพิงค์ คือ ผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไป ที่ได้รับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-Dose influenza vaccine) ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างเดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2567 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568



ภาพที่ 1 ขั้นตอนการดำเนินงานวิจัย (Study flow)

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่มาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษา ย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

เกณฑ์คัดเข้า

1. ผู้สูงอายุที่มีอายุตั้งแต่ 65 ปีบริบูรณ์ ณ วันที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-Dose influenza vaccine) ในปี พ.ศ. 2567 ถึง 2568

2. ผู้สูงอายุได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-Dose influenza vaccine) ที่โรงพยาบาล นครพิงค์ ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม 2567 ถึง 28 กุมภาพันธ์ 2568

เกณฑ์คัดออก

1. ผู้ที่มีระยะเวลาการติดตามผล (Follow-up period) น้อยกว่า 2 สัปดาห์ เช่น เกิดผลลัพท์ ก่อน 14 วันหลังฉีดวัคซีนเป็นช่วงเวลาที่ระบบ ภูมิคุ้มกันยังตอบสนองต่อวัคซีนไม่สมบูรณ์ อาจทำให้ประเมินผลวัคซีนต่ำกว่าความเป็นจริง (Underestimation of vaccine effectiveness)

2. ผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวที่รุนแรงมาก และ/หรือมีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องที่เปลี่ยนแปลง อย่างมีนัยสำคัญ ระหว่างสองช่วงเวลาศึกษา (เช่น ผู้ป่วยมะเร็งที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ และ เริ่มการรักษาด้วยเคมีบำบัดอย่างเข้มข้น หรือ ได้รับการปลูกถ่ายอวัยวะ)

ขนาดของกลุ่มตัวอย่าง

งานวิจัยนี้เก็บข้อมูลจากประชากรที่ศึกษา คือ ผู้สูงอายุตั้งแต่ 65 ปีขึ้นไปทุกราย ที่ได้รับการฉีดวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ (High-Dose influenza vaccine) ณ โรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างวันที่ 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2567 ถึง 28 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568 จำนวนทั้งสิ้น 630 ราย จึงไม่มีการสุ่มตัวอย่าง

ช่วงการศึกษา (Observation Period)

Period 1: High-Dose influenza vaccine คือ 14 วัน ถึง 1 ปี นับจากวันที่ได้รับวัคซีน ไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ในปี พ.ศ. 2567-2568 โดย กำหนดให้สิ้นสุดวันที่ 31 พฤษภาคม 2568 (เช่น หากฉีดวันที่ 1 กรกฎาคม 2567 ช่วงติดตาม คือ 14 กรกฎาคม 2567 - 31 พฤษภาคม 2568)

Period 2: Standard-Dose influenza vaccine หรือ No influenza vaccine คือ 14 วัน ถึง 1 ปี นับจากวันที่ได้รับวัคซีนขนาด มาตรฐานในปี พ.ศ. 2566 - 2567 หรือ 1 ปี นับจากวันที่ที่ใกล้เคียง กับช่วงเวลาของผู้ป่วย รายนั้นควรได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในปี พ.ศ. 2566-2567 (สำหรับผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนในปี พ.ศ. 2566-2567) เพื่อให้สอดคล้องกับ Period 1 มากที่สุด เช่น กำหนดวันที่ 14 กรกฎาคม 2566 เป็นวันเริ่มต้นการติดตามสำหรับผู้ที่ไม่ได้ฉีด วัคซีนในปี พ.ศ. 2566 ทั้งนี้จะกำหนดวันที่ เริ่มต้น การติดตามสำหรับผู้ที่ไม่ได้รับวัคซีนในปี พ.ศ. 2566 ให้ใกล้เคียงกับช่วงเวลาที่มีการฉีด วัคซีนไข้หวัดใหญ่ของโรงพยาบาลนครพิงค์

วิธีการเก็บรวบรวมข้อมูล

เครื่องมือและวิธีการเก็บข้อมูล

ดำเนินการเก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยจาก เวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Medical Record: EMR) ของโรงพยาบาล นครพิงค์ และทบทวนเวชระเบียนเพื่อยืนยัน ความถูกต้องของข้อมูลตามเกณฑ์การคัดเข้า และเกณฑ์การคัดออก โดยเก็บบันทึกข้อมูล แบ่งออกเป็น 2 ส่วน คือ แบบบันทึกข้อมูล พื้นฐาน ประกอบด้วย อายุ เพศ ดัชนีมวลกาย ประวัติการรับวัคซีนก่อนหน้า 1 ปี โรคประจำตัว (ตามรหัส ICD-10) ประวัติการสูบบุหรี่และดื่ม แอลกอฮอล์ และแบบบันทึกข้อมูลการเข้ารับ บริการที่โรงพยาบาลด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ (รหัส ICD-10: J10-J11) และโรคติดเชื้อทางเดิน หายใจ (รหัส ICD-10: J00-J99) ที่แผนกผู้ป่วยนอก และแผนกผู้ป่วยในหลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูง (รหัสการวินิจฉัย Z2513) และ วัคซีน ไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่มาตรฐาน (รหัสการวินิจฉัย Z251) หรือไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ตั้งแต่ 14 วันหลังฉีด วัคซีนไข้หวัดใหญ่ ถึง 1 ปี หรือ จนถึงวันสิ้นสุดการเก็บข้อมูล

ตัวแปรที่ศึกษา

ตัวแปรต้น (Independent Variable/Exposure): ชนิดของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ที่ได้รับในช่วงเวลาที่ต่างกัน

ตัวแปรตาม (Dependent Variable/Outcome): ผลลัพธ์ด้านสุขภาพที่สนใจ ได้แก่ อัตราอุบัติการณ์ของการนอนโรงพยาบาล (IPD incidence rate) และอัตราอุบัติการณ์ของการเข้ารับบริการในแผนกผู้ป่วยนอก (OPD incidence rate) ด้วยโรคไข้หวัดใหญ่ และโรคทางเดินหายใจ

การวิเคราะห์ข้อมูล

การวิเคราะห์สถิติเชิงพรรณนา ถูกนำเสนอด้วยค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation: SD) หรือในรูปของความถี่ (Frequency) และค่าร้อยละ (Percentage) และวิเคราะห์อัตราอุบัติการณ์ (Incidence Rate) ในแต่ละช่วงเวลาถูกคำนวณในหน่วย "จำนวนครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี (events per 1,000 person-years)" ในโปรแกรม Stata version 16.0^[13] เพื่อแสดงภาพรวมของภาระโรคในแต่ละช่วง

การวิเคราะห์เชิงอนุมาน เนื่องจากรูปแบบการศึกษาเป็นแบบไขว้กลุ่ม (Crossover Design) จึงได้ใช้แบบจำลองการถดถอยพัซซองแบบหลายระดับ (Multilevel Mixed-Effects Poisson Regression) ในโปรแกรม Stata version 16.0^[13] ในโครงสร้างของแบบจำลองได้กำหนดให้ชนิดของวัคซีน (วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานหรือไม่ได้รับวัคซีน) เป็นตัวแปรอิสระหลัก (Fixed Effect) ร่วมกับตัวแปรควบคุมอื่น ๆ เช่น อายุ ประวัติการสูบบุหรี่ การดื่มแอลกอฮอล์ และประวัติการรับวัคซีนก่อนหน้า 1 ปี ในแบบจำลองที่มีการปรับปรุงปัจจัยกวน (Adjusted Model) การกำหนดให้รหัสประจำตัวผู้ป่วยเป็นตัวแปรสุ่ม

(Random Effect) ซึ่งจะทำหน้าที่ควบคุมความแปรปรวนที่เกิดจากลักษณะ เฉพาะตัวของแต่ละบุคคลที่คงที่ตลอดการศึกษา และกำหนด person-years ของผู้ป่วยแต่ละรายในแต่ละช่วงเวลาเป็น exposure เพื่อปรับค่าสำหรับระยะเวลาการติดตามผลที่ไม่เท่ากันในแต่ละบุคคล ผลลัพธ์จากแบบจำลองนี้ถูกนำเสนอในรูปของอัตราส่วนอุบัติการณ์ (Incidence Rate Ratio: IRR) พร้อมช่วงความเชื่อมั่น (95% CI) โดยกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ p-value น้อยกว่า 0.05

พหุศาสตร์และจริยธรรมการวิจัย

โครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ โรงพยาบาลนครพิงค์ (เลขที่โครงการ 109/2568) วันที่รับรอง 17 มิถุนายน 2568

ผลการวิจัย

จากการศึกษานี้มีผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2567 ถึง เดือน กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2568 จำนวนทั้งสิ้น 628 ราย กลุ่มผู้สูงอายุทั้งหมดมีค่าเฉลี่ยอายุที่ 71.11 ปี (± 5.53) ส่วนใหญ่อยู่ในช่วงอายุ 65-75 ปี คิดเป็นร้อยละ 81.37 และส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง ร้อยละ 56.53 ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 24.16 กิโลกรัมต่อตารางเมตร ซึ่งอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักเกิน ด้านข้อมูลวัคซีน พบว่าผู้สูงอายุเคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานในช่วง 1 ปีก่อน ร้อยละ 22.13 (139 ราย) ผู้สูงอายุที่ไม่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ในช่วง 1 ปีก่อน ร้อยละ 77.87 (489 ราย) ด้านปัจจัยเสี่ยง พบว่าส่วนใหญ่ไม่สูบบุหรี่ ร้อยละ 95.54 และไม่ดื่มแอลกอฮอล์ ร้อยละ 91.56 สำหรับโรคร่วมที่พบบ่อยที่สุด คือ โรคความดันโลหิตสูง ร้อยละ 57.17 โรคไขมันในเลือดผิดปกติ ร้อยละ 54.78 และโรคเบาหวาน ร้อยละ 16.40 (ตารางที่ 1)

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษา ย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง (N=628)

Characteristics of High-Dose influenza vaccine Recipients	n (%)
Age, Mean ($\pm$ SD)	71.11 $\pm$ 5.53
65-75	511 (81.37)
75-85	101 (16.08)
> 85	16 (2.55)
Gender	
Male	273 (43.47)
Female	355 (56.53)
BMI (kg/m ²), Mean ($\pm$ SD)	24.16 $\pm$ 3.69
Underweight (< 18.5)	23 (3.69)
Normal (18.5-22.9)	218 (34.94)
Overweight (23-24.9)	172 (27.56)
Obesity ($\geq$ 25)	211 (33.81)
Previous Influenza vaccination within 1 year	
Yes	139 (22.13)
No	489 (77.87)
Smoking Status	
Yes	28 (4.46)
No	600 (95.54)
Alcohol Drinking Status	
Yes	53 (8.44)
No	575 (91.56)
Comorbidities	
Diabetes Mellitus	103 (16.40)
Hypertension	359 (57.17)
Dyslipidemia	344 (54.78)
Cardiovascular Disease	72 (11.46)
Chronic lung Disease	35 (5.57)
Allergic rhinitis	64 (10.19)
Chronic Kidney Disease	34 (5.41)
Chronic liver Disease	7 (1.11)
Cerebrovascular Disease	28 (4.46)
Cancer	23 (3.66)
Immunodeficiency	7 (1.11)

ตารางที่ 2 การเปรียบเทียบอัตราอุบัติการณ์ของโรคไข้หวัดใหญ่ และโรคระบบทางเดินหายใจก่อนและหลัง การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง

Outcome	Post to HD Influenza Vaccination		Prior to HD Influenza Vaccination		Crude IRR	95% CI	p-value
	Events	n per 1000 person-years	Events	n per 1000 person-years			
Influenza Infection	1	2.03	2	3.23	0.63	0.01-12.10	0.759
OPD Visit for Respiratory Illnesses	25	50.86	69	111.40	0.46	0.28-0.73	< 0.001
IPD Visit for Respiratory Illnesses	2	4.07	5	8.07	0.50	0.05-3.08	0.441

* Statistic significant, p-value < 0.05; Statistic test performed: Multilevel Mixed-Effects Poisson Regression

สำหรับการเปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง โดยเปรียบเทียบผลลัพธ์ภายในบุคคลเดียวกันในช่วง 1 ปี หลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง และช่วงก่อนการได้รับวัคซีน พบว่ามีอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกด้วยโรคระบบทางเดินหายใจลดลงจาก 111.40 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี เหลือเพียง 50.86 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี แสดงให้เห็นว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงลดอัตราการมาตรวจที่แผนกผู้ป่วยนอก ได้ร้อยละ 54 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude Incidence Rate Ratio = 0.46, 95% CI: 0.28 - 0.73, $p < 0.001$) ส่วนการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในด้วยโรคระบบทางเดินหายใจมีอัตราการนอนโรงพยาบาล ลดลงจาก 8.07 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี เหลือ 4.07 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ซึ่งลดลงร้อยละ 50 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRR = 0.50, 95% CI: 0.05 - 3.08, $p = 0.441$) ส่วนการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่มีอัตราการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ลดลงจาก 3.23 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี เหลือ 2.03 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ซึ่งลดลงร้อยละ 37 แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRR = 0.63, 95% CI: 0.01 - 12.10, $p = 0.759$) (ตารางที่ 2)

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง กับกลุ่มควบคุมย่อย ซึ่งประกอบ ด้วยกลุ่มที่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน และกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนในปีก่อนหน้า การเปรียบเทียบประสิทธิผล

ระหว่างวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง และวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน พบว่าในช่วง 1 ปี หลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง มีอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกด้วยโรคระบบทางเดินหายใจลดลงเหลือ 92.74 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ขณะที่ในช่วงเวลาที่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานมีอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก 253.07 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี โดยวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงสามารถลดอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก 160.33 ครั้งต่อทุก 1,000 บุคคล-ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRD = 92.74 - 253.07 = -160.33, 95% CI: -264.06 - (-56.61), $p = 0.003$) และสามารถลดความเสี่ยงของการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกได้ร้อยละ 63 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRR = 0.37, 95% CI: 0.16 - 0.76, $p = 0.003$) สำหรับการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในด้วยโรคทางเดินหายใจ พบว่าผู้สูงอายุที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงมีอัตราการมานอนโรงพยาบาลมากกว่าผู้ที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRD = 9.27 - 0 = 9.27, 95% CI: -8.90 - 27.24, $p = 0.453$) โดยพบว่าในช่วงที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงมีผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล 1 ราย แต่ในขณะที่ช่วงที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน ไม่พบผู้ป่วยได้รับการรักษาในโรงพยาบาล

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่นาตามาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษา ย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

ตารางที่ 3 การเปรียบเทียบอัตราการอุบัติการณ์ของโรคไข้หวัดใหญ่และโรคระบบทางเดินหายใจหลัง การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่เทียบกับช่วงก่อนได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่

Outcome	Post to HD-IV			Prior to HD-IV			Crude IRD (95% CI)	Crude IRR (95% CI)	p-value
	Events	Person years	Rate per 1000 person years	Events	Person years	Rate per 1000 person years			
High-Dose Influenza Vaccine [HD-IV] Versus Standard-Dose Influenza Vaccine [SD-IV]									
Influenza infection	0	107.83	0	0	130.40	0	0	N/A	1.000
OPD Visit for Respiratory Illnesses	10	107.83	92.74	33	130.40	253.07	-160.33 (-264.06-(-56.61))	0.37 (0.16-0.76)	0.003*
IPD Visit for Respiratory Illnesses	1	107.83	9.27	0	130.40	0	9.27 (-8.90-27.45)	N/A	0.453
High-Dose Influenza Vaccine [HD-IV] Versus No Vaccine									
Influenza infection	1	383.70	2.61	2	489.00	4.09	-1.48 (-9.11-6.15)	0.64 (0.01-12.24)	0.766
OPD Visit for Respiratory Illnesses	15	383.70	39.09	36	489.00	73.62	-34.53 (-65.67-(-3.38))	0.53 (0.27-0.99)	0.035*
IPD Visit for Respiratory Illnesses	1	383.70	2.61	5	489.00	10.22	-7.61 (-17.93-2.70)	0.25 (0.01-2.28)	0.208

* Statistic significant, p-value < 0.05; Statistic test performed: Multilevel Mixed-Effects Poisson Regression HD, high dose; IRR, incidence rate ratios; IRD, incidence rate differences; IV, influenza vaccine; SD, standard dose; OPD, outpatient department; IPD, inpatient department.

สำหรับการเปรียบเทียบประสิทธิผลระหว่าง วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่และการไม่ได้รับวัคซีน พบว่าในช่วง 1 ปี หลังได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูง มีอัตราการเข้ารับบริการที่แผนก ผู้ป่วยนอกด้วยโรคระบบทางเดินหายใจลดลง เหลือ 39.09 ครั้ง ต่อ 1,000 บุคคล-ปี ขณะที่ ในช่วงเวลาที่ไม่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่มี อัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก 73.62 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ความแตกต่างนี้แสดงให้เห็นว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่สามารถลด จำนวนของการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอก ได้ 34.53 ครั้งต่อทุก 1,000 บุคคล-ปี อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (IRD = 39.09 - 73.62 = -34.53, 95% CI: -65.67-(-3.38), p = 0.035) และ สามารถลดความเสี่ยงที่ผู้ป่วยจะต้องเข้ารับ บริการที่แผนกผู้ป่วยนอกได้ร้อยละ 47 อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRR = 0.53, 95% CI: 0.27-0.99, p = 0.035) ส่วนผลลัพธ์ด้านการเข้า รับบริการที่แผนกผู้ป่วยในด้วยโรคระบบทางเดิน หายใจ พบว่าอัตราการเข้ารับบริการที่แผนก ผู้ป่วยในลดลงจาก 10.22 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน เหลือ 2.61 ครั้งต่อ

1,000 บุคคล-ปี ในกลุ่มที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูง โดยวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่สามารถ ลดอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ 7.61 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (IRD = 2.61 - 10.22 = -7.61, 95% CI: -17.93-2.70, p = 0.208) และ สามารถลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 75 แต่ไม่พบ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRR = 0.25, 95% CI: 0.01-2.28, p = 0.208) ส่วนผลลัพธ์ด้านการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ พบว่า อัตราการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ลดลงจาก 4.09 ครั้ง ต่อ 1,000 บุคคล-ปี ในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน เหลือ 2.61 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี ในกลุ่มที่ ได้รับวัคซีนขนาดใหญ่ โดยวัคซีนไข้หวัดใหญ่ ขนาดสูงสามารถลดอัตราการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ ได้ 1.48 ครั้งต่อ 1,000 บุคคล-ปี แต่ไม่พบ ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (IRD = 4.09 - 2.61 = -1.48, 95% CI: -9.11-6.15, p = 0.766) และสามารถลดความเสี่ยงได้ถึง ร้อยละ 36 แต่ไม่พบความแตกต่าง อย่างมี นัยสำคัญทางสถิติ (Crude IRR = 0.64, 95% CI: 0.01-12.24, p = 0.766) (ตารางที่ 3)

จากการวิเคราะห์เปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงกับกลุ่มควบคุมย่อย ซึ่งประกอบด้วยกลุ่มที่เคยได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน และกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนในปีก่อนหน้า เมื่อพิจารณาการเปรียบเทียบอัตราการเข้ารับบริการแผนกผู้ป่วยนอกด้วยโรคระบบทางเดินหายใจ ระหว่างวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน พบว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงสามารถลดอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกได้ร้อยละ 63 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted IRR = 0.37, 95% CI: 0.18-0.76, $p = 0.006$) และเมื่อเปรียบเทียบระหว่างวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงกับกลุ่มที่ไม่เคยได้รับวัคซีนพบว่า วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง สามารถลด

การเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกได้ร้อยละ 48 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted IRR = 0.52, 95% CI: 0.28-0.94, $p = 0.031$) อย่างไรก็ตามสำหรับอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในด้วยโรคทางเดินหายใจ พบว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงสามารถลดความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาลได้ร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Adjusted IRR = 0.25, 95% CI: 0.03-2.14, $p = 0.205$) ส่วนการเปรียบเทียบอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยในด้วยโรคระบบทางเดินหายใจระหว่างวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน ไม่สามารถคำนวณทางสถิติได้ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ประสิทธิภาพของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานหรือการไม่ได้รับวัคซีน ในการป้องกันการเข้ารับบริการทางการแพทย์ด้วยโรคระบบทางเดินหายใจ

Outcome	HD-IV vs SD-IV (n=139)			HD-IV vs no influenza vaccine (n=489)		
	Adjusted IRR ^a	95% CI	p-value	Adjusted IRR ^a	95% CI	p-value
OPD Visit for Respiratory Illnesses	0.37	0.18-0.76	0.006*	0.52	0.28-0.94	0.031*
IPD Visit for Respiratory Illnesses	N/A	N/A	N/A	0.25	0.03-2.14	0.205

* Statistic significant, p -value < 0.05; Statistic test performed: Multilevel Mixed-Effects Poisson Regression
^aAdjusted IRR for age, smoking, alcohol drinking and previous vaccine HD, high dose; IRR, incidence rate ratios; IV, influenza vaccine; SD, standard dose; OPD, outpatient department; IPD, inpatient department.

อภิปรายผลการวิจัย

จากการศึกษานี้พบว่าการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงมีประสิทธิภาพสูงกว่าการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน และการไม่ได้รับวัคซีน ในการลดอัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกด้วยโรคระบบทางเดินหายใจในช่วง 1 ปีหลังได้รับวัคซีน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยสามารถลดความเสี่ยงได้ถึงร้อยละ 63 (Adjusted IRR = 0.37, $p = 0.006$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน และลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 48 (Adjusted IRR = 0.52, $p = 0.031$) เมื่อเทียบ

กับการไม่ได้รับวัคซีน ซึ่งผลการศึกษานี้สอดคล้องกับผลจากการศึกษาเชิงสังเกต และการทดลองแบบสุ่มขนาดใหญ่หลายการศึกษาที่กล่าวถึงประสิทธิภาพที่เหนือกว่าของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงเทียบกับวัคซีนขนาดมาตรฐาน โดย Young-Xu และคณะ^[14] และ Bricout และคณะ^[15] พบว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการเข้ารักษาตัวในโรงพยาบาลที่เกี่ยวข้องกับไข้หวัดใหญ่ หรืออาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ เมื่อเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน โดยมี Relative vaccine effectiveness (RVE) ร้อยละ 14 - 17

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่สูง เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษา ย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

นอกจากนี้ Izurieta และคณะ^[16] และ Lu และคณะ^[17] พบว่า วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่มีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลหรือแผนกฉุกเฉินจากโรคไข้หวัดใหญ่ ในหลายฤดูกาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ RVE ร้อยละ 12.6 -22.2 จากข้อมูลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่สามารถลดความเสี่ยงได้มากกว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานจริง แต่อย่างไรก็ตาม ในการศึกษา การประเมินผลลัพธ์อัตราการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยใน (IPD visit rate for respiratory illnesses) และการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ (Influenza infection) ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่สำคัญอันเนื่องมาจากกำลังทางสถิติไม่เพียงพอ (Insufficient Statistical Power) เนื่องจากมีอัตราอุบัติการณ์ของผลลัพธ์ดังกล่าวเกิดขึ้นน้อยมาก อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาพบแนวโน้มที่น่าสนใจว่า วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่อาจลดความเสี่ยงในการนอนโรงพยาบาลด้วยโรคระบบทางเดินหายใจได้ถึงร้อยละ 75 เมื่อเทียบกับการไม่ได้รับวัคซีน (Adjusted IRR = 0.25) แม้จะยังไม่มีความสำคัญทางสถิติ ($p = 0.205$) ซึ่งสอดคล้องกับทิศทางของงานวิจัยของ Bricout และคณะ^[15] ซึ่งไม่พบผลลัพธ์ของการป้องกันเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลด้วยสาเหตุอื่น ๆ (เช่น ปอดอักเสบ ระบบทางเดินหายใจ หัวใจและหลอดเลือด) ที่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากมีตัวกวนจากข้อบ่งชี้ หรือปัจจัยกวนอื่น ๆ ที่ไม่ได้วัดผล แม้ว่าจะมีการจับคู่กลุ่มตัวอย่างตามลักษณะพื้นฐานหลายประการแล้วก็ตาม

นอกจากนี้ การพบประสิทธิผลของ HD-IV เมื่อเปรียบเทียบกับ SD-IV (ลดความเสี่ยง 63%) สูงกว่าการเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีน (ลดความเสี่ยง 48%) อาจสะท้อนอคติจากการบ่งชี้ในการรักษา (confounding by

indication) เนื่องจากกลุ่มที่เคยได้รับ SD-IV ในอดีต มักมีแนวโน้มเป็นผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงพื้นฐานสูงกว่าอยู่แล้ว ส่งผลให้การประมาณค่าประสิทธิผลที่คำนวณได้ของ HD-IV อาจสูงเกินจริง ความเป็นไปได้นี้สอดคล้องกับหลักฐานจากการศึกษาแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุมของ DiazGranados และคณะ^[10] หรือการศึกษาเชิงสังเกตขนาดใหญ่ที่ใช้วิธีการทางสถิติขั้นสูงของ Izurieta และคณะ^[16] และ Young-Xu และคณะ^[14] ซึ่งควบคุมอคตินี้ได้ดีกว่า ต่างรายงานค่าประสิทธิผลของ HD-IV ในระดับที่ต่ำกว่า ส่วนผลลัพธ์ต่อการป่วยที่รุนแรงระดับผู้ป่วยใน แม้ HD-IV จะแสดงแนวโน้มที่ดี แต่ยังไม่สามารถยืนยันได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเนื่องจากข้อจำกัดด้านขนาดตัวอย่างของการศึกษา

งานวิจัยนี้มีการออกแบบการวิจัยแบบควบคุมตนเอง (Self-Controlled Design) โดยใช้รูปแบบที่บุคคลเดียวกันเป็นทั้งกลุ่มศึกษา (ช่วงที่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ และกลุ่มควบคุมของตนเอง (ช่วงที่ไม่ได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่) ซึ่งช่วยลดอิทธิพลของปัจจัยกวน (Confounding factors) ที่คงที่ในแต่ละบุคคลได้ ทำให้การเปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีนมีความแม่นยำ และน่าเชื่อถือสูง นอกจากนี้การมีกลุ่มเปรียบเทียบที่ครอบคลุม (Comprehensive Comparison Groups) โดยมีกลุ่มเปรียบเทียบทั้งการไม่ได้รับวัคซีน และการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่มาตรฐานที่เป็นมาตรฐานการดูแลเดิม (Standard of Care) และมีการวิเคราะห์ผลลัพธ์ที่หลากหลาย (Multiple Outcome Measures) โดยมีการประเมินผลลัพธ์หลายระดับตั้งแต่ผู้ป่วยนอกจนถึงผลลัพธ์รุนแรงที่ต้องนอนโรงพยาบาล ซึ่งช่วยให้เห็นภาพรวมของประสิทธิผลและประโยชน์จากวัคซีนได้อย่างรอบด้าน

อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้เป็นงานวิจัยเชิงสังเกต รูปแบบ Unidirectional Crossover ซึ่ง

เก็บข้อมูลต่างฤดูกาลกัน แม้ว่าจะมีการออกแบบวิจัยแบบควบคุมตนเอง แต่ยังมีความเสี่ยงจากอิทธิพลของปัจจัยกวนที่เปลี่ยนแปลงตามเวลา (Time-Varying Confounders) เช่น ความรุนแรงของฤดูกาลระบาดไข้หวัดใหญ่ในแต่ละปี (Season-to-season variation) ซึ่งอาจแตกต่างกันระหว่างช่วงที่ได้รับวัคซีนแต่ละชนิด จึงอาจส่งผลต่อการประมาณค่าประสิทธิผลได้ หากปีที่ศึกษา HD-IV มีความรุนแรงของการระบาดน้อยกว่าปีก่อนหน้า อาจส่งผลให้ค่าประสิทธิผลสูงกว่าความเป็นจริง หรือการเปลี่ยนแปลงมาตรการทางสาธารณสุข (เช่น การสวมหน้ากาก) ซึ่งอาจส่งผลต่ออัตราการป่วยได้ ทั้งนี้ งานวิจัยนี้ไม่ได้เก็บข้อมูลสายพันธุ์ของวัคซีนขนาดมาตรฐาน (SD-IV) ว่าเป็นชนิด 3 หรือ 4 สายพันธุ์อย่างชัดเจน อาจส่งผลต่อการเปรียบเทียบประสิทธิผลของวัคซีน (Relative Vaccine Effectiveness) หากกลุ่มควบคุมได้รับวัคซีนชนิด 3 สายพันธุ์ ประสิทธิผลของ HD-IV แบบ 4 สายพันธุ์ ที่พบอาจสะท้อนถึงทั้งปริมาณแอนติเจนที่สูงกว่า และความครอบคลุมของสายพันธุ์ที่มากกว่า

นอกจากนี้งานวิจัยนี้มีการใช้ผลลัพธ์ที่ไม่จำเพาะเจาะจง (Non-Specific Outcomes) โดยเก็บข้อมูลการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกเนื่องจากโรกระบบทางเดินหายใจ ซึ่งเป็นผลลัพธ์ที่ไม่จำเพาะเจาะจงต่อเชื้อไข้หวัดใหญ่เพียงอย่างเดียว แต่อาจเกิดจากเชื้อไวรัสชนิดอื่นได้ ดังนั้น ประสิทธิภาพของวัคซีนที่วัดได้อาจไม่ใช่ผลจากการป้องกันโรคไข้หวัดใหญ่โดยตรงทั้งหมด นอกจากนี้การเก็บข้อมูลการได้รับวัคซีนในการศึกษานี้ มีจำกัดอยู่เพียงฐานข้อมูลของโรงพยาบาลนครพิงค์ จึงมีความเป็นไปได้ที่ผู้เข้าร่วมวิจัยบางรายที่ถูกจัดอยู่ในกลุ่มไม่ได้รับวัคซีน อาจเคยได้รับการฉีดวัคซีนจากแหล่งอื่น เช่น สถานพยาบาลเอกชน คลินิกนอกเครือข่าย หรือเข้ารับบริการในจังหวัดอื่น ซึ่งข้อมูลดังกล่าว

ไม่ถูกบันทึกในฐานข้อมูลหลักที่ใช้ในการศึกษานี้ จึงอาจส่งผลให้มีการจัดกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัยผิดพลาด (Exposure Misclassification) ได้

ข้อจำกัดที่สำคัญอีกประการหนึ่งของการศึกษานี้ คือ การที่ไม่ได้ออกแบบมาเพื่อเก็บรวบรวมและประเมิน ข้อมูลด้านอาการไม่พึงประสงค์หลังการฉีดวัคซีน (Adverse Events) ซึ่งเป็นข้อมูลที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการประเมินภาพรวมของวัคซีน ทั้งในด้านประสิทธิผลและความปลอดภัย (Risk-benefit Profile) เนื่องจากไม่มีการบันทึกข้อมูลจากเวชระเบียนอิเล็กทรอนิกส์ (Electronic Medical Record) อย่างไรก็ตามมีข้อมูลจากการศึกษาก่อนหน้าของ DiazGranados และคณะ^[10] รายงานสอดคล้องกันว่า อาการเฉพาะที่ (local reactions) เช่น อาการปวด บวม แดง บริเวณที่ฉีด จากการฉีดวัคซีนขนาดสูง (HD-IV) พบได้บ่อยกว่าวัคซีนขนาดมาตรฐาน (SD-IV) เล็กน้อย แต่อาการเหล่านี้ส่วนใหญ่มักไม่รุนแรง และหายได้เองในระยะเวลาสั้น ๆ ขณะที่อาการไม่พึงประสงค์ทั่วร่างกาย (systemic adverse events) เช่น ไข้ ปวดศีรษะ หรือเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse events) ระหว่างวัคซีนทั้งสองชนิดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุปผลและข้อเสนอแนะ

การได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง (High-Dose Influenza Vaccine) มี ประสิทธิภาพเหนือกว่าวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐาน (Standard-Dose Influenza Vaccine) และการไม่ได้รับวัคซีน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการป้องกันการเข้ารับบริการที่แผนกผู้ป่วยนอกด้วยโรกระบบทางเดินหายใจ แม้ผลการวิเคราะห์การเข้ารับบริการผู้ป่วยใน และการติดตามเชื้อไข้หวัดใหญ่ ที่ยืนยันทางห้องปฏิบัติการไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ แต่พบแนวโน้มว่าผู้ที่ได้รับวัคซีน

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ขนาดสูง เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษา ย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

ไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่ อาจมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อ และเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลลดลง ผลการศึกษานี้จึงอาจสนับสนุนการใช้วัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดใหญ่เป็นวัคซีนทางเลือกที่มีประสิทธิภาพในการลดการใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ในประชากรผู้สูงอายุ เพื่อลดภาระการเจ็บป่วยด้วยโรคระบบทางเดินหายใจ และลดการใช้บริการทางการแพทย์ในระดับผู้ป่วยนอกอย่างมีประสิทธิภาพ

ในการวางแผนงานวิจัยในการศึกษารังต่อไป ควรมีการวิจัยเชิงยืนยันผล (Confirmatory Study) ที่มีขนาดตัวอย่างใหญ่ขึ้น โดยอาจเป็นการศึกษาเชิงสังเกตแบบหลายศูนย์ (Multi-center) หรือการศึกษาในรูปแบบการทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุมในรูปแบบ Randomized Crossover Study เพื่อขจัดอคติจากความแปรปรวนของฤดูกาล (Season-to-season variation) และควบคุมมาตรฐานของชนิดวัคซีนเปรียบเทียบให้เป็นชนิด 4 สายพันธุ์ เช่นเดียวกัน เพื่อให้ได้ข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับประสิทธิผลที่แท้จริงของปริมาณแอนติเจนระดับสูงของวัคซีนในการป้องกันผลลัพธ์ที่รุนแรง เช่น การนอนโรงพยาบาล การเข้าห้องไอซียู และ

การเสียชีวิต รวมทั้งศึกษาการเกิดผลข้างเคียง อันไม่พึงประสงค์หลังจากการได้รับวัคซีน และควรกำหนดผลลัพธ์หลักเป็นการติดเชื้อไข้หวัดใหญ่ที่ยืนยันด้วยวิธีทางห้องปฏิบัติการ ซึ่งจะช่วยให้สามารถประเมินประสิทธิผลที่แท้จริงของวัคซีนได้อย่างแม่นยำยิ่งขึ้น นอกจากนี้ควรมีการเชื่อมโยงข้อมูลจากหลายฐานข้อมูล เช่น การรวมข้อมูลจากสถานพยาบาลทั้งภาครัฐ และเอกชน หรือการใช้ฐานข้อมูลการฉีดวัคซีนระดับชาติ (National Vaccine Registry) เพื่อให้ได้ข้อมูลการได้รับวัคซีนที่สมบูรณ์ และแม่นยำยิ่งขึ้น และลดโอกาสการจัดกลุ่มผิดพลาด (exposure misclassification) โดยเฉพาะในกลุ่มที่ไม่ได้รับวัคซีนนอกจากนี้ควรมีการวิเคราะห์ความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข (Cost-Effectiveness Analysis) โดยคำนวณต้นทุนของการจัดหาวัคซีนขนาดสูงเทียบกับค่าใช้จ่ายด้านการรักษาพยาบาลที่ลดลง เพื่อใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนการตัดสินใจเชิงนโยบายสาธารณสุข และหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง ควรพิจารณาการส่งเสริมการเข้าถึงวัคซีนไข้หวัดใหญ่ High-Dose สำหรับประชากรผู้สูงอายุ (≥ 65 ปี) เพื่อลดภาระโรคในระดับประชากร

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Influenza (seasonal) [Internet]. Switzerland: World Health Organization; c2025 [updated 2025 Feb 28]. Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
2. McElhaney JE, Verschoor CP, Andrew MK, Haynes L, Kuchel GA, Pawelec G. The immune response to influenza in older humans: beyond immune senescence. *Immun Ageing*. 2020;17:10. doi: 10.1186/s12979-020-00181-1.
3. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018;391(10127):1285-300. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33293-2.

4. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med.* 2008;121(4):258-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2007.10.040.
5. U.S. Centers for disease control and prevention. Signs and Symptoms of Flu [Internet]. U.S.: Centers for disease control and prevention; c2024 [updated 2024 Aug 26]. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/signs-symptoms/index.html>.
6. McDonald SA, Teirlinck AC, Hooiveld M, van Asten L, Meijer A, de Lange M, et al. Inference of age-dependent case-fatality ratios for seasonal influenza virus subtypes A(H3N2) and A(H1N1)pdm09 and B lineages using data from the Netherlands. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(6):e13146. doi: 10.1111/irv.13146.
7. Department of Disease Control, Ministry of Public Health, Division of Epidemiology. Weekly Influenza Surveillance Report, Thailand, 2024: Week 51 (22–28 December 2024) [Internet]. Nonthaburi: Ministry of Public Health; c2024 [updated 2025 Jan 6]. Available from: https://ddc.moph.go.th/uploads/ckeditor2/files/DOE_flu_51.2567.pdf [In Thai]
8. Yasopa O, Apakupakul J, Mahasing C. Changes in the Seasonality of Influenza in Thailand. *Weekly Epidemiological Surveillance Report.* 2025;56(3):e5076. [In Thai]
9. Robertson CA, DiazGranados CA, Decker MD, Chit A, Mercer M, Greenberg DP. Fluzone® High-Dose Influenza Vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2016;15(12):1495-505. doi: 10.1080/14760584.2016.1254044.
10. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2014;371(7):635-45. doi: 10.1056/NEJMoa1315727.
11. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, Lu Y, Maurer A, Foppa IM, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(3):293-300. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71087-4.
12. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2021;39(Suppl 1):A24-35. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.09.004.
13. StataCorp. Stata Statistical Software: Release 16 [computer program]. College Station, TX: StataCorp LLC; 2019.

ประสิทธิผลของวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดสูง เปรียบเทียบกับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ขนาดมาตรฐานในผู้สูงอายุ ในช่วง 1 ปีหลังจากได้รับวัคซีน ในโรงพยาบาลนครพิงค์ ระหว่างปี พ.ศ. 2566-2568: การศึกษาย้อนหลังแบบไขว้กลุ่ม

14. Young-Xu Y, Van Aalst R, Mahmud SM, Rothman KJ, Snider JT, Westreich D, et al. Relative Vaccine Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among Veterans Health Administration Patients. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1718-27. doi: 10.1093/infdis/jiy088.
15. Bricout H, Levant MC, Assi N, Crépey P, Descamps A, Mari K, et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-2022 influenza season. *Clin Microbiol Infect*. 2024;30(12):1592-8. doi: 10.1016/j.cmi.2024.08.012.
16. Izurieta HS, Lu M, Kelman J, Lu Y, Lindaas A, Loc J, et al. Comparative Effectiveness of Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Ages 65 Years and Older During the 2019-2020 Season. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4251-9. doi: 10.1093/cid/ciaa1727.
17. Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, Wei Y, Xu W, Lu M, et al. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥ 65 Years. *J Infect Dis*. 2019;220(9):1511-20. doi: 10.1093/infdis/jiz360.