



ลิเทียมเปรียบเทียบกับลิเทียมร่วมกับ carbamazepine ในการรักษา bipolar disorder: การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล

พ.ท.ธวัชชัย ลีฬหานาจ พ.บ.*

สุวรรณภา เรืองกาญจนเศรษฐ์ พ.บ., ว.ท.ม.**

รณชัย คงสกันธ์ พ.บ., น.บ., ว.ท.ม.***

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อแนะนำแบบจำลองในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา โดยเปรียบเทียบระหว่าง ลิเทียมและลิเทียมร่วมกับ carbamazepine และทำการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder

วิธีการศึกษา ศึกษาจากข้อมูลการทำวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ซึ่งเกี่ยวข้องกับองค์ประกอบที่สำคัญในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ร่วมกับข้อมูลจากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้าและข้อมูลจากตำรามาตรฐานทางจิตเวช decision tree ได้ถูกสร้างขึ้นเพื่อเปรียบเทียบต้นทุนที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder เป็นระยะเวลา 1 ปี ผลลัพธ์วัดเป็น health unit แล้วทำการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล การวิเคราะห์ความไวเท่า โดยการเปลี่ยนแปลงอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของการรักษาทั้งสองวิธี

ผลการศึกษา การรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ให้หายกลับเป็นปกติด้วยลิเทียมเพียงอย่างเดียวมีต้นทุนสูงกว่า ขณะที่การให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine มีต้นทุนถูกลงร้อยละ 13 การวิเคราะห์ความไวเท่าพบว่า การให้ลิเทียม ร่วมกับ carbamazepine มีข้อได้เปรียบกว่าการให้ลิเทียมอย่างเดียวเมื่อให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษามากกว่าร้อยละ 50 และการให้ลิเทียมอย่างเดียวมีต้นทุน-ประสิทธิผลเท่ากับการให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine เมื่ออัตราการตอบสนอง ต่อการรักษาเท่ากับร้อยละ 45

สรุป ผลวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์แสดงให้เห็นว่าการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine มีต้นทุน-ประสิทธิผลที่สูงกว่าการให้ลิเทียมเพียงอย่างเดียวในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2545; 47(2):97-110.

คำสำคัญ ต้นทุน-ประสิทธิผล ลิเทียม bipolar disorder, carbamazepine

*กองจิตเวชและประสาทวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ถนนราชวิถี กรุงเทพฯ 10400

**ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

***ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ 10400

Bipolar disorder เป็นโรคทางจิตเวชโรคหนึ่ง ที่ก่อให้เกิดปัญหาสาธารณสุข ประมาณการใน ประชากรทั่วไปพบที่มีความชุกระหว่างร้อยละ 1 ถึง 1.6^{1,2} มีอัตราการกำเริบและอัตราการกลับเป็นซ้ำสูง³ และเมื่อระยะเวลาผ่านไปอาการมักเลวลงเรื่อย ๆ⁴ ดังนั้นการเจ็บป่วยด้วยโรค bipolar disorder จึงไม่ได้จำกัดอยู่เพียงระยะเฉียบพลันเท่านั้น แต่อาจคง อยู่และนำไปสู่การบกพร่องทางจิตสังคมและการ ประกอบอาชีพอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน⁵ การเสียชีวิตของผู้ป่วย affective disorder จำนวน 17,959 ราย เกิดขึ้นในปี 1985⁶ นอกจากนี้ยังพบว่า ผู้ป่วยอย่างน้อยร้อยละ 25 เคยพยายามฆ่าตัวตาย⁷ และในผู้ป่วย mixed mania เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 50⁸

ลิเทียม (lithium) เป็นยามาตรฐานในการรักษา bipolar disorder แต่จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย จำนวนมากที่ลิเทียมไม่สามารถป้องกันโรคได้ มี ปัจจัยทางคลินิกที่สำคัญหลายประการที่สัมพันธ์กับ การตอบสนองของลิเทียม จากงานวิจัย⁹⁻¹² ชี้ให้เห็น ว่าการใช้ลิเทียมป้องกันโรคให้ผลไม่ดีเท่าที่คาดคิด ไว้ และในความเป็นจริงมีงานวิจัยที่รายงานความ ล้มเหลวของการใช้ลิเทียมในการป้องกันโรค ซึ่ง ประสิทธิภาพอยู่ระหว่างร้อยละ 26.1 ถึง 70.5⁹⁻¹⁶

การใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine ในการ รักษา bipolar disorder เป็นสิ่งที่พบได้บ่อย จาก consensus guideline สำหรับ bipolar disorder¹⁷ รายงานว่าเกือบครึ่งหนึ่งของผู้เชี่ยวชาญพิจารณา การใช้ carbamazepine ร่วมกับลิเทียมเป็นการรักษา อันดับแรก (first-line treatment) สำหรับผู้ป่วย mania ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมเพียง อย่างเดียว จากข้อมูลการวิจัยชี้ให้เห็นว่าการใช้ ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine นั้นปลอดภัยและมี ประสิทธิภาพ^{17,18} ในการวิจัยแบบ randomized controlled¹⁸ ทำการศึกษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่ รับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่มีอุบัติการณ์ของ rapid cycling สูงพบว่า ในระยะเวลา 1 ปีอัตราการ

ตอบสนองต่อการรักษาด้วยลิเทียมน้อยกว่าร้อยละ 25 แม้ว่าจะมีการใช้ antidepressants และ antipsy- chotics ร่วมด้วยก็ตาม แต่อัตราการตอบสนอง เพิ่มขึ้นเป็นร้อยละ 50 เมื่อใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine

ผู้ป่วยและครอบครัวมีต้นทุนการเจ็บป่วยที่สูง ในแง่ของความเจ็บปวด ความทุกข์ทรมาน การเงิน และสังคม bipolar disorder ทำให้ค่าใช้จ่ายของการ ใช้ทรัพยากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาและ การฟื้นฟูของประเทศชาติเพิ่มขึ้น การเจ็บป่วยและ การเสียชีวิตก่อนวัยอันควรทำให้ประเทศชาติสูญเสีย หรือมีความสามารถในการผลิตลดลง ในปีค.ศ.1990 สหรัฐอเมริกาได้จัดสรรงบประมาณสำหรับ bipolar disorder ถึง 3 หมื่นล้านดอลลาร์ ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 21 ของค่าใช้จ่ายของการดูแลรักษาการเจ็บป่วยทาง จิต⁶

แม้ว่ามีความแตกต่างกันระหว่างการรักษาด้วย ลิเทียมเพียงอย่างเดียวและการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine ใน time courses of onsets¹⁹ ประสิทธิภาพและอาการข้างเคียงของยาในการรักษา ผู้ป่วยซึ่งมีผลกระทบต่อ health-economics แต่ยังมี งานวิจัยเกี่ยวกับ pharmacoeconomics จำนวนน้อย ที่ประเมินผลกระทบต่อสังคมจากความแตกต่างของ การรักษาทั้ง 2 แบบ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอแบบ จำลองในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยาใน มุมมองของผู้ให้บริการทางการแพทย์ในการรักษา ผู้ป่วย bipolar disorder เปรียบเทียบระหว่างลิเทียม และลิเทียมร่วมกับ carbamazepine โดยทำการ วิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของยา และทำการ วิเคราะห์ความไวต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการตอบ สอนต่อการรักษาของการรักษาทั้ง 2 แบบ

วิธีการศึกษา

ทำการค้นหาข้อมูลผ่านคอมพิวเตอร์ (MEDLINE) เพื่อให้ได้ข้อมูลของตัวแปรต่างๆ ที่มีความสำคัญต่อความสมบูรณ์ของแบบจำลองในการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล ข้อมูลต้นทุนของการรักษาได้จากโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ข้อมูลของตัวแปรอื่นๆ ที่เหลือได้จากตำรามาตรฐานทางจิตเวช²⁰ และการประมาณจากบทความที่ได้ทำการทบทวน

การรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ในการศึกษานี้มี 2 แบบ ได้แก่ การให้ลิเทียมเพียงอย่างเดียว และการให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine เป็นระยะเวลา 1 ปี ผลการรักษาถูกประเมินโดยใช้ Clinical Global Impression scale (CGI) ซึ่งแบ่งเป็น 5 ระดับ คือ อาการดีขึ้นชัดเจน อาการดีขึ้นปานกลาง อาการดีขึ้นเล็กน้อย อาการไม่เปลี่ยนแปลง และอาการเลวลง การตอบสนองต่อการรักษาที่ดีให้นิยามว่าหมายถึงอาการดีขึ้นชัดเจนและอาการดีขึ้นปานกลาง อาการข้างเคียงของยาจะพิจารณาเฉพาะ carbamazepine ซึ่งเป็นยาที่ใช้ร่วมกับลิเทียม องค์ประกอบสำคัญสุดท้ายคือ ภาวะแทรกซ้อนของโรคที่เกิดขึ้นระหว่างการรักษา ซึ่งในการศึกษานี้หมายถึงการฆ่าตัวตาย

Clinical Decision Analytic Model

Clinical decision analytic model ได้ถูกสร้างขึ้นเพื่อกำหนดลักษณะ clinical outcomes สำหรับผู้ป่วย bipolar disorder แบบจำลองนี้เริ่มต้นจากการรับผู้ป่วยไว้รักษาเป็นผู้ป่วยในสำหรับระยะ acute mania ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นทางคลินิกที่พบได้บ่อยสำหรับการวินิจฉัย bipolar disorder และเป็นจุดเริ่มต้นของการให้การรักษาด้วย mood stabilizer(s) เหตุการณ์ทางคลินิกที่สำคัญ 3 ประการประกอบด้วย

1. อัตราการตอบสนองต่อการรักษา (response rate)

2. อุบัติการณ์ของอาการข้างเคียง (incidence of side effects)

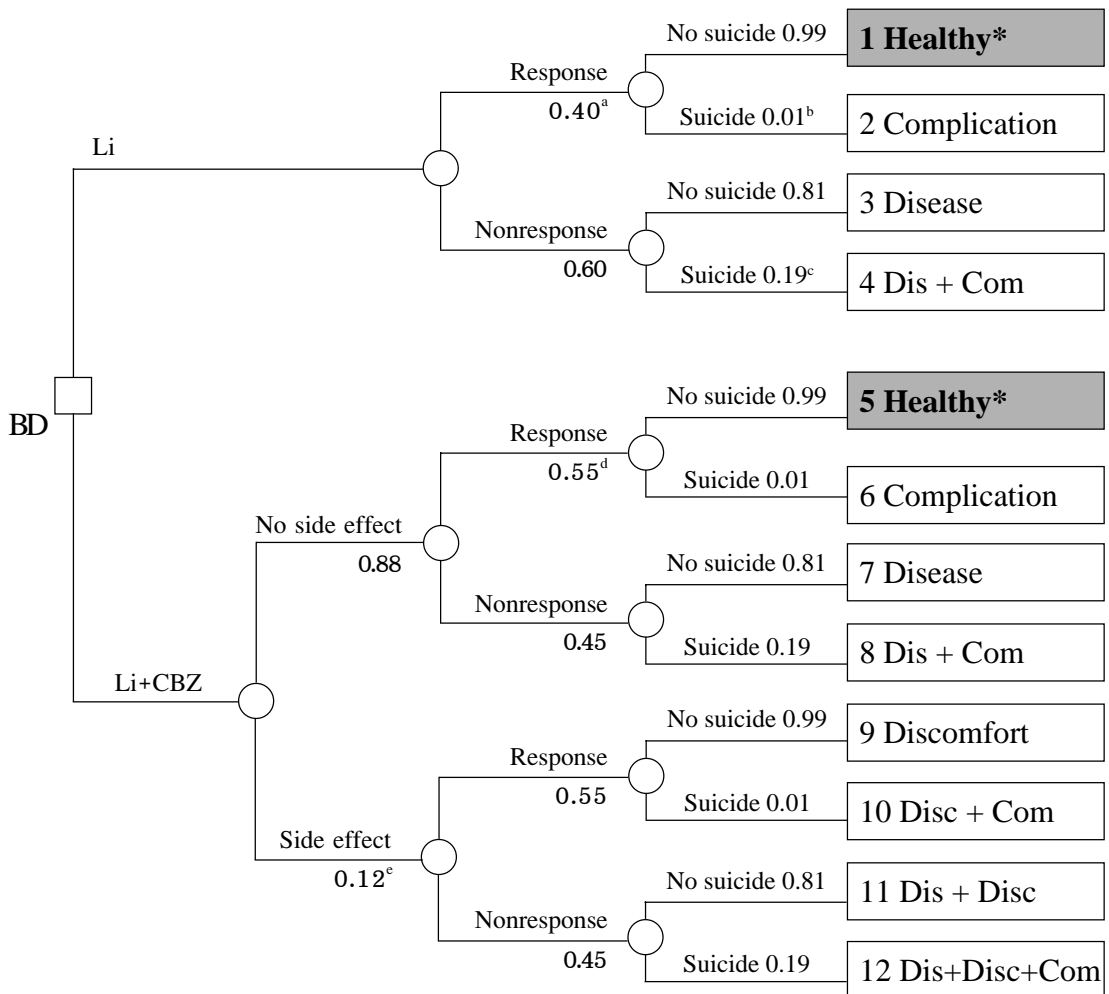
3. อุบัติการณ์ของภาวะแทรกซ้อน (incidence of complication)

Base case values ของอัตราการตอบสนองต่อการรักษาของแต่ละ bipolar subtype จะถูก weighted โดยความชุกของแต่ละ subtype อาการข้างเคียงของยาในการศึกษานี้ให้การนิยามว่าหมายถึงอาการข้างเคียงที่ทำให้ผู้ป่วยรู้สึกไม่สบายและนำไปสู่การมี drug compliance ไม่ดีและเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายถึงขั้นเสียชีวิต ซึ่งอาการข้างเคียงของ carbamazepine ได้แก่ ผื่น (rashes) และ blood dyscrasias

Decision tree ได้ถูกสร้างขึ้นโดยแบ่งเป็น 2 แขนตามการรักษา 2 แบบ เหตุการณ์ทางคลินิกที่สำคัญ 3 ประการ และ outcomes ได้แสดงไว้ดังภาพที่ 1 แต่ละเหตุการณ์ถูกกำหนดค่าความน่าจะเป็น (probability) และตามด้วยการคำนวณ path probabilities จากนั้นทำการคูณค่าความน่าจะเป็นด้วยต้นทุนของแต่ละ branch เพื่อให้ได้ค่า weighted cost สำหรับ outcomes ถูกวัดเป็น health effect (unit) ซึ่ง economic analysis ของ health unit นี้เรียกว่า cost-effectiveness analysis (CEA) โดย outcome ที่เป็นเป้าหมายของการศึกษานี้คือ การที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา (clinical response) โดยปราศจากอาการข้างเคียงของยา (side effects) และภาวะแทรกซ้อน (complication) การวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) ของการรักษาแต่ละแบบทำเพื่อประเมินว่า อัตราการตอบสนองและราคาของยาทั้ง 2 ชนิด (lithium และ carbamazepine) มีผลต่อบทสรุปอย่างไร

ต้นทุน (costs)

ต้นทุนสำหรับการรักษาแต่ละแบบในมุมมองของผู้ให้บริการสุขภาพ (healthcare providers)



ภาพที่ 1 Decision tree และ probabilities ของแต่ละเหตุการณ์เปรียบเทียบการรักษาทั้ง 2 วิธี

BD = Bipolar disorder, Dis = Disease, Com = Complication, Disc = Discomfort

* outcome ที่เป็นเป้าหมายของการศึกษา

^a ประเมินจาก Post RM²²

^{b,c} ประเมินจาก Roy A²³

^d ข้อมูลจาก Denicoff et al¹⁸

^e ข้อมูลจาก Zarate et al²⁴

คำนวณตามปีงบประมาณ 2544 และแสดงค่าเป็นบาท (ไทย) รายละเอียดของต้นทุนแสดงไว้ในภาคผนวก direct medical cost ประกอบด้วยต้นทุนค่ายา ค่าเตียง ค่าแรง (ค่าบริการทางการแพทย์) ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ ค่าตรวจทางจิตวิทยา และค่ารักษาพยาบาลกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาและกรณีเกิดภาวะแทรกซ้อน direct non-medical cost ได้แก่ ค่าเดินทางมาพบแพทย์แต่ละครั้งเป็นระยะเวลา 1 ปี (12 ครั้ง)

Indirect cost หรือ productivity cost ได้แก่ ต้นทุนที่เกิดจากการสูญเสียโอกาสในการทำงานหรือการใช้เวลาว่างให้เกิดประโยชน์ จากที่ประชุมร่วมกันของ U.S. Public Health Service เกี่ยวกับ cost-effectiveness analysis²¹ ได้ข้อตกลงร่วมกันว่า comprehensive measurement ของ effectiveness ซึ่งใช้มาตรวัดเป็น quality-adjusted life years (QALYs) ได้รวมความสามารถในการผลิต (ability to be productive) เอาไว้ด้วยแล้ว ซึ่ง indirect cost จะถูกประเมินโดยการวิเคราะห์ที่เรียกว่า cost-utility analysis (CUA) สำหรับ intangible cost ประกอบด้วย despair และ distress ของผู้ป่วยหรือครอบครัว ใช้การประเมินเช่นเดียวกับ indirect cost คือ ประเมินเป็น health-related quality of life outcome อย่างไรก็ตาม การศึกษาชิ้นนี้จะนำเสนอเฉพาะการวิเคราะห์แบบ cost-effectiveness analysis (CEA) จึงใช้ต้นทุนเฉพาะ direct cost

Incremental cost-effectiveness ratio

เป็นการประมาณการต้นทุนต่อหน่วยของประสิทธิผลในการเปลี่ยนการรักษาจากวิธีหนึ่งไปสู่อีกวิธีหนึ่ง

incremental cost effectiveness = difference in cost / difference in effectiveness

difference in cost = cost of lithium plus carbamazepine - cost of lithium

difference in effectiveness = % healthy จากลิเทียม และ carbamazepine - % healthy จากลิเทียม

ผลการศึกษา

Decision tree และ probabilities

Decision tree ซึ่งถูกสร้างขึ้นสำหรับการศึกษานี้เกี่ยวกับการรักษา bipolar disorder ดังภาพที่ 1 จากนั้นทำการใส่ค่าความน่าจะเป็นของ clinical events ซึ่งได้จากการทบทวนงานวิจัย และคำนวณ path probabilities ของแต่ละ healthy outcome ดังตารางที่ 1

Cost-effectiveness analysis (CEA)

ต้นทุนในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder เป็นระยะเวลา 1 ปีตามแบบจำลองของการศึกษานี้ (ตารางที่ 1) สำหรับรายละเอียดแสดงไว้ในภาคผนวก ต้นทุนของการรักษาโดยให้ลิเทียมเพียงอย่างเดียว (การรักษาแบบที่ 1) เท่ากับ 32,632 บาท ขณะที่การรักษาโดยการให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine (การรักษาแบบที่ 2) มีต้นทุนเท่ากับ 34,500 บาท

Target outcome ของ CEA คือ อาการป่วยดีขึ้นเป็นปกติ ซึ่งให้นิยามว่าผู้ป่วยมีอาการกลับเป็นปกติโดยปราศจากอาการข้างเคียงของยาหรือเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรค (outcome 1 และ 5 ในตารางที่ 1) CEA ของ target outcome แสดงไว้ในตารางที่ 2 จากค่าของ cost-effectiveness (CE) ratio จะเห็นว่าการรักษาแบบที่ 1 มีต้นทุนที่สูงกว่า และการรักษาแบบที่ 2 สามารถประหยัดต้นทุนลงได้ร้อยละ 13 incremental CE ratio (คือ การประมาณ incremental cost ต่อ incremental unit of effectiveness ในการเปลี่ยนการรักษาจากแบบหนึ่งเป็นอีกแบบหนึ่ง) มีค่าเท่ากับ 22,452 บาท กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ เพื่อให้ได้ healthy outcome เพิ่มขึ้น 1

ตารางที่ 1 ต้นทุนและ path probability ของแต่ละ outcome, total cost ของแต่ละ regimen

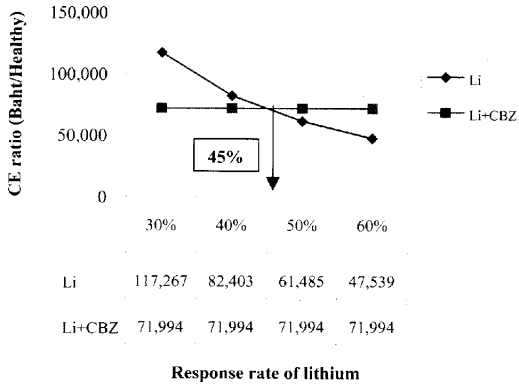
Health effects	Cost of each outcome	Path probability	Cost x Prob.
Li (regimen 1)			
Outcome 1*	19,284	0.3960	7,636.46
Outcome 2	36,044	0.0040	144.18
Outcome 3	38,234	0.4860	18,581.72
Outcome 4	54,994	0.1140	6,269.32
	Total	1	32,631.68
Li+CBZ (regimen 2)			
Outcome 5*	24,445	0.4792	11,713.07
Outcome 6	41,205	0.0048	199.43
Outcome 7	43,395	0.3208	13,919.38
Outcome 8	60,155	0.0752	4,526.06
Outcome 9	24,462	0.0653	1,598.35
Outcome 10	41,222	0.0007	27.21
Outcome 11	43,412	0.0437	1,898.84
Outcome 12	60,172	0.0103	617.36
	Total	1	34,499.70

*outcome ที่เป็นเป้าหมายของการศึกษา

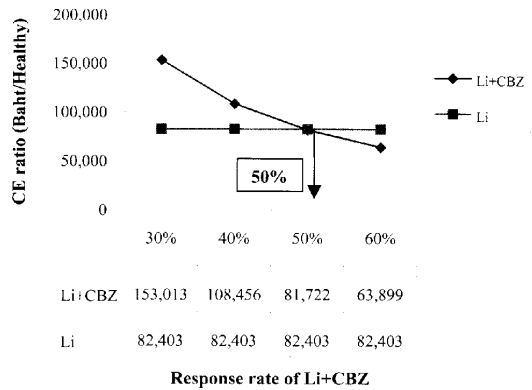
ตารางที่ 2 การวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการรักษาเพื่อให้ได้ผลที่ตอบสนองต่อการรักษา (clinical response) โดยปราศจากอาการข้างเคียงของยา (side effects) และภาวะแทรกซ้อน (complication)

	1. Li	2. Li + CBZ
1. Total cost (Baht)	32,631.68	34,499.70
2. Probability of healthy (outcome 1, 5)	0.39	0.47
3. CE ratio (for 1 healthy) (Baht) (1/2)	82,403.23	71,994.37
4. Incremental CE ratio ($\Delta 1 / \Delta 2$)	-	22,452.16
5. Cost saving (%) ($\Delta 3 / 3$)	-	12.63

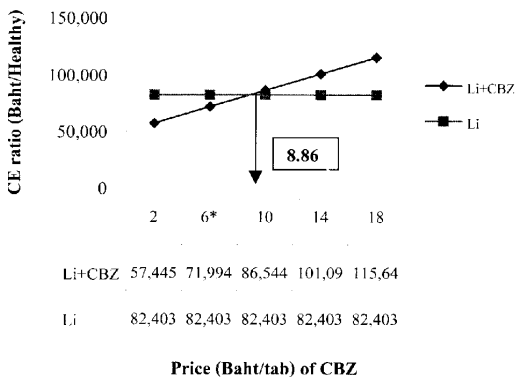
ภาพที่ 2 การวิเคราะห์ความไวของอัตราการตอบสนองของลิเทียม



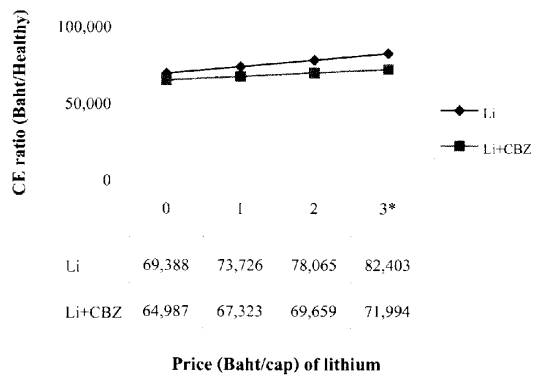
ภาพที่ 3 การวิเคราะห์ความไวของอัตราการตอบสนองของการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine



ภาพที่ 4 การวิเคราะห์ความไวของราคายา carbamazepine (บาท/เม็ด)



ภาพที่ 5 การวิเคราะห์ความไวของราคายา ลิเทียม (บาท/เม็ด)



* ราคายา carbamazepine ที่ใช้ในการศึกษานี้

* ราคายา ลิเทียม ที่ใช้ในการศึกษานี้

หน่วย การให้ลิเทียมเพียงอย่างเดียวมีต้นทุนเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับการให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine เท่ากับ 22,452 บาท

การวิเคราะห์ความไว (Sensitivity analysis)

เพื่อประเมิน validity ของการสรุปผลการวิเคราะห์สำหรับการศึกษานี้ คณะผู้ทำการศึกษาได้ทำการวิเคราะห์ความไว (sensitivity analysis) โดยการเปลี่ยนแปลงอัตราการตอบสนองต่อการรักษา และราคายาของการรักษาแต่ละแบบ จากการเปลี่ยนแปลงอัตราการตอบสนองต่อลิเทียม (การรักษาแบบที่ 1) ตั้งแต่ร้อยละ 30 ไปจนถึงร้อยละ 60 โดยกำหนดให้อัตราการตอบสนองต่อการรักษาแบบที่ 2 คงที่ พบว่า threshold analysis ของลิเทียมเมื่อเทียบกับการรักษาแบบที่ 2 เท่ากับร้อยละ 45 (ภาพที่ 2) ซึ่งหมายความว่า การรักษาด้วยลิเทียมอย่างเดียวมีต้นทุน-ประสิทธิผลต่ำกว่าการรักษาด้วยลิเทียมร่วมกับ carbamazepine และมีต้นทุน-ประสิทธิผลเท่ากับการรักษาแบบที่ 2 เมื่ออัตราการตอบสนองเท่ากับร้อยละ 45 นอกจากนี้ยังพบว่า threshold analysis ของการรักษาแบบที่ 2 เปรียบเทียบกับการรักษาแบบที่ 1 เท่ากับร้อยละ 50 (ภาพที่ 3) กล่าวอีกนัยหนึ่งคือ ต้นทุน-ประสิทธิผลของการรักษาแบบที่ 2 สูงกว่าการรักษาแบบที่ 1 トラบที่อัตราการตอบสนองของการรักษาแบบที่ 2 ยังคงสูงกว่าร้อยละ 50

เนื่องจากราคาของแต่ละโรงพยาบาลมีราคาแตกต่างกัน คณะผู้ทำการศึกษาจึงได้ทำการวิเคราะห์ความไวของราคาลิเทียมและ carbamazepine พบว่า การรักษาแบบที่ 2 สามารถประหยัดต้นทุนได้มากกว่าแบบที่ 1 トラบที่ carbamazepine มีราคาไม่เกินเม็ดละ 8 บาท 86 สตางค์ (ภาพที่ 4) ในขณะที่การรักษาด้วยลิเทียมเพียงอย่างเดียวแม้ว่าราคาของลิเทียมเท่ากับศูนย์บาทต่อเม็ดก็ยังมีต้นทุน-ประสิทธิผลที่ต่ำกว่าการรักษาด้วยลิเทียม

ร่วมกับ carbamazepine (ภาพที่ 5)

วิจารณ์

การรักษา bipolar disorder ด้วยลิเทียมเพียงอย่างเดียวและการให้ลิเทียมร่วมกับ mood stabilizer (s) ได้มีการศึกษาวิจัยเป็นจำนวนมาก ประสิทธิภาพของยาเหล่านี้ได้รับการพิสูจน์และเป็นที่ยอมรับ อย่างไรก็ตามการให้ mood stabilizer(s) 'หรือยาชนิดอื่นร่วมกับ lithium ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ทำให้ต้นทุนค่ายาเพิ่มขึ้น ต้นทุน-ประสิทธิผลเป็นเรื่องที่นักศึกษาวิจัยทั้งประเทศที่พัฒนาแล้วและประเทศที่กำลังพัฒนา โดยเฉพาะประเทศไทยซึ่งประสบปัญหาทางเศรษฐกิจอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหลายปี ซึ่งจะช่วยให้ประเทศชาติประหยัดงบประมาณและค่าใช้จ่ายลงได้ นอกจากนี้แนวทางในการรักษาโรค bipolar disorder ไม่ควรพิจารณาเพียงประสิทธิภาพของการรักษาเท่านั้น แต่ควรพิจารณาถึงต้นทุน-ประสิทธิผลของยาแต่ละชนิดหรือการรักษาแต่ละแบบ (regimen) ร่วมด้วย

แม้ว่าการให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder จะปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ แต่ก็ต้องเสียค่าใช้จ่ายเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับการรักษาด้วยลิเทียมเพียงอย่างเดียว ดังนั้นการเปรียบเทียบผลการรักษาทั้ง 2 แบบในแง่ของต้นทุนต่อหน่วยของประสิทธิผล (monetary per unit of effectiveness) จึงต้องทำการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผล

Decision-analytic model ที่นำเสนอในการศึกษานี้เป็นการวิเคราะห์ต้นทุน-ประสิทธิผลของการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ด้วยลิเทียมเพียงอย่างเดียวเปรียบเทียบกับลิเทียมร่วมกับ carbamazepine เป็นระยะเวลา 1 ปี แม้ว่าการให้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine มีต้นทุนในการรักษาสูงกว่าการให้ลิเทียมเพียงอย่างเดียว แต่กลับมีต้นทุน-ประสิทธิผลดีกว่า กล่าวคือเมื่อพิจารณาในแง่ต้นทุน-

ประสิทธิผลแล้วสามารถประหยัดต้นทุนได้ร้อยละ 13 นอกจากนี้ยังสามารถประหยัดต้นทุนได้มากกว่านี้มากในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder ที่เป็น mixed mania และ rapid cycling เนื่องจากมีอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันอย่างชัดเจนจากผลการศึกษาวิจัยหลายชิ้น²⁷⁻³⁰

การศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ประการแรก แม้ว่าข้อมูลของตัวแปรต่างๆ ใน model ที่ทำการศึกษจะได้จากแหล่งข้อมูลที่ดีที่สุดเท่าที่หาได้ แต่ข้อมูลที่ได้อาจมีข้อมูลจำนวนน้อยที่ทำการศึกษาถึงประสิทธิผลของการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine แบบ randomized double-blind control ประการที่สอง การประมาณค่าของอัตราการตอบสนองและราคาขายซึ่งเป็นตัวแปรสำคัญของ model นั้น เป็นตัวแปรที่มีความคลาดเคลื่อนได้ อย่างไรก็ตาม การวิเคราะห์ความไวของอัตราการตอบสนองและราคาขายช่วยในการทำความเข้าใจในข้อสรุปของการวิเคราะห์ที่ได้ ประการสุดท้าย ต้นทุนของการรักษาทั้งการรักษาเป็นผู้ป่วยในและการรักษาเป็นผู้ป่วยนอกมาจากข้อมูลของสถานพยาบาลเพียงแห่งเดียวคือโรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า ดังนั้นจึงไม่ทราบ generalizability ต่อสถานพยาบาลแห่งอื่น

สรุป

ผลการวิเคราะห์ทางเศรษฐศาสตร์ที่สร้างขึ้นในการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าการใช้ลิเทียมร่วมกับ carbamazepine ในการรักษาผู้ป่วย bipolar disorder มีต้นทุน-ประสิทธิผลมากกว่าการใช้ลิเทียมเพียงอย่างเดียว อย่างไรก็ตามการศึกษาเพิ่มเติมโดยทำการเปรียบเทียบโดยตรงทั้งอัตราการตอบสนอง ขนาดยา และระยะเวลาของการรักษาเป็นผู้ป่วยในเป็นสิ่งจำเป็นเพื่อความสมบูรณ์ของการวิจัย แม้ว่าต้นทุนการวิจัยมากและใช้เวลาค่อนข้างนานก็ตาม

เอกสารอ้างอิง

1. Robins LN, Regier DA, eds. Psychiatric Disorders in America: The Epidemiologic Catchment Area Study. New York: Free Press, 1991.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, et al. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Arch Gen Psychiatry 1994; 51:8-19.
3. Goodwin FK, Jamison KR. Manic-depressive illness. New York: Oxford University Press, 1990.
4. Post RM, Rubinow DR, Ballenger JC. Conditioning and sensitization in the longitudinal course of affective illness. Br J Psychiatry 1986; 149:191-201.
5. United States Department of Health, Education and Welfare. Medical Practice Project: a State-of-the-Science Report for the office of the Assistant Secretary for the US Department of Health, Education and Welfare. Baltimore: Policy Research, 1979.
6. Rice DP, Miller LS. The economic burden of affective disorders. Br J Psychiatry 1995; 166 (Suppl 27):34-42.
7. Prien RF, Potter WZ. NIMH workshop report on treatment of bipolar disorder. Psychopharmacol Bull 1990; 26:409-27.
8. Dilsaver SC, Chen Y-W, Swan AC, et al. Suicidality in patients with pure and depressive mania. Am J Psychiatry 1994; 151: 1312-5.
9. Prien RF, Himmelhoch JM, Kupfer DJ. Treatment of mixed mania. J Affect Disorder 1988; 15:9-15.

10. Watkins SE, Callender K, Thomas DR, et al. The effect of carbamazepine and lithium on remission from affective illness. *Br J Psychiatry* 1987; 150:180-2.
11. Placidi GF, Lenzi A, Lazzerini F, et al. The comparative efficacy and safety of carbamazepine versus lithium: a randomized, double-blind 3-year trial in 83 patients. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:490-4.
12. Luszczynski RM, Murphy DP, Nunn CMH. Carbamazepine vs lithium in the treatment and prophylaxis of mania. *Br J Psychiatry* 1988; 153:198-204.
13. Dunner DL, Fleiss JL, Fieve RR. Lithium carbonate prophylaxis failure. *Br J Psychiatry* 1976; 129:40-4.
14. Page C, Benaim S, Lappin F. A long-term retrospective follow-up study of patients treated with prophylactic lithium carbonate. *Br J Psychiatry* 1987; 150:175-9.
15. Kishimoto A, Omura F, Inoue K, et al. A comparative study of carbamazepine and lithium for prophylaxis of bipolar affective disorder. *Yonago Acta Medica* 1986; 29: 76-90.
16. O'Connell RA, Mayo JA, Flatow L, et al. Outcome of bipolar disorder on long-term treatment with lithium. *Br J Psychiatry* 1991; 159:123-9.
17. Frances A, Docherty JP, Kahn DA. Treatment of bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 12A):5-58.
18. Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER, et al. Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:470-8.
19. Frye MA, Altshuler LL, Szuba MP, et al. The relationship between antimanic agent for treatment of classic or dysphoric mania and length of hospital stay. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:17-21.
20. Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive textbook of psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000.
21. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996.
22. Post RM. Mood disorders: treatment of bipolar disorders. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000: 1385-430.
23. Roy A. Suicide. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000: 2031-40.
24. Zarate CA, Tohen M. Anticonvulsants: carbamazepine. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2000:2282-8.
25. Keck PE, Nabulsi AA, Taylor JL, et al. A pharmacoeconomic model of divalproex vs. lithium in the acute and prophylactic treatment of bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:213-22.
26. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-85.

27. Okuma T. Effects of carbamazepine and lithium on affective disorders. *Neuropsychobiology* 1993; 27:138-45.
28. Joyce PR. Carbamazepine in rapid cycling bipolar affective disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1988; 3:123-9.
29. Post RM, Kramlinger KG, Altshuler LL, et al. Rapid cycling bipolar disorder: treatment of rapid cycling bipolar illness. *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:37-47.
30. Dunner DL, Fieve RR. Clinical factors in lithium prophylaxis failure. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30:229-33.

ภาคผนวก: ต้นทุนของการรักษา

ตารางที่ 1 ต้นทุนของการรักษาด้วยลิเทียมเพียงอย่างเดียว

Cost component	Unit	Cost (Baht)/unit	Cost (Baht)
Direct medical cost			
Drug	1,412 mg/d ^a x 365 days	3/300 mg	5,154
Hotel cost	18 ^b days	300/day	5,400
Labor cost:			
1. Inpatient			
Psychiatrist	18 visits	50/visit	900
Group therapy	3 weeks	200/week	600
Nursing care	18 days	200/day	3,600
2. Outpatient			
Psychiatrist	11 sessions	50/session	550
Lab (CBC, UA, LFT)	1 unit	380/unit	380
Psychological test	1 admission	300/admission	300
Complication (suicide)	1 admission	16,760/admission	16,760
Nonresponse:			
1. ECT (modified)	8 times	1,200/time	9,600
2. plus 1 admission	1 admission (17 days)	9,350/admission	9,350
Direct non-medical cost			
Transportation	12 visits	200/visit	2,400
Indirect cost (lost of work day, loss of productivity) will not be analyzed in term of CEA			

^a ข้อมูลจาก Keck et al²⁵

^b ข้อมูลจาก Frye et al¹⁹

ตารางที่ 2 ต้นทุนของการรักษาด้วยลิเทียมร่วมกับ carbamazepine

Cost component	Unit	Cost (Baht)/unit	Cost (Baht)
Direct medical cost			
Drug: Li	920 mg/d ^a x 365 days	3/300 mg	3,358
CBZ	955 mg/d ^b x 365 days	6/200 mg	10,457
Hotel cost	12 days ^c	300/day	3,600
Labor cost:			
1. Inpatient			
Psychiatrist	12 visits	50/visit	600
Group therapy	2 weeks	200/week	400
Nursing care	12 days	200/day	2,400
2. Outpatient			
Psychiatrist	11 sessions	50/session	550
Lab (CBC, UA, LFT)	1 unit	380/unit	380
Psychological test	1 admission	300/admission	300
Complication (suicide)	1 admission	16,760/admission	16,760
Nonresponse:			
1. ECT (modified)	8 times	1,200/time	9,600
2. plus 1 admission	1 admission (17 days)	9,350/admission	9,350
Side effects*			
1. Skin rash	Prednisolone 40 mg/d x14 d	1/5 mg	112
2. Stevens-Johnson syndrome (SJS)	1 admission	13,626	13,626
3. Blood dyscrasias (BD)	1 admission	143,690	134,690
*These side effects are calculated in one number by using the incidence rate of each side effects (skin rash 12% ^d + SJS 14/100,000 ^e + BD 1/125,000 ^f).			
= 16.50 Baht/year			
Direct non-medical cost			
Transportation	12 visits	200/visit	2,400
Indirect cost (lost of work day, loss of productivity) will not be analyzed in term of CEA			

^{a,b} ข้อมูลจาก Keck et al²⁵

^c ข้อมูลจาก Frye et al¹⁹

^{d,f} ข้อมูลจาก Zarate et al²⁴

^e ข้อมูลจาก Roujeau et al²⁶



Lithium vs. Lithium plus Carbamazepine in Treatment of Bipolar Disorder: A Cost-Effectiveness Analysis

*Lt. Col. Thawatchai Leelahanj, M.D.**

*Suwanna Ruangarnchanasetr, M.D., M.Sc.***

*Rannachai Kongsakon, M.D., LL.B., M.Sc.****

Abstract

Objective To introduce a model of cost-effectiveness analysis by comparing the use of lithium alone with the use of lithium plus carbamazepine to treat bipolar disorder.

Method Data were collected from published research findings regarding major parameters of a cost-effectiveness analysis, information from Phramongkutklo Hospital, and a review of distinguished psychiatry textbooks. The decision tree was developed to compare the costs of treating patients with bipolar disorder for one year. The outcomes were measured in terms of health units, and the cost-effectiveness analysis (CEA) was conducted. Sensitivity analysis was also carried out by examining varying response rates and prices of the two drugs.

Results The cost of using lithium alone to treat patients with bipolar disorder was higher than the cost of using lithium together with carbamazepine, which was 13% lower. In addition, sensitivity analysis revealed that using lithium with carbamazepine had more advantages as the combination yielded a 50% better response rate. However, lithium alone would have cost-effectiveness equal to a combination of lithium and carbamazepine when the response rate was at 45%.

Conclusion The economic evaluation suggested that using lithium with carbamazepine to treat patients with bipolar disorder had more cost-effectiveness than using lithium alone.

J Psychiatr Assoc Thailand 2001; 47(2):97-110.

Key words: cost-effectiveness, bipolar disorder, lithium, carbamazepine

*Department of Psychiatry, Phramongkutklo College of Medicine, Bangkok 10400

**Department of Pediatric, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400

***Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok 10400