

เอกสารวิชาการ

เรื่อง การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อปรับปรุง
บัญชียาหลักแห่งชาติ: กรณียา quetiapine ในเงื่อนไข โรค
อารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) ที่ไม่
ตอบสนองต่อการรักษาอื่น”

โดย

นายธนกฤต มงคลชัยภักดิ์

สำนักยา

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

กระทรวงสาธารณสุข

คำนำ

โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) เป็นความเจ็บป่วยทางจิตที่พบได้บ่อย มีความรุนแรง ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างอารมณ์ซึมเศร้า สลับกับช่วงเวลาที่มีอารมณ์ดีผิดปกติ โรคนี้เป็นโรคที่มีอัตราการเจ็บป่วยและการตายอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าปัจจุบันโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วจะมียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้สำหรับรักษา แต่ยังมีผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยคาดการณ์ว่าหากพิจารณาเฉพาะกรณีไม่ตอบสนองต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ lithium และ valproate จะอยู่ที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วทั้งหมด หรือคิดเป็น 59,310 คน เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอาจทำให้เกิดปัญหาที่ร้ายแรงตามมา เช่น การฆ่าตัวตายสำเร็จ ในที่สุด

ดังนั้นเพื่อส่งเสริมการเข้าถึงยาอย่างเหมาะสมตามความจำเป็นและสมเหตุสมผลตามปรัชญาของบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นการส่งเสริมให้เกิดความเท่าเทียมในระบบประกันสุขภาพ จึงต้องดำเนินการศึกษานี้ขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับยาที่สามารถใช้ในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ นำไปสู่กับการปรับเพิ่มเติมเงื่อนไขของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยอีกด้วย

ธนกฤต มงคลชัยภักดิ์

พฤษภาคม 2562

บทสรุปสำหรับผู้บริหาร

โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) เป็นความเจ็บป่วยทางจิตที่พบได้บ่อย มีความรุนแรง ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างอารมณ์ซึมเศร้า สลับกับช่วงเวลาที่มีอารมณ์ดีผิดปกติ โรคนี้เป็นโรคที่มีอัตราการเจ็บป่วยและการตายอย่างมีนัยสำคัญ แม้ว่าปัจจุบันโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วจะมียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้สำหรับรักษา แต่ยังมีผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา โดยคาดการณ์ว่าหากพิจารณาเฉพาะกรณีไม่ตอบสนองต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ lithium และ valproate จะอยู่ที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วทั้งหมด หรือคิดเป็น 59,310 คน เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาอาจทำให้เกิดปัญหาที่ร้ายแรงตามมา เช่น การฆ่าตัวตายสำเร็จ ในที่สุด

ดังนั้นเพื่อส่งเสริมการเข้าถึงยาอย่างเหมาะสมตามความจำเป็นและสมเหตุสมผลตามปรัชญาของบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นการส่งเสริมให้เกิดความเท่าเทียมในระบบประกันสุขภาพ จึงต้องดำเนินการศึกษานี้ขึ้น โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับยาที่สามารถใช้ในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ นำไปสู่กับการปรับเพิ่มเงื่อนไขของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยอีกด้วย

ผลการสืบค้นข้อมูลประสิทธิผลในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น พบว่ายา quetiapine เป็นยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประสิทธิผล โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการเป็นปกติเพิ่มมากขึ้น ลดการเกิดอาการซึมเศร้า และมีผลเปลี่ยนแปลงคะแนนจากการประเมินอาการทางจิตและคะแนนจากการประเมินความสามารถโดยรวมไปในทางที่ดีขึ้น ซึ่งหมายความว่าเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ยังมียา quetiapine เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา โดยอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยจากการใช้ยานี้เป็นอาการที่พบได้ทั่วไปและไม่รุนแรงถึงแก่ชีวิต ได้แก่ ง่วงนอน ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ น้ำหนักเพิ่ม และภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน

จากการคำนวณภาระงบประมาณ คาดว่าจะเข้าถึงยาอยู่ที่ประมาณ 6,469 คน ขนาดยาวันละ 600 มก. ระยะเวลาการให้ยาประมาณ 1 ปี ภาระงบประมาณประมาณได้ 133,312,505 บาท/ปี

ผลการพิจารณาโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญ สาขาจิตเวชศาสตร์ คณะทำงานประสานผลฯ และคณะอนุกรรมการฯ มีมติที่สอดคล้องกันคือ เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไขของยา quetiapine รูปแบบ tablet ความแรง 200 mg บัญชีฯ คือ “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” ตามที่เสนอ โดยได้ประกาศไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2561 ฉบับประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 19 กันยายน 2561 เป็นต้นไป ทำให้ผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น มี

ทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยอีกด้วย

ข้อเสนอแนะระยะสั้นในทางปฏิบัติที่ได้จากการศึกษานี้ คือ คณะทำงานภายใต้คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรมีการทบทวนและปรับปรุงรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติอย่างสม่ำเสมอ โดยมุ่งเน้นในข้อบ่งใช้/เงื่อนไขที่ยังไม่มียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้ ซึ่งเป็นยาที่มีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วย เป็นการส่งเสริมให้เกิดความเท่าเทียมในระบบประกันสุขภาพ

ข้อเสนอแนะระยะยาวในเชิงนโยบายที่ได้จากการศึกษานี้คือ คือ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ต้องดำเนินการทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่อง ภายใต้การบูรณาการการทำงานร่วมกันระหว่างผู้เกี่ยวข้อง เช่น ภาคประชาชน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ผู้เชี่ยวชาญในสาขาอื่น รวมถึงกองทุนสุขภาพ 3 กองทุน และปรับปรุงกระบวนการทำงานให้มีความรวดเร็วมากขึ้น มุ่งเน้นการจัดลำดับความสำคัญในการพิจารณาไปที่รายการยาในเงื่อนไข ข้อบ่งใช้ ที่ยังไม่มียาในบัญชียาให้ใช้ เพื่อให้บัญชียาหลักแห่งชาติมีความเป็นปัจจุบัน สอดคล้องกับความก้าวหน้าทางวิทยาการ ภายใต้ปรัชญาหลักการ และเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น รวมทั้งต้องมีมาตรการต่างๆ ในการควบคุมดูแลให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้อย่างเหมาะสม ส่งเสริมให้เกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการและคุณภาพชีวิตดีขึ้น ลดภาระค่าใช้จ่ายที่จะตามมาในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

เอกสารวิชาการฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้จัดทำต้องขอขอบคุณ สำนักยา สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ศ.กิตติคุณ นพ.เกรียง ตั้งสง่า ภาณุ.อัญชลี จิตรรักนที (หัวหน้ากลุ่มนโยบายแห่งชาติด้านยา) ตลอดจนคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะทำงานประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์ ที่ได้ให้การสนับสนุนการจัดทำข้อมูล การให้ข้อมูล ตลอดจนคำแนะนำที่เป็นประโยชน์มาโดยตลอด

สารบัญ

	หน้า
คำนำ	i
บทสรุปสำหรับผู้บริหาร	ii
กิตติกรรมประกาศ	iv
สารบัญ	v
สารบัญรูป	vii
สารบัญตาราง	viii
คำอธิบายคำย่อ	ix
บทที่ 1 บทนำ	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของการศึกษา	1
1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา	1
1.3 ขอบเขตการศึกษา	2
1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	2
1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ	2
1.6 คำสำคัญ	2
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรม	3
2.1 ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	3
2.2 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ	9
2.3 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ	10
2.4 คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์	11
2.5 แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	11
2.6 โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว	12
2.7 จำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทย	13
บทที่ 3 วิธีการศึกษา	14
3.1 รูปแบบการศึกษา	14
3.2 ระยะเวลาดำเนินการศึกษา	14
3.3 ขั้นตอนการศึกษา	14

	หน้า
บทที่ 4 ผลการศึกษา	16
4.1 แนวทางการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว	16
4.2 ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา	16
4.3 ข้อมูลความคุ้มค่าของยา	17
4.4 ผลกระทบของยาต่องบประมาณ	18
4.5 ผลการพิจารณาโดยคณะทำงาน/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง	18
บทที่ 5 สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ	21
5.1 สรุปผลการศึกษา	21
5.2 ข้อเสนอแนะ	22
บรรณานุกรม	23
ภาคผนวก	25

สารบัญรูป

	หน้า
รูปที่ 1 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ	10

สารบัญตาราง

	หน้า
ตารางที่ 1 คำจำกัดความบัญชีย่อยของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ	7

คำอธิบายคำย่อ

คำย่อ

คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์ฯ

คณะกรรมการประสานผลฯ

คณะกรรมการฯ

คณะกรรมการฯ

บัญชีฯ

มก.

อย.

ICD-10

คำเต็ม

คณะกรรมการด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข

คณะกรรมการประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชียาหลักแห่งชาติ

มิลลิกรัม

สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา

International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) เป็นความเจ็บป่วยทางจิตที่พบได้บ่อย มีความรุนแรง ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างอารมณ์ซึมเศร้า สลับกับช่วงเวลาที่อารมณ์ดี ผิดปกติ โรคนี้เป็นโรคที่มีอัตราการเจ็บป่วยและการตายอย่างมีนัยสำคัญ โดยในสหรัฐอเมริกาในช่วงต้นของปี ค.ศ. 1990 มีต้นทุนของการสูญเสียผลิตภาพ (cost of lost productivity) จากโรคนี้คิดเป็นประมาณ 15.5 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ (4.85 แสนล้านบาท) ในทุกๆปี โดยประมาณ 25-50% ของผู้เป็นโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วพยายามฆ่าตัวตาย และ 11% ฆ่าตัวตายสำเร็จ⁽¹⁾

แม้ว่าปัจจุบันโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วจะมียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้สำหรับรักษา แต่ยังมีผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้วไม่ตอบสนองต่อการรักษา ข้อมูลจาก ศ.นพ.มานิช หล่อตระกูล คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี พบว่าผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อยู่ในช่วง 5-30% โดยคาดการณ์ว่าหากพิจารณาเฉพาะกรณีไม่ตอบสนองต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ lithium และ valproate จะอยู่ที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วทั้งหมด หรือคิดเป็น 59,310 คน เมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ อาจทำให้เกิดปัญหาที่ร้ายแรงตามมา เช่น การฆ่าตัวตายสำเร็จ

ดังนั้นเพื่อส่งเสริมการเข้าถึงยาอย่างเหมาะสมตามความจำเป็นและสมเหตุผลตามปรัชญาของบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นการส่งเสริมให้เกิดความเท่าเทียมในระบบประกันสุขภาพ จึงต้องดำเนินการศึกษานี้เพื่อทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับยาที่สามารถใช้ในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยอีกด้วย

1.2 วัตถุประสงค์ของการศึกษา

เพื่อศึกษาทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องกับยาที่สามารถใช้ในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการภายใต้แผนการพัฒนาระบบบัญชียาหลักแห่งชาติ (คณะอนุกรรมการฯ) นำไปสู่กับการปรับเพิ่มเติมเงื่อนไขของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น

1.3 ขอบเขตของการศึกษา

ในการศึกษาครั้งนี้จะดำเนินการศึกษาค้นคว้าและทบทวนข้อมูลเชิงประจักษ์ของยาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น โดยการสืบค้นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ บทความทบทวนวรรณกรรม จากฐานข้อมูลต่างๆ เช่น Pubmed, Cochrane Library, UptoDate, ScienceDirect, BMJ Journals, SpringerLink, Micromedex และฐานข้อมูลอื่นๆ รวมถึงสืบค้นข้อมูลจากหนังสือและตำราทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง ระยะเวลาที่ดำเนินการตั้งแต่เดือน สิงหาคม – ธันวาคม พ.ศ. 2560

1.4 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

บัญชียาหลักแห่งชาติได้รับการปรับปรุง โดยมีการปรับเปลี่ยนเงื่อนไข “ผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้เข้าถึงการรักษาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการ เป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย ช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยอีกด้วย

1.5 นิยามศัพท์เฉพาะ

บัญชียาหลักแห่งชาติ

หมายถึง รายการยาตามประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. ซึ่งเป็นรายการยาที่มีความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย ซึ่งหน่วยงานกองทุนสุขภาพของประเทศและหน่วยงานอื่นๆ สามารถใช้อ้างอิงเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยาโดยเกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ

โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder)

หมายถึง โรคที่มีความเจ็บป่วยทางจิต ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างอารมณ์ซึมเศร้า สลับกับช่วงเวลาที่มีอารมณ์ดีผิดปกติ

โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น

หมายถึง ผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ซึ่งอยู่ในช่วง 5-30% ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยคาดการณ์ว่าหากพิจารณาเฉพาะกรณีไม่ตอบสนองต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ lithium และ valproate จะอยู่ที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วทั้งหมด

1.6 คำสำคัญ

บัญชียาหลักแห่งชาติ, โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว, ไม่ตอบสนองต่อการรักษา, bipolar disorder, quetiapine

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรม

การศึกษานี้มีเอกสาร ทฤษฎี และงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง ทั้งสิ้น 7 ประเด็น ดังต่อไปนี้

1. ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
2. ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
3. คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
4. คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์
5. แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
6. โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว
7. จำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทย

2.1 ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽²⁾

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้กำหนดปรัชญา หลักการ และเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติไว้ เพื่อเป็นเป้าหมายและสร้างความเข้าใจร่วมกันของทุกภาคส่วน ดังนี้

2.1.1 ปรัชญา⁽²⁾

“บัญชียาหลักแห่งชาติ มีเป้าประสงค์เพื่อสร้างเสริมระบบการใช้อย่างสมเหตุผล¹ สอดคล้องกับหลักเศรษฐกิจพอเพียง”

คำอธิบาย

บัญชียาฉบับนี้ มุ่งสร้าง **บัญชียาแห่งชาติ** เพื่อใช้เป็นกลไกหนึ่งในการส่งเสริมระบบการใช้จ่ายของประเทศ ให้สอดคล้องกับหลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง² โดยให้มีรายการยาที่มีความจำเป็นในการป้องกัน

¹ การใช้อย่างสมเหตุผล หมายถึง การใช้จ่ายโดยมีข้อบ่งชี้ เป็นยาที่มีคุณภาพ มีประสิทธิภาพจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานที่เชื่อถือได้ ให้ประโยชน์ทางคลินิกเหนือกว่าความเสี่ยงจากการใช้อย่างชัดเจน มีราคาเหมาะสม คุ่มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ไม่เป็นการใช้อย่างซ้ำซ้อน คำนึงถึงปัญหาเชื้อดื้อยา เป็นการใช้จ่ายในกรอบบัญชียายังผลอย่างเป็นขั้นตอนตามแนวทางพิจารณาการใช้จ่าย โดยใช้จ่ายในขนาดที่พอเหมาะกับผู้ป่วยในแต่ละกรณี ด้วยวิธีการให้ยาและความถี่ในการให้ยาที่ถูกต้องตามหลักเภสัชวิทยาคลินิก ด้วยระยะเวลาที่เหมาะสม ผู้ป่วยให้การยอมรับและสามารถใช้จ่ายดังกล่าวได้อย่างถูกต้องและต่อเนื่อง กองทุนในระบบประกันสุขภาพหรือระบบสวัสดิการสามารถให้เบิกจ่ายค่านั้นได้อย่างยั่งยืนเป็นการใช้จ่ายที่ไม่เลือกปฏิบัติ เพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนสามารถใช้นั้นได้อย่างเท่าเทียมและไม่ถูกปฏิเสธยาที่สมควรได้รับ

² **หลักปรัชญาวิถีชีวิตพอเพียง** “... คำว่าพอเพียงก็เพียงพอ เพียงนี้ก็พอ ดังนั้นเอง คนเราถ้าพอในความต้องการ ก็มีความโลภน้อย เมื่อมีความโลภน้อยก็เบียดเบียนคนอื่นน้อย ถ้าทุกประเทศมีความคิด อันนี้มิใช่เศรษฐกิจ มีความคิดว่าทำอะไรต้องพอเพียง หมายความว่า พอประมาณ ไม่สุดโต่ง ไม่โลภอย่างมาก คนเราก็คงอยู่เป็นสุข พอเพียงนี้อาจจะมีมาก อาจจะมีของหรูหราก็ได้ แต่ว่าต้องไม่ไปเบียดเบียนคนอื่น ต้องให้พอประมาณ ตามอัตภาพ พูดจาก็พอเพียง ทำอะไรก็พอเพียง ปฏิบัติตนก็พอเพียง” (พระราชดำรัสเนื่องในโอกาสวันเฉลิมพระชนมพรรษา 4 ธันวาคม 2541)

เศรษฐกิจพอเพียง มี 3 คุณลักษณะ และ 2 เงื่อนไขสำคัญ คือ 1) **ความพอประมาณ** ความพอดี ไม่น้อยหรือมากเกินไป ไม่เบียดเบียนผู้อื่น 2) **ความมีเหตุผล** ทุกการตัดสินใจ ทุกการกระทำ การลงทุน ต้องเป็นไปอย่างมีเหตุผล คำนึงถึงเหตุปัจจัยที่เกี่ยวข้อง และผลที่คาดว่าจะเกิดขึ้นอย่างรอบคอบ 3) **การมีภูมิคุ้มกันที่ดีในตัว** การเตรียมตัวให้พร้อมที่จะเผชิญผลกระทบ และการเปลี่ยนแปลงที่อาจเกิดขึ้นจากทั้งภายในและภายนอก 4) **มีความรู้ มีความรอบรู้** รอบคอบ และระมัดระวังในการนำ ความรู้ วิทยาการเทคโนโลยีต่างๆมาใช้ในการวางแผนและการปฏิบัติการ 5) **มีคุณธรรม มีความตระหนัก มีความซื่อสัตย์สุจริต** อุดมดี มีความเพียร และใช้สติปัญญาในการดำเนินชีวิต

และแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย ด้วยกระบวนการคัดเลือกยาที่โปร่งใส และการมีส่วนร่วมจากทุกฝ่ายที่เกี่ยวข้อง

ยาที่ได้รับการคัดเลือกต้องเป็นยาที่มีประสิทธิภาพจริง สนับสนุนด้วยหลักฐานเชิงประจักษ์ มีประโยชน์มากกว่าความเสี่ยงจากการใช้ยาอย่างชัดเจน มีความคุ้มค่าตามหลักเศรษฐศาสตร์สาธารณสุข สอดคล้องกับสภาพเศรษฐกิจและความสามารถในการจ่ายของสังคม โดยจัดให้มีกลไกกลางกำกับสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นจำเพาะให้สามารถเข้าถึงยาได้

บัญชียาหลักแห่งชาติฉบับนี้ มีคุณสมบัติเป็นบัญชียาขี้อย่างผล (effective list) เพื่อให้ระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ ระบบประกันสังคม ระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการ พนักงานองค์กรปกครองส่วนท้องถิ่น และระบบสวัสดิการอื่นๆ สามารถอ้างอิงเป็นสิทธิประโยชน์ด้านยา (pharmaceutical benefit scheme) โดยเกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ

2.1.2 หลักการ⁽²⁾

1) บัญชียาหลักแห่งชาตินี้ จะได้รับการปรับปรุง เพิ่มเติมและแก้เป็นระยะๆอย่างต่อเนื่องทันเหตุการณ์ โดยพิจารณาจากข้อมูลหลักฐานทางวิชาการ ด้านความปลอดภัย ประสิทธิภาพ ประสิทธิภาพ และมุ่งหวังให้เกิดความเป็นธรรม ระหว่างประชาชนกลุ่มต่างๆ โดยให้เหมาะสมกับบริบทของระบบสุขภาพ สังคมและเศรษฐกิจของประเทศไทย

2) การปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ ทุกครั้ง จักดำเนินการจัดทำโดยกระบวนการที่โปร่งใส มีส่วนร่วม มีหลักฐานเชิงประจักษ์ มีเหตุผลและเป็นปัจจุบัน สามารถอธิบายชี้แจงหรือเผยแพร่ต่อผู้เกี่ยวข้องและสาธารณชนได้ ตลอดจนเปิดโอกาสให้ผู้ที่มีส่วนร่วมในสังคมแสดงความคิดเห็นในระหว่างขั้นตอนการคัดเลือกยา และตรวจสอบได้ ตามความเหมาะสม ตลอดจนเผยแพร่หลักฐานเชิงประจักษ์ในการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

3) บัญชียาฉบับนี้ สามารถนำไปใช้ให้เกิดประโยชน์ทั้งต่อประชาชน ผู้สั่งใช้ยา ระบบบริหารเวชภัณฑ์ ผู้บริหารสถานพยาบาล ระบบการเบิกจ่าย และระบบเศรษฐกิจของชาติ โดยสามารถ

3.1 ใช้เป็นแนวทางในการเลือกจ่ายยาตามขั้นตอนอย่างสมเหตุผล

3.2 ส่งเสริมการใช้ยาด้วยความพอดี โดยประโยชน์ที่ได้รับจากยาต้องมากกว่าความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น (positive benefit-to-risk ratio)

3.3 ส่งเสริมการใช้ยาให้เกิดประสิทธิภาพสูงสุดในการใช้ต้นทุน (maximization of cost-effectiveness) ควบคู่กับการเพิ่มคุณภาพการรักษา โดยเปิดโอกาสให้การเข้าถึงยาที่มีค่าใช้จ่ายสูงเมื่อมีความจำเป็นต้องใช้

4) บัญชียาหลักแห่งชาติจะเป็นเครื่องมือที่สำคัญในระบบยาของประเทศ ที่ต้องประสานให้มีการบริหารจัดการมาตรการต่างๆ ที่เกี่ยวข้องควบคู่กัน ได้แก่

4.1 มาตรการส่งเสริมการใช้ยาอย่างสมเหตุผล

4.2 **มาตรการสร้างจิตสำนึก** ของผู้ประกอบการวิชาชีพด้านสุขภาพ ประชาชน และผู้บริหารการศึกษา

4.3 **มาตรการและกลไกเชิงนโยบายระดับชาติ** เกี่ยวกับบริการสุขภาพ การใช้เทคโนโลยีและการใช้ยา รวมทั้งกลไกกลางและมาตรการในการส่งเสริมควบคู่กับการติดตามตรวจสอบกำกับดูแลตามนโยบายทุกด้าน

4.4 **มาตรการด้านการศึกษาของบุคลากรวิชาชีพทางสุขภาพ** สาขาต่างๆ เพื่อให้มีความรู้ความสามารถ ทักษะ จริยธรรม และเจตคติที่ดีในการจัดหา และบริหารการใช้ยาอย่างเหมาะสม

4.5 **มาตรการในการส่งเสริมคุณภาพของเวชปฏิบัติ** เช่น การมีเกณฑ์ปฏิบัติที่ดี เกณฑ์มาตรฐานการประกอบวิชาชีพและการประกันคุณภาพบริการ เป็นต้น

4.6 **มาตรการในการควบคุมกำกับดูแลคุณภาพยามาตรฐาน** ในโรงงานอุตสาหกรรม ในสถานพยาบาล และในร้านยา (ตลาดยา)

4.7 **มาตรการในการจัดหายา** ให้มีในประเทศ ในระบบบริการ หรือในสถานพยาบาล รวมทั้งการติดตามตรวจสอบมาตรฐานของยา และการกำหนดราคากลางของยาแต่ละชนิด

4.8 **มาตรการในการบริหารยาของสถานพยาบาล** ให้มีความเหมาะสม รวมทั้งบัญชียาของโรงพยาบาลและกลไกการกำกับดูแล

4.9 **มาตรการให้ข้อมูลยาที่เป็นกลาง** ทั้งแก่บุคลากรทางการแพทย์ เช่น การจัดทำ คู่มือการใช้ยาอย่างสมเหตุผลตามบัญชียาหลักแห่งชาติ การจัดทำมาตรฐานเอกสารกำกับยาสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ และการให้ข้อมูลยาแก่ประชาชน เช่น เอกสารกำกับยาสำหรับประชาชน

4.10 **มาตรการในการกำหนดชุดสิทธิประโยชน์ด้านยาในระบบประกันสุขภาพแห่งชาติ** ระบบประกันสังคม ระบบสวัสดิการรักษายาบาลข้าราชการและระบบสวัสดิการอื่นๆ เพื่อให้ผู้ป่วยทุกคนได้รับความเสมอภาคและความปลอดภัยจากการใช้ยาในทุกระบบประกันสุขภาพ

2.1.3 เกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽²⁾

ข้อ 1 ระบบการคัดเลือกยาต้องเป็นไปตามความจำเป็นในการป้องกันและแก้ไขปัญหาด้านสุขภาพของประเทศไทยเป็นหลัก และต้องคำนึงถึงข้อมูลผลกระทบเชิงเศรษฐศาสตร์ด้านค่าใช้จ่ายที่มีต่อฐานะเศรษฐกิจของประเทศ ความสามารถในการจ่ายทั้งของระบบประกันสุขภาพต่างๆ สังคม และประชาชน

ข้อ 2 เพื่อให้การตัดสินใจมีข้อมูลและเหตุผลชัดเจนทุกขั้นตอน สามารถอธิบายต่อสาธารณชนได้ ระบบการคัดเลือกยาต้องอาศัยข้อมูลเชิงประจักษ์ (evidence-based literature) ที่ครบถ้วนและละเอียดพอ หรืออาศัยระบบการให้คะแนนที่มีประสิทธิภาพ (เช่น ISaF score) เป็นหลัก ร่วมกับความเห็นของผู้เชี่ยวชาญทางการแพทย์/เภสัชศาสตร์/เศรษฐศาสตร์สาธารณสุข ความเห็นเชิงนโยบายของผู้บริหารของหน่วยงานที่เกี่ยวข้อง รวมทั้งหลักฐานและความเห็นที่ได้รับจากผู้ที่มีส่วนร่วมในสังคม

ข้อ 3 การคัดเลือกยาและแสดงรายการยา ให้ใช้ชื่อสามัญของยา รูปแบบยา ความแรง ขนาดบรรจุ ยกเว้นในกรณีที่ไม่ระบุจึงใช้ความแรงและขนาดบรรจุอื่นได้ ทั้งนี้ ให้ระบุเงื่อนไขการสั่งใช้ยาหรือจัดหายา ตามความเหมาะสม รวมทั้ง ข้อมูลที่จำเป็น เช่น คำเตือน สำหรับข้อมูลอื่น เช่น คำแนะนำ ข้อสังเกต ข้อควรระวัง คำอธิบาย ให้ระบุไว้เป็นหมายเหตุ

ในกรณียาชีววัตถุที่มีข้อมูลชัดเจนว่า ตำรับยาชีววัตถุที่ต่างกัันนั้นอาจมีผลต่อการรักษาให้พิจารณา ดังต่อไปนี้

- ก) ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ทบทวนการขึ้นทะเบียนตำรับยาชีววัตถุ
- ข) ในกรณีที่ไม่สามารถดำเนินการได้ตามข้อ ก หรืออยู่ระหว่างดำเนินการ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้แสดงรายการโดยใช้ชื่อการค้าได้
- ค) ขอความร่วมมือสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการติดตามข้อมูลในการใช้ยาเป็นพิเศษ

ข้อ 4 ในกรณีที่คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาแล้วเห็นว่ายานั้นมีความสำคัญแต่อาจมีผลกระทบต่อความสามารถ และภาวะในการจ่ายทั้งของระบบประกันสุขภาพต่างๆ สังคมและผู้ป่วย จะต้องจัดให้มีระบบการประเมินความคุ้มค่า และผลกระทบทางการเงิน³ ที่คณะอนุกรรมการฯ ได้ให้ความเห็นชอบไว้แล้ว โดยมอบหมายให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขศาสตร์เป็นผู้ดำเนินการ และเสนอผลการพิจารณาต่อคณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ (คณะทำงานประสานผลฯ) และคณะอนุกรรมการฯ ตามลำดับ เพื่อประกอบการตัดสินใจคัดเลือกยา

ข้อ 5 ในการคัดเลือกยา ต้องคำนึงถึงข้อมูลเกี่ยวกับคุณภาพยา เช่น รูปแบบยา การเก็บรักษา ความคงตัวของยา ขนาดบรรจุ วันหมดอายุ เป็นต้น ตลอดจน ข้อมูลอื่นเกี่ยวกับยา เช่น ประสิทธิภาพในการบริหารยา และการยอมรับในการใช้ยาของผู้ป่วย (compliance) เป็นต้น

ข้อ 6 ในกรณีที่ยามีคุณสมบัติครบตามเกณฑ์การพิจารณา แต่ไม่มีการขึ้นทะเบียนตำรับยา หรือไม่มีจำหน่ายในประเทศ ให้กำหนดรายการยาดังกล่าวเป็นยากำพร้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁴ เพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดนโยบายและมาตรการในการแก้ปัญหาการเข้าถึงยาดังกล่าวต่อไป

ข้อ 7 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมีใช้ยาที่อยู่ระหว่างการติดตามความปลอดภัย (Safety Monitoring Program: SMP) เว้นแต่

³ คู่มือการประเมินเทคโนโลยีด้านสุขภาพสำหรับประเทศไทย ISBN 978-974-04-1379-0 และ 978-616-11-1963-8

⁴ ยากำพร้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ หมายถึง มีความจำเป็นและมีความขาดแคลน

1. เป็นยาจำเป็น หมายถึง อย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

1.1 ยังไม่มีวิธีการอื่นในการป้องกันหรือแก้ไขปัญหาสุขภาพ หรือ

1.2 ยานี้มีความเหมาะสม หรือมีประโยชน์ ในการป้องกันหรือแก้ไขปัญหาสุขภาพมากกว่าวิธีการอื่น

2. มีปัญหาขาดแคลน หมายถึง มีสถานการณ์อย่างใดอย่างหนึ่งต่อไปนี้

2.1 ไม่มียาในประเทศไทย หรือ

2.2 มียาในประเทศไทยแต่ไม่มียาให้ใช้อย่างทันที่อยู่ที่อยู่เป็นประจำ หรือ

2.3 มียาในประเทศไทยแต่ไม่มียาให้ใช้อย่างต่อเนื่องเป็นประจำ

- ก) เป็นยาในบัญชี จ(1) ที่โครงการมีระบบกำกับดูแลที่เข้มงวดกว่าระบบ SMP หรือ
- ข) เป็นยาที่สามารถช่วยลดการผูกขาด หรือทำให้ราคายาลดลงอย่างชัดเจน หรือ
- ค) เป็นยาที่มีประสิทธิภาพการรักษาคือดีกว่าเดิมอย่างชัดเจน หรือ
- ง) เป็นยาที่ไม่มีวิธีการรักษาอื่น

ข้อ 8 ยาในบัญชียาหลักแห่งชาติต้องมีข้อบ่งใช้ยาที่นอกเหนือจากที่ระบุไว้ในเอกสารกำกับยา (off-label indication) เว้นแต่

- ก) มีหลักฐานสนับสนุนประโยชน์ของยาในข้อบ่งใช้ดังกล่าวอย่างชัดเจน และ
- ข) เป็นข้อบ่งใช้ที่เป็นที่ยอมรับในระดับสากลแต่ไม่ได้ยื่นจดทะเบียนในประเทศไทยซึ่งคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ความเห็นชอบ

ข้อ 9 การคัดเลือกยา ควรเป็นยาเดี่ยว หากจำเป็นต้องเป็นยาผสมจะต้องมีข้อมูลที่เชื่อถือได้ที่แสดงว่ายาผสมมีข้อดีกว่ายาเดี่ยวในด้านความปลอดภัย ประโยชน์และค่าใช้จ่าย นอกจากนี้ยาผสมจะต้องมีข้อดีกว่ายาเดี่ยว ในประเด็นของ compliance และ/หรือ การชะลอหรือป้องกันการดื้อยาของเชื้อก่อโรค

ข้อ 10 ในกรณีที่ยาขึ้นทะเบียนในข้อบ่งใช้หลายข้อ แต่คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาแล้วเห็นว่ามี ความเหมาะสมที่จะอยู่ในบัญชียาหลักเพียงบางข้อบ่งใช้ ให้ระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการสั่งใช้ยาให้ชัดเจน ื่อต่อการใช้ยาเป็นขั้นตอน ตามระบบบัญชีย่อย ซึ่งแบ่งเป็นบัญชีย่อย ก ข ค ง จ(1) และ จ(2)

2.1.4 คำจำกัดความบัญชีย่อย ⁽²⁾

บัญชียาหลักแห่งชาติแบ่งประเภทบัญชียาเป็นบัญชีย่อย ก ข ค ง จ(1) และ จ(2) โดยมี รายละเอียดคำจำกัดความดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 คำจำกัดความบัญชีย่อยของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

บัญชี	คำจำกัดความ
ก	รายการยามาตรฐานที่ใช้ในการป้องกันและแก้ไขปัญหาสุขภาพที่พบบ่อย มีหลักฐานชัดเจนที่สนับสนุนการใช้ มีประสพการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างพอเพียง และเป็นยาที่ควรได้รับการเลือกใช้เป็นอันดับแรกตามข้อบ่งใช้ของยานั้น
ข	รายการยาที่ใช้สำหรับข้อบ่งใช้หรือโรคบางชนิดที่ใช้ยาในบัญชี ก ไม่ได้ หรือไม่ได้ผล หรือ ใช้เป็นยาแทนยาในบัญชี ก ตามความจำเป็น
ค	รายการยาที่ต้องใช้ในโรคเฉพาะทางโดยผู้ชำนาญ หรือผู้ที่ได้รับมอบหมายจากผู้อำนวยการของสถานพยาบาลนั้นๆ โดย <ol style="list-style-type: none"> 1. มีมาตรการกำกับการใช้ 2. สถานพยาบาลต้องมีความพร้อม ตั้งแต่การวินิจฉัยจนถึงการติดตามผลการรักษา เนื่องจาก <ol style="list-style-type: none"> 2.1 ยากลุ่มนี้ เป็นยาที่ถ้าใช้ไม่ถูกต้อง อาจเกิดพิษหรือเป็นอันตรายต่อผู้ป่วย หรือเป็นสาเหตุให้เกิดเชื้อดื้อยาได้ง่าย หรือ 2.2 เป็นยาที่มีแนวโน้มในการใช้ไม่ตรงตามข้อบ่งชี้หรือ ไม่คุ้มค่าหรือมีการนำไปใช้ในทางที่

บัญชี	คำจำกัดความ
	ผิด หรือ มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ที่จำกัด หรือ มีประสบการณ์การใช้ในประเทศไทยอย่างจำกัด
ง	<p>ยาที่มีข้อบ่งใช้หลายข้อ แต่มีความเหมาะสมที่จะใช้เพียงบางข้อ หรือมีแนวโน้มจะมีการสั่งใช้ยาไม่ถูกต้อง หรือเป็นยาที่มีราคาแพง จำเป็นสำหรับผู้ป่วยบางราย แต่อาจทำให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย หรือก่อปัญหาเชื้อดื้อยาที่ร้ายแรง การสั่งใช้ยาให้สมเหตุสมผลคุ้มค่า สมประโยชน์ มีเงื่อนไขครบทั้ง 3 ข้อ ดังนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ต้องระบุข้อบ่งใช้และเงื่อนไขการใช้ยา 2. ต้องอาศัยการวินิจฉัยและพิจารณาสั่งใช้ยาโดยผู้ชำนาญเฉพาะโรคที่ได้รับการฝึกอบรมในสาขาวิชาที่เกี่ยวข้องจากสถานฝึกอบรมหรือได้รับวุฒิบัตรหรืออนุวุฒิบัตรจากแพทยสภาหรือทันตแพทยสภา สำหรับการสั่งยาในครั้งต่อไป โรงพยาบาลอาจมอบหมายให้แพทย์ที่มีความชำนาญรองลงไปเป็นผู้รับผิดชอบในการสั่งยาได้ โดยต้องอยู่ภายใต้การกำกับดูแลของผู้ชำนาญเฉพาะโรสดังกล่าว 3. โรงพยาบาลต้องมีระบบกำกับประเมินและตรวจสอบการใช้ยา (Drug Utilization Evaluation, DUE) โดยต้องเก็บข้อมูลการใช้ยาเหล่านี้เพื่อตรวจสอบในอนาคต
จ(1)	<p>รายการยาสำหรับโครงการพิเศษของหน่วยงานของรัฐ มีองค์ประกอบต่อไปนี้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. มีหน่วยงานรับผิดชอบทั้งโครงการและงบประมาณ 2. นำเสนอร่างโครงการเป็นลายลักษณ์อักษร 3. ระบุรายละเอียดของโครงการ <ol style="list-style-type: none"> 3.1 มีวัตถุประสงค์ 3.2 วิธีการดำเนินโครงการ 3.3 กำหนดระยะเวลาเริ่มต้น-สิ้นสุดโครงการชัดเจน⁵ 3.4 มีการกำหนดวิธีใช้ยา 3.5 มีแนวทางการติดตามประเมินผลการใช้ยา 4. ให้คำนวณผลกระทบระยะยาวต่อประเทศในกรณีที่มีการขยายผล 5. ให้รายงานผลการดำเนินงานต่อคณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ เป็นระยะตามความเหมาะสม และเมื่อสิ้นสุดโครงการ
จ(2)	<p>รายการยาสำหรับผู้ป่วยที่มีความจำเป็นเฉพาะ เพื่อให้เข้าถึงยาได้อย่างสมเหตุผล คุ้มค่าและยั่งยืน โดยกำหนดให้</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. มีการจัดกลไกกลางเป็นพิเศษในการกำกับการใช้ยา 2. อยู่ภายใต้ความรับผิดชอบร่วมกันของหน่วยงานที่รับผิดชอบระบบประกันสุขภาพซึ่งได้แก่ กรมบัญชีกลาง กระทรวงการคลัง สำนักงานประกันสังคม กระทรวงแรงงาน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ และหน่วยงานอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

⁵ อาจสิ้นสุดก่อนวันที่กำหนดเมื่อมีข้อมูลเพียงพอ

หมายเหตุ

1. ยาแต่ละชนิด จัดอยู่ในบัญชีย่อยได้มากกว่า 1 บัญชี หากว่าข้อบ่งชี้การใช้ยานั้นมีหลายอย่าง และควรมีการกำกับการใช้ที่แตกต่างกัน
2. มาตรการกำกับการใช้ของยาในบัญชีย่อย พิจารณาจัดทำได้ตั้งแต่การกำหนดแนวทางการพิจารณาการใช้ยา การติดตามปริมาณการใช้ยา จนถึงการติดตามผลการใช้ยาในผู้ป่วยเฉพาะรายตามความเหมาะสม
3. ในกรณีที่เป็นยากำพรั้า ให้วงเล็บไว้ท้ายบัญชีย่อย เช่น บัญชี ก (ยากำพรั้า)

2.2 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽²⁾

ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ มีรายละเอียดดังนี้ (รูปที่ 1)

ขั้นตอนที่ 1 คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติมอบหมายกรอกรายการยาจากแบบเสนอยาที่ได้รับการเสนอมาจากทุกภาคส่วนให้คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาแต่ละสาขาพิจารณา

ขั้นตอนที่ 2 คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาแต่ละสาขาจัดลำดับความสำคัญในการพิจารณา และจัดทำข้อมูลเพื่อประกอบการพิจารณาคัดเลือก ตามเกณฑ์ที่คณะอนุกรรมการฯ กำหนด จากนั้นนำผลการพิจารณาเสนอต่อคณะทำงานประสานผลฯ

ขั้นตอนที่ 3 คณะทำงานประสานผลฯ พิจารณาข้อมูลประกอบการคัดเลือกยาและข้อเสนอที่ได้รับจากคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาฯ แล้วเสนอต่อคณะอนุกรรมการฯ โดยอาจพิจารณาในประเด็นอื่นที่นอกเหนือจากข้อมูลหลักฐานเชิงประจักษ์ทางการแพทย์ดังนี้

- **3A** พิจารณารายการยาที่เห็นควรให้มีการศึกษาความคุ้มค่า ได้แก่ ราคาแพง ยา จ(1) และยา จ(2) ให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขดำเนินการ แล้วนำผลการศึกษาความคุ้มค่ากลับมาเสนอที่คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ก่อนเสนอคณะอนุกรรมการฯ พิจารณาตามลำดับ
- **3B** พิจารณารายการยาที่เห็นควรให้มีการต่อรองราคายาให้คณะทำงานต่อรองราคายาในบัญชียาหลักแห่งชาติไปดำเนินการ แล้วนำผลการต่อรองราคายากลับมาเสนอคณะทำงานประสานผลฯ

ขั้นตอนที่ 4 คณะทำงานประสานผลฯ รวบรวมข้อมูล ความเห็น และมติ เสนอต่อคณะอนุกรรมการฯ พิจารณา

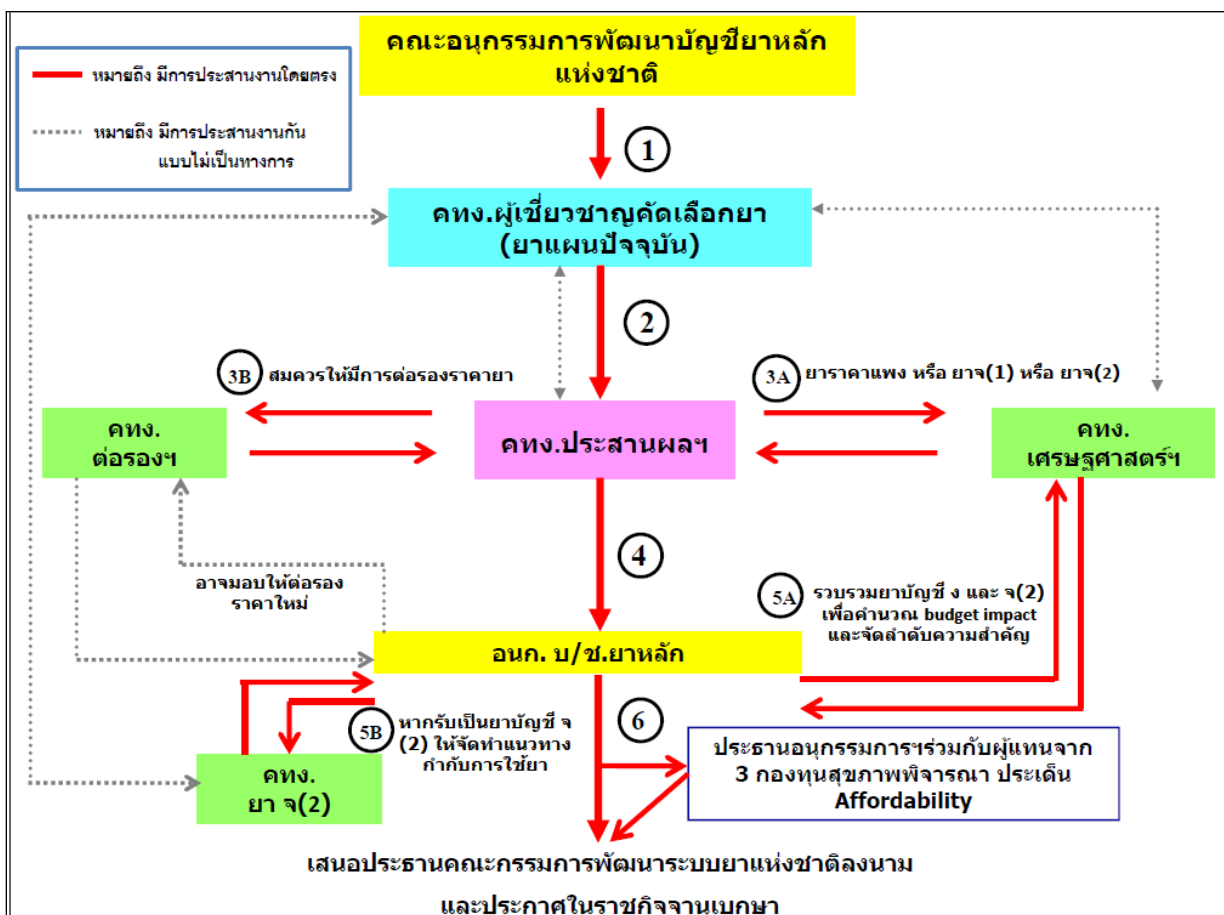
ขั้นตอนที่ 5 คณะอนุกรรมการฯ พิจารณาตัดสินว่ายาใดสมควรหรือไม่สมควรเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ โดย หากมีมติรับไว้ในบัญชีย่อย ก ข ค จ(1) คณะอนุกรรมการฯ จะมอบหมายฝ่ายเลขาฯ ดำเนินการจัดทำประกาศ เสนอประธานคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ (คยช.) ลงนามประกาศในราชกิจจานุเบกษาต่อไป

- **5A** หากมีมติรับไว้ในบัญชีย่อย ก และ จ(2) ซึ่งตามนิยามจัดเป็นยาที่มีราคาแพง คณะอนุกรรมการฯ จะรวบรวมรายการยาดังกล่าว มอบให้คณะทำงานด้านเศรษฐศาสตร์ฯ คำนวณ

ผลกระทบด้านงบประมาณ และจัดลำดับความสำคัญ มาเสนอคณะกรรมการฯ เพื่อ
 สอบถามความเห็น 3 กองทุนสุขภาพ เรื่องความสามารถในการจ่าย

- 5B สำหรับยา จ(2) หากกองทุนเห็นชอบ คณะกรรมการฯ จะมอบหมายคณะทำงานกำกับ
 ดูแลการสั่งใช้ยาบัญชี จ (2) และยาที่มีเงื่อนไขการสั่งใช้จัดทำร่างแนวทางกำกับการใช้ยา มา
 เสนอคณะกรรมการฯ พิจารณาต่อไป

ขั้นตอนที่ 6 ประธานอนุกรรมการฯ ร่วมกับผู้แทนจาก 3 กองทุนสุขภาพพิจารณา ประเด็น
 Affordability ของยาบัญชี จ และ จ(2) หากกองทุนสามารถรับภาระงบประมาณได้ คณะกรรมการฯ
 จะมอบหมายฝ่ายเลขานุการ ดำเนินการจัดทำประกาศ เสนอประธานคณะกรรมการพัฒนาระบบยา
 แห่งชาติ (คยช.) ลงนามประกาศในราชกิจจานุเบกษาต่อไป



รูปที่ 1 ขั้นตอนการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

2.3 คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽³⁾

ตามระเบียบสำนักนายกรัฐมนตรีว่าด้วยคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ พ.ศ.2551 กำหนดให้มีคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ มีอำนาจหน้าที่ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ พัฒนากลไกและมาตรการในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติให้ทันสมัย จึงได้มีการแต่งตั้งคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ โดยให้มีอำนาจหน้าที่ ดังนี้

1. จัดทำปรัชญา หลักการและเกณฑ์ในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้ง เกณฑ์จริยธรรม ในการจัดทำบัญชียาหลักแห่งชาติ
2. พิจารณาและคัดเลือกรายการยาที่คณะกรรมการเฉพาะสาขาหรือคณะกรรมการที่เกี่ยวข้องเสนอ เพื่อพิจารณาว่ายาใดสมควรหรือไม่สมควรเป็นยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ
3. พิจารณาแก้ไขปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติให้มีความเหมาะสม ทันสมัย สอดคล้องกับความ จำเป็นในการใช้ในปัจจุบันและความเจริญก้าวหน้าทางวิทยาการรักษายาบาล
4. ติดตาม รวบรวม ประเมินและวิเคราะห์ข้อมูลและปัญหาเกี่ยวกับการใช้ยาตามบัญชียาหลัก แห่งชาติ เพื่อประกอบการพิจารณาให้ข้อเสนอแนะในการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ
5. แต่งตั้งคณะกรรมการเพื่อดำเนินการตามที่คณะกรรมการมอบหมาย และเชิญผู้ทรงคุณวุฒิมา ให้ข้อมูลหรือคำแนะนำเพื่อประกอบการพิจารณา
6. ปฏิบัติงานหรือดำเนินการอื่นใด ตามที่คณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติมอบหมาย

2.4 คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์⁽⁴⁾

ด้วยเป็นการสมควรให้มีการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ให้เหมาะสมกับสถานการณ์ด้าน สาธารณสุขที่เปลี่ยนแปลงไป คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 2/2559 เมื่อวันที่ 3 พฤษภาคม 2559 จึงเห็นสมควรให้แต่งตั้งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาจิตเวชศาสตร์ เพื่อทำหน้าที่ในการพิจารณารายการยาที่สมควรบรรจุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ และ ทบทวนรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติในสาขาจิตเวชศาสตร์ ตามปรัชญา หลักการ และหลักเกณฑ์ ที่ คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติกำหนด

2.5 แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ⁽⁵⁾

เพื่อให้การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติของคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญ ทุกสาขาเป็นไปตามหลักการและเกณฑ์การพิจารณาคัดเลือกยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ คณะอนุกรรมการฯ จึงได้กำหนดข้อสรุปคุณสมบัติของยา เพื่อจัดทำเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ในหัวข้อสำคัญ 6 ข้อ ดังนี้

1. ระดับความรุนแรงและภาวะของโรค โปรตระบุข้อมูลที่แสดงถึงความรุนแรงของโรค ได้แก่ อาการ ผลแทรกซ้อน อัตราตายและพิการ ผลต่อคุณภาพชีวิต ได้แก่ ระดับของทุพพลภาพและการ ดำรงชีวิต รวมทั้งผลต่ออายุขัย

2. ยาบรรจุในแนวทางการรักษาใดหรือไม่ อย่างไร โปรตระบุชื่อแนวทางการรักษา ระดับของ ทางเลือกการรักษาว่าเป็นการรักษาแรกหรือหลังอย่างไร ระดับของคำแนะนำ (strength of recommendation) รวมทั้งระบุว่ายานี้ใช้ในข้อบ่งชี้หลักและรองอื่นๆหรือไม่

3. ประสิทธิภาพของยาเป็นอย่างไร โปรตระบุหลักฐานเชิงประจักษ์ถึง ระยะเวลาภายหลังจากให้ยา ที่จะเกิดผลการรักษาที่วัดได้ ประสิทธิภาพการลดอัตราตายหรือทุพพลภาพ และผลของยาต่อคุณภาพชีวิต

4. ความปลอดภัยของยาเป็นอย่างไร โพรตราบุข้อมูลที่แสดงว่ายานี้ปลอดภัย ผลข้างเคียงที่พบ โดยเฉพาะที่สำคัญและเป็นอันตราย และอัตราการพบผลข้างเคียงเหล่านั้น รวมทั้งผลต่อสุขภาพเมื่อเกิดผลข้างเคียง

5. จำนวนผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา ผลกระทบต่องบประมาณและความคุ้มค่าเป็นอย่างไร โพรตราบุจำนวนผู้ป่วยที่ประมาณการว่าจะต้องใช้ยา และคาดการณ์ผลกระทบต่องบประมาณโดยใช้ราคาขายปัจจุบัน (ถ้าทำได้) รวมทั้งระบุหลักฐานที่แสดงถึงความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์สาธารณสุขของยานี้ถ้ามีในประเทศ หรือจากการทบทวนวารสารทางการแพทย์

6. หลักฐานสนับสนุนที่ใช้ในการเสนอยานี้ โพรตราบุหลักฐานอ้างอิงที่ใช้เพื่อพิจารณานำเสนอยานี้ และสำหรับหลักฐานเชิงประจักษ์แต่ละรายการ ระบุระดับความน่าเชื่อถือของหลักฐานด้วย

2.6 โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว

2.6.1 โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว คืออะไร

โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว เป็นความเจ็บป่วยทางจิตที่พบได้บ่อย มีความรุนแรง ผู้ป่วยจะมีลักษณะทางอารมณ์ที่เปลี่ยนแปลงไปมาระหว่างอารมณ์ซึมเศร้า (major depressive episode) สลับกับช่วงเวลาที่มีอารมณ์ดีผิดปกติ (mania หรือ hypomania)⁽⁶⁾

2.6.2 สาเหตุของการเกิดโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว⁽⁶⁾

ปัจจุบันเชื่อว่าสาเหตุของความผิดปกติทางอารมณ์นั้นมีได้หลายสาเหตุ ซึ่งแบ่งออกได้เป็น

1. ปัจจัยทางชีวภาพ ได้แก่ ความผิดปกติของสารสื่อประสาทในสมอง ความผิดปกติของระบบฮอร์โมนต่างๆ ในร่างกาย, การนอนหลับที่ผิดปกติ, ความผิดปกติของการทำงานในส่วนต่างๆ ของสมองที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์

2. ปัจจัยทางจิตสังคม เช่น การไม่สามารถปรับตัวเข้ากับความคิด หรือปัญหาต่างๆ ภายในชีวิตได้ ก็สามารถกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติทางอารมณ์ขึ้นมาได้เช่นกัน อย่างไรก็ตาม ปัจจัยทางสังคมไม่ใช่สาเหตุของโรค แต่อาจเป็นตัวกระตุ้นให้โรคแสดงอาการได้

3. ปัจจัยทางพันธุศาสตร์ ขณะนี้ยังไม่ทราบรูปแบบของการถ่ายทอดผ่านยีนที่ชัดเจนของโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว แต่จากการศึกษาพบว่าสามารถพบโรคนี้ได้บ่อยขึ้นในครอบครัวที่มีผู้ป่วยเป็นโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว มากกว่าในประชากรทั่วไป

2.6.3 การวินิจฉัยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว⁽⁶⁾

ไม่มีการตรวจพิเศษเพื่อช่วยในการวินิจฉัยโรคนี้ ข้อมูลหลักในการวินิจฉัยคือ การซักประวัติอาการ ความเป็นไปของโรค ความเจ็บป่วยทางจิตในญาติ การใช้ยาและสารต่างๆ หรือโรคประจำตัว เพราะยาบางขนานหรือโรคทางร่างกายบางโรคอาจมีอาการทางจิตเหมือนกับโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วได้ แพทย์จะนำข้อมูลได้จากผู้ป่วยและญาติ ร่วมไปกับการตรวจร่างกายและตรวจสภาพจิตมาประมวลกันเพื่อการวินิจฉัย

โรคทางกายและยาที่อาจทำให้เกิดอาการอารมณ์ผิดปกติ ได้แก่ โรคทางระบบประสาท เช่น โรคลมชัก โรคหลอดเลือดสมอง โรคไมเกรน เนื้องอกสมอง อาการบาดเจ็บที่ศีรษะ, โรคต่อมไร้ท่อ เช่น ความผิดปกติของไทรอยด์ฮอร์โมน, โรคติดเชื้อ เช่น โรคเอดส์ การติดเชื้อของระบบประสาทส่วนกลาง, โรคเกี่ยวกับระบบผู้คุ้มกัน เช่น SLE ยาต่างๆ เช่น ยาแก้ซึมเศร้า, corticosteroid, methylphenidate, levodopa, amphetamine, cocaine เป็นต้น

2.6.4 ความรุนแรงและภาวะของโรค

อาการที่เกิดขึ้นจากโรคนี้อาจส่งผลกระทบต่อการทำงาน การประกอบอาชีพ ความสัมพันธ์กับบุคคลอื่น และการดูแลตนเองอย่างมาก ทำให้ไม่สามารถดำเนินชีวิตประจำวันได้อย่างเป็นปกติ⁽⁶⁾ โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วเป็นโรคที่มีอัตราการเจ็บป่วยและการตายอย่างมีนัยสำคัญ โดยในสหรัฐอเมริกาในช่วงต้นของปี ค.ศ. 1990 มีต้นทุนของการสูญเสียผลิตภาพ (cost of lost productivity) จากโรคนี้นับเป็นประมาณ 15.5 พันล้านดอลลาร์สหรัฐ (4.85 แสนล้านบาท) ในทุกๆปี โดยประมาณ 25-50% ของผู้เป็นโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วพยายามฆ่าตัวตาย และ 11% ฆ่าตัวตายสำเร็จ⁽¹⁾

2.7 จำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทย

2.7.1 จำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทย

จากการศึกษาในประเทศไทย โดย อนุรักษ์ และคณะ⁽⁷⁾ (นักวิจัยจากโรงพยาบาลศรีธัญญา และกรมสุขภาพจิต) ได้สำรวจโดยสุ่มจากประชากรทั่วประเทศ 7,157 ราย พบความชุกของโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทยร้อยละ 0.3 (ข้อมูลจากกรมการปกครอง ประชากรไทย ปี พ.ศ.2559 มีจำนวน 65.9 ล้านคน) ดังนั้นจะมีผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทย 197,700 คน

ทั้งนี้เมื่อสืบค้นจากฐานข้อมูล ICD-10 ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (1 กันยายน 2558 - 31 ตุลาคม 2559) พบจำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วตามรหัส F31 - F319 จำนวน 21,562 คน

2.7.2 จำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น

ข้อมูลจาก ศ.นพ.มานิช หล่อตระกูล คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี พบว่าผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อยู่ในช่วง 5-30% โดยคาดการณ์ว่าหากพิจารณาเฉพาะกรณีไม่ตอบสนองต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ lithium และ valproate จะอยู่ที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วทั้งหมด ดังนั้น

หากคำนวณจากความชุกจะมีจำนวนผู้ป่วยกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น 59,310 คน

หากคำนวณจาก ICD-10 จะมีจำนวนผู้ป่วยกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น 6,469 คน

บทที่ 3

วิธีการศึกษา

3.1 รูปแบบการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงปฏิบัติการ (action research) ซึ่งดำเนินการศึกษาค้นคว้าและทบทวนข้อมูลเชิงประจักษ์ของยาที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น โดยการสืบค้นงานวิจัยที่ตีพิมพ์ บทความทบทวนวรรณกรรม จากฐานข้อมูลต่างๆ รวมถึงสืบค้นข้อมูลจากหนังสือและตำราทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง เพื่อเป็นข้อมูลประกอบการพิจารณาของคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ นำไปสู่การปรับเปลี่ยนเงื่อนไขของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ เพื่อให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยดังกล่าว

3.2 ระยะเวลาดำเนินการศึกษา

ระยะเวลาที่ดำเนินการตั้งแต่เดือน สิงหาคม – ธันวาคม พ.ศ. 2560

3.3 ขั้นตอนการศึกษา

3.3.1 ศึกษา ค้นคว้า และทบทวนวรรณกรรม ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในประเทศไทยและต่างประเทศ

3.3.2 สืบค้นข้อมูลเชิงประจักษ์ของยาที่ใช้ในการใช้รักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น จากแหล่งข้อมูลที่เชื่อถือได้ ได้แก่ งานวิจัยที่ตีพิมพ์ บทความทบทวนวรรณกรรม จากฐานข้อมูลต่างๆ เช่น Pubmed, Cochrane Library, UptoDate, ScienceDirect, BMJ Journals, SpringerLink, Micromedex และฐานข้อมูลอื่นๆ รวมถึงสืบค้นข้อมูลจากหนังสือและตำราทางวิชาการที่เกี่ยวข้อง

3.3.3 นำข้อมูลที่สืบค้นได้มาจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ตามแนวทางที่อนุกรรมการฯ กำหนด (รายละเอียดดังบทที่ 2 หัวข้อ 2.5 แนวทางการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ) ดังนี้

- ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับโรค ระดับความรุนแรง และภาวะของโรค
- แนวทางการรักษาโรคในปัจจุบัน
- ข้อมูลประสิทธิผลของยา
- ข้อมูลความปลอดภัยของยา
- ข้อมูลจำนวนผู้ป่วยที่คาดว่าจะใช้ยา ผลกระทบต่องบประมาณ และความคุ้มค่าของยา

- หลักฐานสนับสนุนข้อมูลดังกล่าว

3.3.4 นำเสนอข้อมูลประกอบการพิจารณาดังกล่าวเพื่อพิจารณาในคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติ ด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์ คณะทำงานประสานผลการพิจารณาในบัญชียาหลักแห่งชาติ และคณะอนุกรรมการฯ ตามลำดับ

3.3.5 หากผลการพิจารณาโดยคณะทำงานต่างๆ ที่เกี่ยวข้องเป็นที่สิ้นสุด และมีการปรับเปลี่ยนเงื่อนไขของยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ หรือมีการเพิ่มรายการยาใหม่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จะดำเนินการเสนอประกาศรายการยาในประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ ในลำดับต่อไป

3.3.6 สรุปผลการศึกษา และข้อเสนอแนะ

บทที่ 4

ผลการศึกษา

การศึกษา เรื่อง การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ: กรณียา quetiapine ในเงื่อนไข โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ที่ได้ทำศึกษานั้น แบ่งผลการศึกษาออกเป็น 5 ส่วน ได้แก่

1. แนวทางการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว*
2. ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา*
3. ข้อมูลความคุ้มค่าของยา*
4. ผลกระทบของยาต่องบประมาณ*
5. ผลการพิจารณาโดยคณะทำงาน/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง

*ผลการศึกษานี้เป็นส่วนหนึ่งของการจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาฯ ซึ่งมีรายละเอียดแสดงดังภาคผนวก

4.1 แนวทางการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว

ผลการสืบค้นข้อมูลแนวทางการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วในต่างประเทศ จากแนวทางของ The National Institute for Health and Care Excellence⁽⁸⁾, British Association for Psychopharmacology⁽⁹⁾, Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments⁽¹⁰⁾, US Department of Veterans Affairs/Department of Defense⁽¹¹⁾, American Psychiatric Association⁽¹²⁾ และจากแนวทางของราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย⁽¹³⁾ พบว่ารายการยาที่มีการแนะนำให้ใช้รักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว ได้แก่ aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, haloperidol, lithium และ valproate โดยการพิจารณาเลือกใช้ยาใดเป็นทางเลือกแรกในการรักษา (first line drug) จะพิจารณาจากลักษณะอาการของผู้ป่วย โดยแบ่งเป็น

1. ช่วงที่มีอาการอารมณ์ดีผิดปกติ (manic episodes)
2. ช่วงที่มีอาการซึมเศร้า (depression episodes)
3. ช่วงการรักษาในระยะยาว (long-term/maintenance treatment)

4.2 ข้อมูลประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา

4.2.1 ประสิทธิภาพในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว

จากการวิเคราะห์อภิมานเครือข่าย (network meta-analysis) โดย Taylor DM และคณะ, 2014⁽¹⁴⁾ ของการศึกษาในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่มีภาวะซึมเศร้า (bipolar depression) จำนวน 8,331 คน พบว่ายาที่มีประสิทธิภาพ ได้แก่ olanzapine + fluoxetine, olanzapine,

quetiapine, lurasidone, valproate, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), lithium และ tricyclic antidepressants (TCAs) และพบการสลับไปมีอาการอารมณ์ดีผิดปกติ (switch to mania) น้อยที่สุดในยา ziprasidone รองลงมาคือ quetiapine สำหรับยาที่มีประสิทธิภาพจำกัดหรือไม่มีประสิทธิภาพ คือ monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), ziprasidone, aripiprazole, risperidone

จากการวิเคราะห์หออภิบาลผู้ป่วยโดย Yildiz A. และคณะ, 2015⁽¹⁵⁾ ของการศึกษาในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่มีภาวะอารมณ์ดีผิดปกติ (bipolar mania) จำนวน 14,256 คน พบว่ามียาที่ทำให้มีอาการอารมณ์ดีผิดปกติดีขึ้นเมื่อเทียบกับยาหลอก (placebo) ได้แก่ aripiprazole, asenapine, carbamazepine, cariprazine, haloperidol, lithium, olanzapine, paliperdone, quetiapine, risperidone, tamoxifen, valproate และ ziprasidone สำหรับยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ คือ oxcarbazepine, lamotrigine, licarbazepine, topiramate, และ verapamil

4.2.2 ประสิทธิภาพในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น

ประสิทธิผลในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น (treatment-resistance bipolar depression) จำนวน 39 คน⁽¹⁶⁾ โดยใช้ยา quetiapine (ขนาดยาเฉลี่ย 188.5 มก./วัน) ร่วมกับ lamotrigine (ขนาดยาเฉลี่ย 204.2 มก./วัน) นาน 3 เดือน พบว่า

- อัตราการมีอารมณ์ปกติ (euthymia rate) เพิ่มขึ้นจาก 0.0% เป็น 46.2%
- อัตราการมีอารมณ์ซึมเศร้า (syndromal depression rate) ลดลงจาก 79.5% เป็น 30.8%
- อัตราการมีอารมณ์ซึมเศร้าไม่มาก (subsyndromal depression rate) ลดลงจาก 20.5% เป็น 15.4%
- คะแนนจากการประเมินอาการทางจิต (Clinical Global Impression-Severity) ดีขึ้น (เปลี่ยนแปลงเฉลี่ย -1.0)
- คะแนนจากการประเมินความสามารถโดยรวม (Global Assessment of Functioning) ดีขึ้น (เปลี่ยนแปลงเฉลี่ย +5.9)

4.2.3 ความปลอดภัยของยา

สำหรับอาการไม่พึงประสงค์ (adverse effect) พบว่ายา quetiapine มีอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ง่วงนอน ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ น้ำหนักเพิ่ม และภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน (hypothyroidism)^(17, 18)

4.3 ข้อมูลความคุ้มค่าของยา

จากการสืบค้นข้อมูลพบข้อมูลการศึกษาความคุ้มค่าของยา quetiapine ในต่างประเทศ ดังต่อไปนี้

การศึกษาที่ 1: ประเทศสหรัฐอเมริกา

จากการศึกษาการใช้ยา quetiapine ร่วมกับ lithium หรือ divalproex⁽¹⁹⁾ พบว่ามีความคุ้มค่า (cost-effective) ในการใช้สำหรับรักษาในระยะยาว (maintenance treatment) ในผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วชนิดที่ 1 (bipolar I disorder) เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วยยา lithium หรือ divalproex เพียงอย่างเดียว

การศึกษาที่ 2: ประเทศสหราชอาณาจักร

จากการศึกษาการใช้ยา quetiapine, olanzapine และ valproate ในการรักษาผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่มีภาวะอารมณ์ดีผิดปกติ (bipolar mania)⁽²⁰⁾ ผลจากการวิเคราะห์กรณีพื้นฐาน (base-case analysis) พบว่าตัวเลือกที่เหมาะสมขึ้นกับความเต็มใจจ่ายต่อผู้ตอบสนองในการรักษาที่เพิ่มขึ้น (per additional responder) ถ้าความเต็มใจจ่ายต่ำกว่า 7,179 ปอนด์ (£) ต่อผู้ตอบสนองในการรักษาที่เพิ่มขึ้น ยา haloperidol เป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด แต่ถ้าความเต็มใจจ่ายอย่างน้อย 7,179 ปอนด์ ต่อผู้ตอบสนองในการรักษาที่เพิ่มขึ้น ยา olanzapine จะกลายเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด โดยอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลส่วนเพิ่ม (incremental cost-effectiveness ratio, ICER) ของยา olanzapine เปรียบเทียบกับ haloperidol คือ 7,179 ปอนด์ต่อผู้ตอบสนองในการรักษาที่เพิ่มขึ้น (หรือ 302,446.09 บาท เมื่อคำนวณจากอัตราแลกเปลี่ยน ณ วันที่ 14 มีนาคม 2562)

4.4 ผลกระทบของยาต่องบประมาณ

ขนาดยาที่ใช้ในการคำนวณคือ 600 มก./วัน (หากเป็นการป่วยครั้งแรก ระยะเวลาให้ยาประมาณ 1 ปี)

ยา	ความแรง	ราคาเสนอเข้า บัญชี*	ราคาที่ต้องรองได้ใน เงื่อนไข โรคจิตเภท** (รวม vat)	ผลกระทบต่องบประมาณ
Quetiapine	200 mg	85.60 บาท/เม็ด	18.82 บาท/เม็ด	20,607.9 บาท/คน/ปี
ผู้ป่วยโรคไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น = 6,469คน***				133,312,505 บาท/ปี

* ราคายา quetiapine 200 mg จากแบบเสนอขายเพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ ประจำปีรอบปี 2559-2561 เลขรับที่ 315 ลงวันที่ 31 สิงหาคม 2559

** ราคายา quetiapine 200 mg ที่ผ่านการต่อรองราคาในเงื่อนไขโรคจิตเภท

*** จำนวนผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น (รายละเอียดการคำนวณแสดงในบทที่ 2 หัวข้อ 2.7)

4.5 ผลการพิจารณาโดยคณะทำงาน/คณะอนุกรรมการที่เกี่ยวข้อง

คณะอนุกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติได้มอบหมายกรอกรายการยาจากแบบเสนอขายที่ได้รับการเสนอมาจากทุกภาคส่วนให้คณะทำงานผู้เชี่ยวชาญด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์

พิจารณา โดยในรอบการพิจารณาปี 2559-2561 มีรายการยาที่มีผู้เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาในเงื่อนไข โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว จำนวน 2 รายการ ได้แก่

1. ยา aripiprazole รูปแบบ disintegrating tablet, oral solution และ tablet
2. ยา quetiapine รูปแบบ tablet

4.5.1 ผลพิจารณาโดยคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์

คณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยาสาขาจิตเวชศาสตร์ในการประชุมครั้งที่ 1/2560 (10 กุมภาพันธ์ 2560) และครั้งที่ 2/2560 (2 มิถุนายน 2560) ได้พิจารณาข้อมูลประกอบการพิจารณารายการยาที่มีผู้เสนอเพื่อขอรับการพิจารณาในเงื่อนไข โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว จำนวน 2 รายการ ได้แก่ aripiprazole และ quetiapine แล้วมีมติดังต่อไปนี้

มติคณะกรรมการฯ สาขาจิตเวชศาสตร์ ครั้งที่ 2/2560 (2 มิ.ย. 60)

1. ไม่คัดเลือกยา aripiprazole ทุกข้อบ่งใช้ที่บริษัทเสนอ เนื่องจาก เมื่อพิจารณาความจำเป็นร่วมกับราคายา พบว่า ปัจจุบันยานี้ยังมีราคาสูงกว่ายาอื่นที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงยังไม่คัดเลือกในทุกข้อบ่งใช้
2. เสนอเพิ่มเงื่อนไขของยา quetiapine รูปแบบ tablet ความแรง 200 mg บัญชี ง ได้แก่ “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น”
3. มอบฝ่ายเลขานุการ คำนวณผลกระทบทางงบประมาณของยา quetiapine ในเงื่อนไข “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” เพื่อประกอบการพิจารณาในคณะกรรมการประสานผลฯ ในลำดับต่อไป

4.5.2 ผลพิจารณาโดยคณะกรรมการประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะกรรมการประสานผลการพิจารณายาในบัญชียาหลักแห่งชาติในการประชุมครั้งที่ 3/2560 (25 กรกฎาคม 2560) และครั้งที่ 4/2560 (6 ตุลาคม 2560) ได้พิจารณาข้อมูลประกอบการพิจารณารายการยา quetiapine รูปแบบ tablet ความแรง 200 มิลลิกรัม ตามข้อเสนอของคณะกรรมการฯ สาขาจิตเวชศาสตร์ และมีมติดังต่อไปนี้

มติคณะกรรมการประสานผลฯ ครั้งที่ 4/2560 (6 ต.ค. 60)

เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไขของยา quetiapine รูปแบบ tablet ความแรง 200 mg บัญชี ง คือ “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” ตามที่คณะกรรมการฯ สาขาจิตเวชศาสตร์ เสนอ

4.5.3 ผลพิจารณาโดยคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ในการประชุมครั้งที่ 8/2560 (19 ตุลาคม 2560) ได้พิจารณาข้อมูลประกอบการพิจารณารายการยา quetiapine รูปแบบ tablet ความแรง 200 มิลลิกรัมตามข้อเสนอของคณะกรรมการฯ สาขาจิตเวชศาสตร์ และคณะกรรมการประสานผลฯ และมีมติดังต่อไปนี้

มติคณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ครั้งที่ 8/2560 (19 ต.ค. 60)

เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไขของยา quetiapineรูปแบบ tablet ความแรง 200 mg บัญชี ง คือ “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” ตามที่คณะทำงานประสานผลฯ เสนอ

บทที่ 5

สรุปผลการศึกษาและข้อเสนอแนะ

5.1 สรุปผลการศึกษา

การศึกษา เรื่อง การจัดทำข้อมูลประกอบการพิจารณาเพื่อปรับปรุงบัญชียาหลักแห่งชาติ: กรณียา quetiapine ในเงื่อนไข โรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้ว (bipolar disorder) ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น สรุปผลการศึกษาได้ดังนี้

รายการยาที่มีการแนะนำให้ใช้สำหรับรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วจากแนวทางการรักษาโรค ในต่างประเทศและในประเทศไทย ได้แก่ aripiprazole, quetiapine, olanzapine, risperidone, ziprasidone, haloperidol, lithium และ valproate โดยการพิจารณาเลือกใช้ยาใดเป็นทางเลือกแรกในการรักษา จะพิจารณาจากลักษณะอาการของผู้ป่วยว่าเป็นการรักษาในช่วงที่มีอารมณ์ผิดปกติ ช่วงที่มีอารมณ์ซึมเศร้า หรือช่วงการรักษาในระยะยาว

จากการสืบค้นข้อมูลประสิทธิผลในการรักษาโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วกรณีผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น พบว่ายา quetiapine เป็นยาที่มีข้อมูลสนับสนุนว่ามีประสิทธิผล โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการเป็นปกติเพิ่มมากขึ้น ลดการเกิดอาการซึมเศร้า อาการซึมเศร้าไม่มาก และมีผลเปลี่ยนแปลงคะแนนจากการประเมินอาการทางจิต และคะแนนจากการประเมินความสามารถโดยรวมไปในทางที่ดีขึ้น ซึ่งหมายความว่าเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น ยังมียา quetiapine เป็นทางเลือกหนึ่งในการรักษา

จากข้อมูลอาการไม่พึงประสงค์แม้จะพบว่ายา quetiapine มีอาการไม่พึงประสงค์ที่มากกว่าการใช้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ แต่อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยเป็นอาการที่พบได้ทั่วไปและไม่รุนแรงถึงแก่ชีวิต ได้แก่ ง่วงนอน ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ น้ำหนักเพิ่ม และภาวะขาดไทรอยด์ฮอร์โมน

เนื่องจากยา quetiapine เป็นยาที่ผ่านการต่อรองราคาภายในเงื่อนไขโรคจิตเภท ซึ่งคณะอนุกรรมการฯ ได้คัดเลือกไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติแล้ว โดยราคายา quetiapine ขนาด 200 มก. ที่ต่อรองได้เม็ดละ 18.82 บาท ซึ่งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญฯ สาขาจิตเวชศาสตร์ ได้เห็นชอบให้ใช้ราคานี้ในการคำนวณภาระงบประมาณ พบว่าผู้ป่วยที่คาดว่าจะเข้าถึงยาอยู่ที่ประมาณ 6,469 คน ขนาดยาวันละ 600 มก. ระยะเวลาการให้ยาประมาณ 1 ปี ค่าคำนวณภาระงบประมาณได้ 133,312,505 บาท/ปี

ผลการพิจารณาโดยคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญฯ สาขาจิตเวชศาสตร์ คณะทำงานประสานผลฯ และคณะอนุกรรมการฯ มีมติที่สอดคล้องกันคือ เห็นชอบเพิ่มเงื่อนไขของยา quetiapine รูปแบบ tablet ความแรง 200 mg บัญชีฯ คือ “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” ตามที่เสนอ โดยได้ดำเนินการประกาศเพิ่มเงื่อนไขของยา quetiapine “ใช้สำหรับ bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น” ไว้ในประกาศบัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ.2561 ฉบับประกาศในราชกิจจานุเบกษาวันที่ 19 กันยายน 2561 เป็นต้นไป

ประโยชน์ที่เกิดขึ้นจากการเพิ่มเงื่อนไขยา quetiapine คือ ผู้ป่วยโรคอารมณ์แปรปรวนสองขั้วที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น มีทางเลือกในการใช้ยาเพิ่มขึ้น ซึ่งจะช่วยบรรเทาอาการและเป็นการเพิ่มคุณภาพชีวิตให้กับผู้ป่วย เมื่อผู้ป่วยอาการดีขึ้นจะช่วยลดภาระของผู้ดูแลผู้ป่วยและช่วยลดค่าใช้จ่ายที่ตามมาจากการดูแลผู้ป่วยอีกด้วย

5.2 ข้อเสนอแนะ

5.2.1 ข้อเสนอแนะระยะสั้นในทางปฏิบัติ

คณะกรรมการภายใต้คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ควรมีการทบทวนและปรับปรุงรายการยาในบัญชียาหลักแห่งชาติอย่างสม่ำเสมอ โดยมุ่งเน้นในข้อบ่งใช้/เงื่อนไขที่ยังไม่มียาในบัญชียาหลักแห่งชาติให้ใช้ ซึ่งเป็นยาที่มีความจำเป็นสำหรับผู้ป่วย เป็นการส่งเสริมให้เกิดความเท่าเทียมในระบบประกันสุขภาพ

5.2.2 ข้อเสนอแนะระยะยาวในเชิงนโยบาย

คณะกรรมการพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติ ต้องดำเนินการทบทวนข้อมูล หลักฐานทางวิชาการที่เกี่ยวข้องอย่างต่อเนื่อง ภายใต้การบูรณาการการทำงานร่วมกันระหว่างผู้เกี่ยวข้อง เช่น ภาคประชาชน แพทย์ผู้เชี่ยวชาญ ผู้เชี่ยวชาญในสาขาอื่น รวมถึงกองทุนสุขภาพ 3 กองทุน และปรับปรุงกระบวนการทำงานให้มีความรวดเร็วมากขึ้น มุ่งเน้นการจัดลำดับความสำคัญในการพิจารณาไปที่รายการยาในเงื่อนไขข้อบ่งใช้ ที่ยังไม่มียาในบัญชีให้ใช้ เพื่อให้บัญชียาหลักแห่งชาติมีความเป็นปัจจุบัน สอดคล้องกับความก้าวหน้าทางวิทยาการ ภายใต้ปรัชญา หลักการ และเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น รวมทั้งต้องมีมาตรการต่างๆ ในการควบคุมดูแลให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาได้อย่างเหมาะสม ส่งเสริมให้เกิดเสถียรภาพและเป็นธรรมในระบบประกันสุขภาพ ซึ่งจะช่วยให้ผู้ป่วยมีอาการและคุณภาพชีวิตดีขึ้น ลดภาระค่าใช้จ่ายที่จะตามมาในอนาคต

บรรณานุกรม

1. Soreff S. Bipolar Affective Disorder [Internet] [updated 2016 Feb 19; cited 2016 Oct 13]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/286342-overview#a6>.
2. คณะอนุกรรมการพัฒนาปัญญาหลักแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. เอกสารประกอบการประชุมสัมมนา เรื่อง การพัฒนาปัญญาหลักแห่งชาติ วันที่ 21 กรกฎาคม 2559 ณ โรงแรมแอมบาสเดอร์ กรุงเทพมหานคร 2559.
3. คำสั่งคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ ที่ 6/2559 เรื่อง แต่งตั้งคณะอนุกรรมการพัฒนาปัญญาหลักแห่งชาติ.
4. คำสั่งคณะอนุกรรมการพัฒนาปัญญาหลักแห่งชาติ ที่ 16/2559 เรื่อง แต่งตั้งคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาจิตเวชศาสตร์.
5. เอกสารประกอบการประชุมคณะทำงานผู้เชี่ยวชาญแห่งชาติด้านการคัดเลือกยา สาขาจิตเวชศาสตร์ ครั้งที่ 1/2560 วันที่ 10 กุมภาพันธ์ 2560.
6. คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. โรคอารมณ์แปรปรวน (bipolar disorder) คือ อะไร [Online]. [cited 2562 กุมภาพันธ์ 13]. Available from: <https://med.mahidol.ac.th/ramamental/generalknowledge/05142014-1115>.
7. อนุรักษ์ ปัญญัติยชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภักคนพิน กิตติรักษนนท์, วรวรรณ จุฑา. ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชาชนไทย วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. 2544;46(4):335-43.
8. National Institute for Health and Care Excellence 2014. Bipolar disorder: assessment and management 2014 [updated February 2016]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
9. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2016;30(6):495-553.
10. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. Bipolar disorders. 2013;15(1):1-44.

11. Department of Veterans Affairs; Department of Defense; the Management of Bipolar Disorder Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. 2010.
12. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, et al. Practice Guideline for The Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition. American Psychiatric Association. 2002.
13. ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยารักษาโรคทางจิตเวช (2556). วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. 2556;58(3):221-32.
14. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):452-69.
15. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological Medicine*. 2014;45(2):299-317.
16. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2011;23(1):17-24.
17. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(2):150-62.
18. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *The American journal of psychiatry*. 2009;166(4):476-88.
19. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Kim J, Lazarus A. Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *Journal of medical economics*. 2009;12(4):259-68.
20. Bridle C, Palmer S, Bagnall AM, Darba J, Duffy S, Sculpher M, et al. A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2004;8(19):iii-iv, 1-187.

ภาคผนวก

ข้อมูลสรุปการพิจารณาquetiapine สำหรับการรักษา Bipolar disorder

จำนวนผู้ป่วย

ประเทศไทยมีผู้ป่วย bipolar disorder ตามรหัส ICD-10 จาก สปสช. (รหัส F31 - F319 ช่วง 1 กันยายน 2558 - 31 ตุลาคม 2559) ทั้งหมด 21,562 คน หากคำนวณจากความชุกของโรคในคนไทยที่ร้อยละ 0.3⁽¹⁾ พบว่ามีผู้ป่วย bipolar disorder ในประเทศไทย 197,700 คน

จำนวนผู้ป่วยกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น (30% ของผู้ป่วย bipolar disorder ทั้งหมด) หากคำนวณจาก ICD-10 มีจำนวน 6,469 คน หากคำนวณจากความชุก มีจำนวน 59,310 คน

สรุป guideline

Guideline	Recommendation							
	aripiprazole	quetiapine	olanzapine	risperidone	ziprasidone	haloperidol	lithium	valproate
Europe								
NICE2014 ⁽²⁾	✓	✓	✓	✓	N/A in UK	✓	✓	✓
BAP 2016 ⁽³⁾	✓	✓	✓	✓	N/A in UK	✓	✓	✓
North America								
CANMAT2013 ⁽⁴⁾	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
VA/DoD2010 ⁽⁵⁾	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓
APA2002 ⁽⁶⁾	-	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓
ประเทศไทย								
ราชวิทยาลัย จิตแพทย์แห่ง ประเทศไทย 2556 ⁽⁷⁾	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยา

จาก network meta-analysis โดย Taylor DM และคณะ, 2014⁽⁸⁾ ของการศึกษาในผู้ป่วย bipolar depression 8,331 คน พบว่ายาที่มีประสิทธิภาพใน bipolar depression ได้แก่ olanzapine + fluoxetine, olanzapine, quetiapine, lurasidone, valproate, SSRIs, lithium และ TCAs และเกิดการเกิด switch to mania น้อยที่สุดในยา ziprasidone รองลงมาคือ quetiapine สำหรับยาที่มีประสิทธิภาพจำกัดหรือไม่มีประสิทธิภาพคือ MAOIs, ziprasidone, aripiprazole, risperidone

จาก network meta-analysis ของ Yildiz A. และคณะ, 2015⁽⁹⁾ ของการศึกษาในผู้ป่วย bipolar mania 14,256 คน พบว่ามียาที่ทำให้อาการ mania ดีขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo ได้แก่ aripiprazole, asenapine,

carbamazepine, cariprazine, haloperidol, lithium, olanzapine, paliperdone, **quetiapine**, risperidone, tamoxifen, valproate และ ziprasidone สำหรับยาที่ไม่มีประสิทธิภาพ คือ oxcarbazepine, lamotrigine, licarbazepine, topiramate, และ verapamil

ประสิทธิภาพในการรักษา treatment-resistance bipolar depression 39 คน⁽¹⁰⁾ โดยใช้ยา quetiapine (mean dose 188.5 mg/d) ร่วมกับ lamotrigine (mean dose 204.2 mg/d) นาน 3 เดือน พบว่า euthymia rate เพิ่มขึ้น (0.0% to 46.2%) syndromal depression rate ลดลง (79.5% to 30.8%) subsyndromal depression rate ลดลง (20.5% to 15.4%) คะแนน Clinical Global Impression-Severity ดีขึ้น (mean change, -1.0) คะแนน Global Assessment of Functioning ดีขึ้น (mean change, +5.9)

สำหรับ adverse effect พบว่ายา quetiapine มี adverse effects ที่แตกต่างจาก placebo อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ง่วงนอน ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ น้ำหนักเพิ่ม และ hypothyroidism^(11, 12)

ความคุ้มค่าของยา

จากการศึกษาการใช้ Quetiapine ร่วมกับ lithium หรือ divalproex⁽¹³⁾ พบว่ามี cost-effective ในการใช้สำหรับ maintenance treatment ในผู้ป่วย bipolar I disorder เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย lithium หรือ divalproex เพียงอย่างเดียว

จากการศึกษาการใช้ quetiapine, olanzapine และ valproate ในการรักษา bipolar mania⁽¹⁴⁾ ผลจาก base-case analysis พบว่าตัวเลือกที่เหมาะสมขึ้นกับความเต็มใจจ่าย per additional responder ถ้าความเต็มใจจ่ายต่ำกว่า £7,179 per additional responder. haloperidol เป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด ถ้าความเต็มใจจ่ายอย่างน้อย £7,179 per additional responder. olanzapine จะกลายเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด (ICER ของ olanzapine VS haloperidol = £7,179 per additional responder (311,858 บาท))

ผลกระทบของยาต่องบประมาณ

ยา	ความแรง	ราคาเสนอเข้า บัญชี (รวม vat)	ราคาที่ต้องรองได้ในเงื่อนไข schizophrenia (รวม vat)	Budget impact
Quetiapine	200 mg	85.60 บาท/เม็ด	18.82 บาท/เม็ด	20,607.9 บาท/คน/ปี*
กรณี 1 : ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น = 59,310 คน				1,222,254,549 บาท/ปี
กรณี 2 : ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น = 6,469คน				133,312,505 บาท/ปี

*ขนาดยาที่ใช้ในการคำนวณคือ 600 mg/day (หากเป็นการป่วยครั้งแรก ระยะเวลาให้ยาประมาณ 1 ปี)

รายละเอียดข้อมูลประกอบการพิจารณา

1. Disease

Bipolar affective disorder หรือ manic-depressive illness (MDI) เป็นความเจ็บป่วยทางจิตที่พบได้บ่อย มีความรุนแรง⁽¹⁵⁾

อาการและอาการแสดง⁽¹⁵⁾

Bipolar affective disorder มีลักษณะคือ เป็นช่วงเวลาของการเกิดอาการซึมเศร้าที่ลึกซึ้ง ยาวนาน สลับกับช่วงเวลาของอารมณ์ที่มากเกิน หรืออารมณ์ฉุนเฉียวที่เรียกว่าความคลุ้มคลั่ง

Manic episodes มีลักษณะคือ มีอาการรบกวนทางอารมณ์อย่างน้อย 1 สัปดาห์ โดยมี elation, irritability, or expansiveness (referred to as gateway criteria). โดยมีอาการแสดงอย่างน้อย 3 อาการของ

- ใจอวด (Grandiosity)
- ความต้องการนอนหลับลดลง (Diminished need for sleep)
- พูดมากกว่าปกติหรือพูดเร็ว (Excessive talking or pressured speech)
- ความคิดเร็ว (Racing thoughts or flight of ideas)
- วอกแวก ถูกดึงดูดความสนใจได้ง่าย (Clear evidence of distractibility)
- ประกอบกิจกรรมต่างๆมากขึ้นทั้งที่บ้าน ที่ทำงาน หรือทางเพศ (Increased level of goal-focused activity at home, at work, or sexually)
- ทำกิจกรรมที่ทำให้เพลิดเพลินมากเกินไป จนทำให้เกิดการเจ็บปวดบ่อยครั้ง (Excessive pleasurable activities, often with painful consequences)

Hypomanic episodes คือมี elevated, expansive, or irritable mood อย่างน้อย 4 วันติดต่อกัน โดยมีอาการแสดงเหล่านี้อย่างน้อย 3 อาการ:

- ใจอวด (Grandiosity or inflated self-esteem)
- ความต้องการนอนหลับลดลง (Diminished need for sleep)
- พูดมากกว่าปกติหรือพูดเร็ว (pressured speech)
- ความคิดเร็ว (Racing thoughts or flight of ideas)
- วอกแวก ถูกดึงดูดความสนใจได้ง่าย (Clear evidence of distractibility)
- ประกอบกิจกรรมต่างๆมากขึ้นทั้งที่บ้าน ที่ทำงาน หรือทางเพศสัมพันธ์ (Increased level of goal-focused activity at home, at work, or sexually)
- มีส่วนร่วมในกิจกรรมที่ทำให้เกิดผลกระทบที่เจ็บปวด (Engaging in activities with a high potential for painful consequences)

Major depressive episodes ใน 2 สัปดาห์ มีอาการแสดง มากกว่าหรือเท่ากับ 5 อาการ ร่วมกับอย่างน้อย 1 อาการที่เกิดจากภาวะซึมเศร้า หรือการสูญเสียความสุขหรือความสนใจ:

- อารมณ์ซึมเศร้า (Depressed mood)
- มีความสุขหรือความสนใจในกิจกรรมลดลงอย่างเห็นได้ชัด (Markedly diminished pleasure or interest in nearly all activities)
- น้ำหนักลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน หรือความอยากอาหารลดลงหรือเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน (Significant weight loss or gain or significant loss or increase in appetite)
- นอนเยอะกว่าปกติ หรือ นอนน้อยกว่าปกติ (Hypersomnia or insomnia)
- จิตใจหน่วงหรือปั่นป่วน (Psychomotor retardation or agitation)
- หหมดพลังงาน เหนื่อยล้า (Loss of energy or fatigue)
- รู้สึกไร้ค่า หรือรู้สึกผิดมากเกินไป (Feelings of worthlessness or excessive guilt)
- ประสิทธิภาพในการให้ความสนใจลดลง หรือไม่กล้าตัดสินใจอย่างเห็นได้ชัด (Decreased concentration ability or marked indecisiveness)
- หมกมุ่นกับความตาย หรือการฆ่าตัวตาย; ผู้ป่วยมีแผนฆ่าตัวตาย (Preoccupation with death or suicide; patient has a plan or has attempted suicide)

bipolar disorder type I (BPI) มีรูปแบบคือมีการสลับกันระหว่างภาวะซึมเศร้ารุนแรง และช่วงเวลาคุ้มคลั่ง หรือในบางกรณีผู้ป่วยอาจมีเฉพาะอาการคุ้มคลั่ง ในทางปฏิบัติอาการคุ้มคลั่งหรือซึมเศร้าสามารถเกิดร่วมกันได้ เรียกว่า mixed state

bipolar disorder type II (BPII) การซึมเศร้ารุนแรงสลับกับ hypomania

(MEDSCAPE Keyword: Bipolar Disorder. Date Access: 2016 Oct 13)

1.1 Severity⁽¹⁶⁾

Bipolar affective disorder มีอัตราการเจ็บป่วยและการตายอย่างมีนัยสำคัญ โดยในสหรัฐอเมริกา ในช่วงต้นของช่วงปี 1990s มี cost of lost productivity จากโรคนี้คิดเป็นประมาณ \$15.5 billion (5.4 แสนล้านบาท) ในทุกๆปี โดยประมาณ 25-50% ของผู้ที่มีภาวะ bipolar disorder พยายามฆ่าตัวตาย และ 11% ฆ่าตัวตายสำเร็จ

นอกจากนี้ การศึกษาในปี 2011 จากประเทศอังกฤษชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วย bipolar disorder หลังออกจากโรงพยาบาล 1 ปี มีการตายสูงกว่าที่เกิดจากสาเหตุตามธรรมชาติ โรคทางระบบหายใจ และโรคทางหัวใจและหลอดเลือด

(MEDSCAPE Keyword: Bipolar Disorder > Pronosis. Date Access: 2016 Oct 13)

1.2 Burden of Disease

- สหรัฐอเมริกา

ความชุกตลอดชีวิต (lifelong prevalence rate) ของ bipolar affective disorder รวมทั้ง subsyndromal forms อยู่ในช่วง 3.7% - 3.9% อย่างไรก็ตาม ความชุกในผู้ป่วยซึมเศร้าสูงกว่าใน primary care (21-26%) และที่ psychiatric clinic (28-49%) การศึกษาายังแสดงให้เห็นถึงความแตกต่างในการประมาณความชุกของ bipolar disorder type I (BPI) (1.0%), bipolar disorder type II (BPII) (1.1%), และ subthreshold bipolar disorders (2.4-4.7%).

- นานาชาติ

Lifelong prevalence rate ของ bipolar disorder ในทั่วโลก คือ 0.3-1.5% ในการสำรวจ cross-sectional, face-to-face household surveys ของผู้ใหญ่มากกว่า 61,000 คน ใน 11 ประเทศ Merikangas et al ใช้ World Mental Health version of the World Health Organization Composite International Diagnostic Interview, version 3.0, ระบุว่า lifetime prevalence โดยรวมคือ 0.6% สำหรับ BPI, 0.4% สำหรับ BPII, 1.4% สำหรับ subthreshold bipolar disorder, และ 2.4% สำหรับ bipolar spectrum. Yutzy and colleagues รายงานว่ามีความชุกเพิ่มขึ้นทั้งใน BPI และ BPII ในปีที่ผ่านมา ในระหว่างกลางปี 1970s ถึง 2000 ความชุกอยู่ในช่วง 0.4% - 1.6%; ในช่วงปลาย 1990s - 2000s, ความชุกสูงขึ้นถึงประมาณ 5% - 7%

- Age-related differences in incidence

อายุที่เริ่มมีอาการของ bipolar disorder แตกต่างกันมาก ทั้งสำหรับ BPI และ BPII, ช่วงอายุเริ่มตั้งแต่วัยเด็กจนถึงอายุ 50 ปี เฉลี่ยอายุประมาณ 21 ปี กรณีส่วนใหญ่ของ bipolar disorder เริ่มเมื่ออายุ 15-19 รองลงมาคือเริ่มเมื่อช่วงอายุ 20-24 ปี

ผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเกิด recurrent major depression อาจจะมี bipolar disorder และมีการดำเนินจนเกิดการพัฒนามาเป็น first manic episode เมื่ออายุมากกว่า 50 ปี โดยบุคคลเหล่านี้มักจะมีประวัติครอบครัวเป็น bipolar disorder อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เริ่มมีภาวะ mania เมื่ออายุมากกว่า 50 ปี อาจนำไปสู่ความผิดปกติทางระบบประสาท เช่น cerebrovascular disease.

- Sex-related differences in incidence

BPI เกิดขึ้นเท่าๆกันในทั้งสองเพศ; อย่างไรก็ตาม rapid-cycling bipolar disorder (≥ 4 episodes/y) พบได้ในผู้หญิงบ่อยกว่าผู้ชาย อุบัติการณ์ของ BPII ในผู้หญิงสูงกว่าผู้ชาย การศึกษาส่วนใหญ่รายงานอัตราส่วนเพศชายต่อเพศหญิงเกือบเท่าเทียมกันในความชุกของ bipolar disorder; อย่างไรก็ตามการศึกษาส่วนใหญ่รายงานว่าผู้หญิงมีความเสี่ยงของ BPII/hypomania, rapid cycling, and mixed episodes เพิ่มขึ้น

- จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder ในประเทศไทย

1. จากการศึกษาระบาดวิทยาในประเทศไทย โดย อนุรักษ์ และคณะ⁽¹⁾ (นักวิจัยจากโรงพยาบาลศรีธัญญา และกรมสุขภาพจิต) ได้สำรวจโดยสุ่มจากประชากรทั่วประเทศ 7,157 ราย พบความชุกของโรค bipolar disorder ในประเทศไทยร้อยละ 0.3 (ข้อมูลจากกรมการปกครอง ประชากรไทย ปี พ.ศ.2559 มีจำนวน 65.9 ล้านคน) ดังนั้นจะมีผู้ป่วย bipolar disorder ในประเทศไทย 197,700 คน

2. จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder ตามรหัส ICD10 จาก สปสช. (1 กันยายน 2558 - 31 ตุลาคม 2559) รหัส F31 - F319 มีจำนวน 21,562 คน

- จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น

ข้อมูลจาก ศ.นพ.มานิต หล่อตระกูล คณะแพทยศาสตร์ รพ.รามาธิบดี พบว่าผู้ป่วย bipolar disorder ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา อยู่ในช่วง 5-30% โดยคาดการณ์ว่าหากพิจารณาเฉพาะกรณีไม่ตอบสนองต่อยาในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ lithium และ valproate จะอยู่ที่ประมาณ 30% ของผู้ป่วย bipolar disorder ทั้งหมด

หากคำนวณจากความชุกจะมีจำนวนผู้ป่วยกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น 59,310 คน

หากคำนวณจาก ICD-10 จะมีจำนวนผู้ป่วยกรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น 6,469 คน

2. Guidelines

ตารางที่ 1 : แนวทางการรักษา Bipolar disorder type I

Search strategies

Database : BMJ best practice

Keyword : Bipolar disorder guideline

Guideline		1 st line	2 nd line
NICE2014 ⁽²⁾	manic episodes	-haloperidol, olanzapine, quetiapine or risperidone -ถ้าได้ lithium ให้เช็ค level ก่อนพิจารณา add on ยาอื่น	ถ้าอาการไม่ดีขึ้น ให้ add on lithium หรือ valproate
	depressive episode	-fluoxetine+olanzapine, or quetiapine -ถ้าได้ lithium ให้เช็ค level ก่อนพิจารณา add on ยาอื่น	olanzapine, lamotrigine
	long-term treatment	lithium	lithium+valproate, valproate, olanzapine, quetiapine
BAP 2016 ⁽³⁾	acute manic episodes	not taking long-term treatment haloperidol, olanzapine, risperidone and quetiapine	valproate, aripiprazole, carbamazepine, lithium

		taking long-term treatment	
		-haloperidol, olanzapine, risperidone and quetiapine , valproate -ถ้าได้ lithium ให้เช็ค level ก่อนพิจารณา add on ยาอื่น	ถ้าอาการไม่ดีขึ้น ให้ add on lithium หรือ valproate
	acute depressive episode	not taking long-term treatment / taking long-term treatment	
		quetiapine , lurasidone, olanzapine, olanzapine plus fluoxetine, lamotrigine as combination	-
	long-term treatment	lithium	valproate, olanzapine, lamotrigine, quetiapine , carbamazepine
CANMAT 2013 ⁽⁴⁾	acute mania	<u>Monotherapy</u> : lithium, divalproex, divalproex ER, olanzapine, risperidone, quetiapine , quetiapine XR, aripiprazole, ziprasidone, asenapine, paliperidone ER <u>Adjunctive therapy with lithium or divalproex</u> : risperidone, quetiapine, olanzapine, aripiprazole, asenapine	<u>Monotherapy</u> : carbamazepine, carbamazepine ER, haloperidol <u>Combination therapy</u> : lithium + divalproex
	acute bipolar I depression	<u>Monotherapy</u> : lithium, lamotrigine, quetiapine , quetiapine XR <u>Combination therapy</u> : lithium or divalproex + SSRI, olanzapine + SSRI, lithium + divalproex, lithium or divalproex + bupropion	<u>Monotherapy</u> : divalproex, lurasidone <u>Combination therapy</u> : quetiapine + SSRI, adjunctive modafinil, lithium or divalproex + lamotrigine, lithium or divalproex + lurasidone
	maintenance	<u>Monotherapy</u> : lithium, lamotrigine (limited efficacy in preventing mania), divalproex, olanzapine, quetiapine , risperidone LAI, aripiprazole <u>Adjunctive therapy with lithium or divalproex</u> : quetiapine , risperidone	<u>Monotherapy</u> : carbamazepine, paliperidone ER <u>Combination therapy</u> : lithium + divalproex, lithium + carbamazepine, lithium/divalproex+olanzapine,

		LAI, aripiprazole, ziprasidone	lithium + risperidone, lithium + lamotrigine, olanzapine + fluoxetine
VA/DoD 2010 ⁽⁵⁾		Likely to be Beneficial	Trade off between Benefit and Harm
	mania/hypomania or Mixed episode	Mania -lithium, valproate, carbamazepine, aripiprazole, olanzapine, quetiapine , risperidone, or ziprasidone -(lithium or valproate) + aripiprazole, olanzapine, quetiapine , or risperidone	Mania clozapine, oxcarbazepine
		Mixed Episode valproate, carbamazepine, olanzapine aripiprazole, risperidone, or ziprasidone	Mixed Episode clozapine, lithium, oxcarbazepine, quetiapine
	acute bipolar depression	lithium, quetiapine , lithium with adjunctive lamotrigine	olanzapine/fluoxetine, olanzapine, lamotrigine augmentation with SSRI, SNRI, bupropion, and MAOI
	maintaining remission	lithium, lamotrigine, olanzapine, quetiapine or olanzapine as adjunct to lithium or valproate	valproate, carbamazepine, aripiprazole
APA2002 ⁽⁶⁾	manic or mixed episodes	Severe lithium + antipsychotic or valproate + antipsychotic Less ill lithium, valproate, olanzapine	-ziprasidone or quetiapine แทน antipsychotic -carbamazepine or oxcarbazepine แทน lithium or valproate
	depressive episodes	lithium or lamotrigine	-lithium + antidepressant -add on lamotrigine, bupropion, paroxetine
	maintenance treatment	lithium, valproate	lamotrigine, carbamazepine or oxcarbazepine

ราชวิทยาลัย จิตแพทย์ แห่งประเทศไทย (2556) (7)	episode manic/ hypomanic/ mixed	antipsychotics+ (lithium หรือ valproate), olanzapine, quetiapine , aripiprazole, risperidone, haloperidol, lithium, valproate, carbamazepine หรือ ziprasidone
	episode depressed	quetiapine , lamotrigine, lithium, olanzapine+fluoxetine หรือ lithium+lamotrigine
	maintenance treatment	lithium, olanzapine, risperidone long-acting IM injection, aripiprazole, lamotrigine หรือ quetiapine augmented with valproate/lithium

BAP : British Association for Psychopharmacology

CANMAT : Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

VA/DoD : US Department of Veterans Affairs/Department of Defense

APA : American Psychiatric Association

3. Efficacy

3.1 ข้อมูลประสิทธิภาพจาก Micromedex 2017⁽¹⁷⁾

ตารางที่ 2 : ข้อมูลประสิทธิภาพจาก Micromedex 2017

No.	Generic Name	I		E		E		US FDA Approval	
		Strength of Evidence		Efficacy		Recommendation		Adult	Ped
		Adult	Ped	Adult	Ped	Adult	Ped		
1	Aripiprazole (Oral)	B	B	E	F	IIb	IIb	Yes	Yes (10-17 yr)
2	Quetiapine (Oral)	B	-	F	-	IIa	-	Yes	No
3	Olanzapine (Oral)	B	B	E	F	IIa	IIb	Yes	Yes (13-17 yr)
4	Lurasidone	B	-	F	-	IIb	-	Yes	No
5	Risperidone (Oral)	B	B	E	F	IIa	IIb	Yes	Yes(10-yr+)
6	Ziprasidone (Oral)	B	B	F	F	IIa	IIb	Yes	No

E = Effective F = Evidence favors Efficacy

3.2 ประสิทธิภาพของยาใน Bipolar depression

Database : Pubmed

Keyword : ("Meta-Analysis"[Publication Type] AND "Bipolar Disorder"[Mesh]) AND "Quetiapine Fumarate"[Mesh]

Date : 18 Oct 2016

จาก network meta-analysis โดย Taylor DM และคณะ, 2014⁽⁸⁾ ได้รวบรวมข้อมูลการศึกษา RCT ของการใช้ยารักษาผู้ป่วย bipolar depression จำนวน 8,331 คน เป็นระยะเวลา 4-16 สัปดาห์ ผลการศึกษา รายละเอียดในตารางที่ 3 และ 4 สรุปได้ดังนี้

- ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา olanzapine + fluoxetine มากที่สุด รองลงมาคือ lurasidone
- มีการเกิด switch to mania น้อยที่สุดในยา ziprasidone รองลงมาคือ quetiapine
- ยา olanzapine + fluoxetine, olanzapine, quetiapine, lurasidone, valproate, SSRIs, lithium และ TCAs เป็นยาที่มีประสิทธิภาพใน bipolar depression
- เมื่อพิจารณาทุก outcome ประกอบกันพบว่ายาที่เหมาะสมที่สุดในการให้ เป็น first-line คือ olanzapine + fluoxetine
- การรักษาอื่นๆ ได้แก่ MAOIs, ziprasidone, aripiprazole, risperidone มีประสิทธิภาพจำกัดหรือไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา bipolar depression

ตารางที่ 3 : Summary of rankings⁽⁸⁾

Symptom score change (effect size – highest first)	Response (highest likelihood first)	Switch to mania (lowest risk first)	Withdrawal (lowest risk first)
Olanzapine + fluoxetine	Olanzapine + fluoxetine	Ziprasidone	Olanzapine + fluoxetine
Olanzapine	Lurasidone	Quetiapine	Risperidone
Valproate	Valproate	TCA	Ziprasidone
SSRI	Quetiapine	SSRI	Olanzapine
Lurasidone	Lamotrigine	MAOI	Valproate

ตารางที่ 4 : Meta-analysis results for all pairwise comparisons⁽⁸⁾

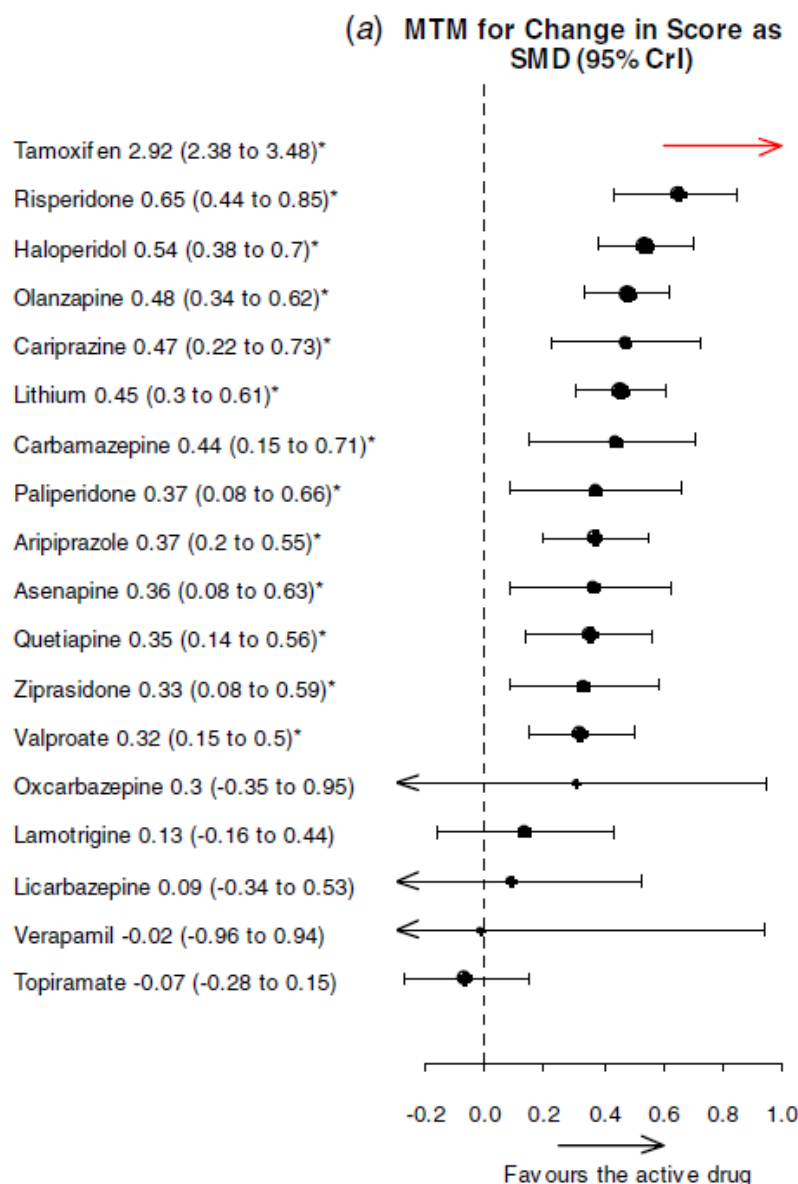
	No. of studies	Total no. participants	SMD < 0 favours bold treatment Depression Scale Standardised Mean Difference (95%CI)	OR < 1 favours bold treatment Switch to Mania Odds Ratio (95%CI)	OR > 1 favours bold treatment Response rate Odds Ratio (95%CI)	OR < 1 favours bold treatment Withdrawal Odds Ratio (95%CI)
Aripiprazole v						
Placebo	2	749	-0.10 (-0.25, 0.05)	1.68 (0.60, 4.68)	1.04 (0.77, 1.39)	1.64 (1.22, 2.20)
Lamotrigine v						
Placebo	5	1195	-0.17 (-0.32, -0.02)	2.34 (0.44, 12.5)	1.56 (1.23, 1.97)	1.10 (0.77, 1.57)
SSRI	1	20	0.09 (-0.91, 0.99)	1.00 (0.05, 18.6)	0.44 (0.07, 2.67)	0.43 (0.07, 2.68)
Olan + Fluox	1	410	0.28 (0.09, 0.48)	1.25 (0.48, 3.23)	0.67 (0.44, 1.00)	1.14 (0.76, 1.72)
Lithium v						
Placebo	1	269	-0.14 (-0.38, 0.10)	2.93 (0.30, 28.6)	1.41 (0.87, 2.30)	0.86 (0.50, 1.49)
Quetiapine	1	669	0.15 (-0.04, 0.34)	0.77 (0.22, 2.65)	0.81 (0.55, 1.21)	1.05 (0.68, 1.63)
Lurasidone v						
Placebo	2	853	-0.36 (-0.51, -0.22)	0.61 (0.12, 3.05)	2.60 (1.94, 3.48)	1.15 (0.82, 1.60)
MAOI v						
TCA	1	156	0.40 (0.08, 0.72)	0.66 (0.20, 2.17)	0.74 (0.39, 1.38)	1.20 (0.61, 2.37)
Olanzapine v						
Placebo	3	1329	-0.52 (-0.95, -0.10)	0.79 (0.43, 1.45)	1.58 (1.15, 2.16)	0.68 (0.54, 0.87)
Olanz + Fluox	1	456	0.27 (0.03, 0.51)	0.84 (0.31, 2.32)	0.51 (0.32, 0.82)	1.89 (1.17, 3.08)
Placebo v						
Aripiprazole	2	749	0.10 (-0.05, 0.25)	0.60 (0.21, 1.66)	0.97 (0.72, 1.29)	0.61 (0.45, 0.82)
Lamotrigine	5	1195	0.17 (0.02, 0.32)	0.43 (0.08, 2.29)	0.64 (0.51, 0.81)	0.91 (0.64, 1.30)
Lithium	1	269	0.14 (-0.10, 0.38)	0.34 (0.04, 3.32)	0.71 (0.44, 1.15)	1.16 (0.67, 1.99)
Olanzapine	3	1329	0.52 (0.10, 0.95)	1.26 (0.69, 2.31)	0.63 (0.46, 0.87)	1.46 (1.16, 1.85)
Quetiapine	4	2614	0.29 (0.15, 0.43)	1.68 (0.90, 3.15)	0.54 (0.45, 0.65)	1.05 (0.82, 1.34)
SSRI	3	385	0.53 (-0.12, 1.18)	0.94 (0.43, 2.09)	0.52 (0.19, 1.42)	1.54 (0.88, 2.69)
TCA	2	141	0.50 (0.02, 0.97)	0.39 (0.07, 2.09)	0.59 (0.20, 1.75)	1.45 (0.73, 2.87)
Valproate	3	97	0.43 (0.03, 0.84)	0.68 (0.20, 2.31)	0.26 (0.09, 0.70)	1.31 (0.58, 2.96)
Ziprasidone	1	198	0.02 (-0.21, 0.25)	4.93 (0.23, 103)	1.01 (0.63, 1.60)	1.54 (0.96, 2.49)
Lurasidone	2	853	0.36 (0.22, 0.51)	1.63 (0.33, 8.14)	0.38 (0.29, 0.51)	0.87 (0.63, 1.22)
Olanz + Fluox	1	463	0.45 (0.21, 0.71)	0.82 (0.30, 2.23)	0.35 (0.22, 0.56)	2.84 (1.74, 4.62)
Quetiapine v						
SSRI	1	613	-0.22 (-0.42, -0.01)	0.26 (0.12, 0.57)	1.51 (1.03, 2.29)	0.90 (0.60, 1.35)
Lithium	1	669	-0.15 (-0.34, 0.04)	1.31 (0.38, 4.55)	1.23 (0.83, 1.82)	0.95 (0.61, 1.47)
Placebo	4	2614	-0.29 (-0.43, -0.15)	0.59 (0.32, 1.11)	1.85 (1.53, 2.23)	0.96 (0.74, 1.23)
Risperidone v						
SSRI	1	20	0.32 (-0.56, 1.21)	0.33 (0.01, 9.26)	0.44 (0.03, 5.88)	0.25 (0.17, 29.8)
SSRI v						
TCA	3	174	-0.19 (-0.56, 0.19)	0.45 (0.07, 3.10)	1.55 (0.84, 2.84)	0.73 (0.37, 1.44)
Lamotrigine	1	20	-0.09 (-0.99, 0.81)	1.00 (0.05, 18.6)	2.25 (0.38, 13.47)	2.33 (0.37, 14.61)
Placebo	3	385	-0.53 (-1.18, 0.12)	1.06 (0.48, 2.34)	1.94 (0.71, 5.31)	0.65 (0.37, 1.13)
Quetiapine	1	613	0.22 (0.01, 0.42)	3.80 (1.76, 8.20)	0.65 (0.44, 0.97)	1.11 (0.74, 1.68)
Risperidone	1	20	-0.32 (-1.21, 0.56)	3.00 (0.11, 83.4)	2.25 (0.17, 29.8)	4.00 (0.55, 29.10)
TCA v						
SSRI	3	174	0.19 (-0.19, 0.56)	2.22 (0.32, 15.2)	0.65 (0.35, 1.19)	1.37 (0.70, 2.70)
MAOI	1	156	-0.40 (-0.72, 0.08)	1.52 (0.46, 5.03)	1.36 (0.72, 2.55)	0.83 (0.42, 1.64)
Placebo	2	141	-0.50 (-0.97, -0.02)	2.57 (0.48, 13.8)	1.70 (0.57, 5.03)	0.69 (0.35, 1.37)
Valproate v						
Placebo	3	97	-0.43 (-0.84, -0.03)	1.47 (0.43, 4.97)	3.90 (1.43, 10.66)	0.76 (0.34, 1.71)
Ziprasidone v						
Placebo	1	198	-0.02 (-0.25, 0.21)	0.20 (0.01, 4.26)	0.99 (0.63, 1.58)	0.65 (0.40, 1.05)
Olanz + Fluox v						
Lamot	1	410	-0.28 (-0.48, -0.09)	0.80 (0.31, 2.07)	1.50 (1.00, 2.25)	0.88 (0.58, 1.32)
Placebo	1	463	-0.48 (-0.70, -0.21)	1.22 (0.45, 3.33)	2.86 (1.77, 4.62)	0.35 (0.22, 0.57)
Olanzapine	1	456	-0.27 (-0.51, -0.03)	1.19 (0.43, 3.27)	1.96 (1.22, 3.14)	0.53 (0.33, 0.86)

SMD: Negative values favour first treatment; Response an OR > 1 favours 1st treatment; Withdrawal and switch to mania OR <1 favours bold treatment. Bold figures indicate statistically significant outcomes (95% CIs do not include 0.0).

3.3 ประสิทธิภาพของยาใน bipolar mania

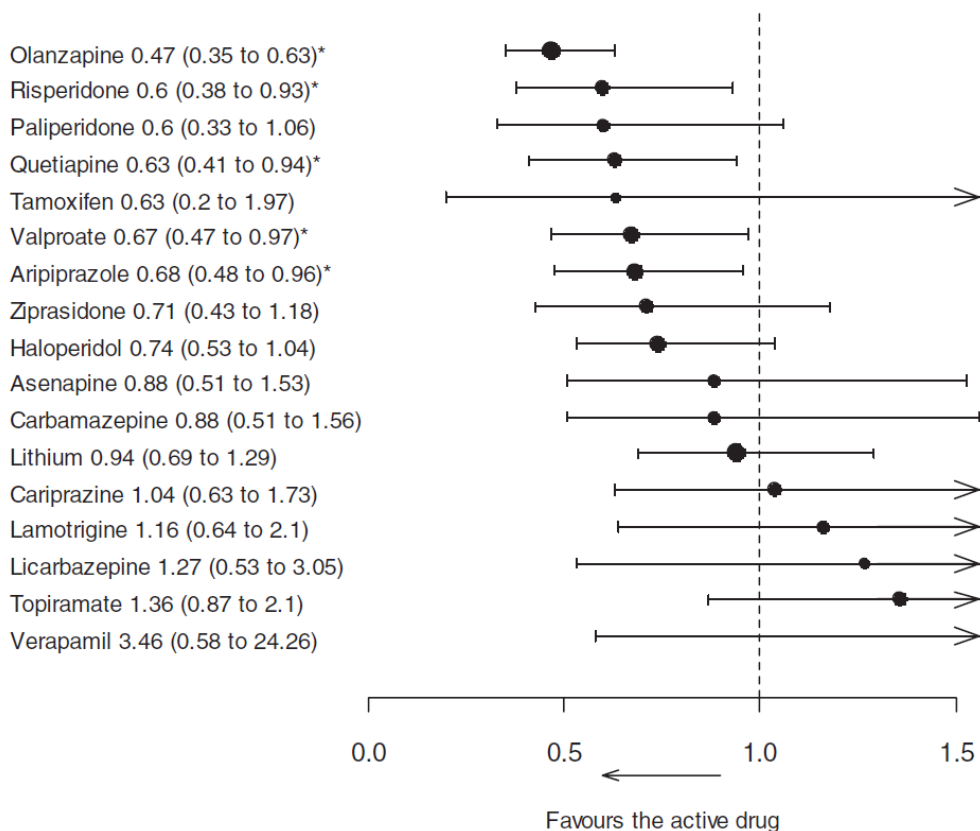
จาก network meta-analysis ของ Yildiz A. และคณะ, 2015⁽⁹⁾ ได้รวบรวมข้อมูลการศึกษา RCT ของการใช้ยารักษาผู้ป่วย bipolar mania จำนวน 14,256 คน ผลการศึกษาพบว่า มียาทั้งสิ้น 13 รายการที่ทำให้อาการของผู้ป่วย mania ดีขึ้นเมื่อเทียบกับ placebo ได้แก่ aripiprazole, asenapine, carbamazepine, cariprazine, haloperidol, lithium, olanzapine, paliperdone, quetiapine, risperidone, tamoxifen, valproate และ ziprasidone สำหรับยาที่ไม่มีประสิทธิภาพมี 5 รายการ คือ oxcarbazepine, lamotrigine, licarbazepine, topiramate, และ verapamil

ภาพที่ 1 : Forest plots for efficacy of antimanic drugs compared with placebo



หมายเหตุ : Treatments are ranked by the point estimates on the primary outcome. (a) Standardized mean differences [SMD, with 95% CrI (horizontal bars)] in reduction of mania symptom ratings between 18 candidate antimanic agents v. placebo, based on the multiple treatment meta-analysis (MTM) (*) Indicates significantly superior effect compared to placebo

ภาพที่ 2 : Forest plot for all-cause discontinuation rates of antimanic drugs compared with placebo



หมายเหตุ : Treatments are ranked by the point estimates as odds ratio (OR) with 95% credible interval (horizontal bars), based on MTM. (*) Indicates significantly less all-cause discontinuation rates compared to placebo.

3.4 ประสิทธิภาพของการใช้ยา Quetiapine ในการรักษา treatment-resistant bipolar depression

จากบทความ review article 2 บทความ^(18, 19) พบ 1 งานวิจัย⁽¹⁰⁾ ที่มีการใช้ยา quetiapine (mean dose 188.5 mg/d) ร่วมกับ lamotrigine (mean dose 204.2 mg/d) นาน 3 เดือน ในการรักษาผู้ป่วย treatment-resistance bipolar depression จำนวน 39 คน (resistant ต่อ quetiapine หรือ lamotrigine ในการใช้เป็นยาเดี่ยวหรือร่วมกับยาคืออื่น) ผลการศึกษาพบว่า euthymia rate เพิ่มขึ้น (0.0% to 46.2%) syndromal depression rate ลดลง (79.5% to 30.8%) subsyndromal depression rate ลดลง (20.5% to 15.4%) คะแนน Clinical Global Impression-Severity ดีขึ้น (mean change, -1.0) คะแนน Global Assessment of Functioning ดีขึ้น (mean change, +5.9)

4. Safety

ยา quetiapine มีผลข้างเคียงที่แตกต่างจาก placebo อย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ง่วงนอน ปากแห้ง ท้องผูก นอนไม่หลับ น้ำหนักเพิ่ม และ hypothyroidism รายละเอียดดังตารางที่ 5 และ 6

ตารางที่ 5 : ผลข้างเคียงของยา quetiapine เทียบกับ placebo ในการรักษา bipolar depression 802 ราย⁽¹¹⁾

Adverse Event	Quetiapine 300 mg/d (n = 260)			Quetiapine 600 mg/d (n = 267)			Placebo (n =131)	
	n	%	P Value (vs placebo)	n	%	P Value (vs placebo)	n	%
Somnolence	47	18.1	< .001	47	17.6	< .001	5	3.8
Dry mouth	37	14.2	< .001	40	15.0	< .001	2	1.5
Dizziness	25	9.6	0.174	30	11.2	0.066	7	5.3
Headache	19	7.3	0.045	23	8.6	0.118	18	13.7
Sedation	16	6.2	0.042	14	5.2	0.103	2	1.5
Constipation	12	4.6	0.403	21	7.9	0.026	3	2.3
Nausea	10	3.8	0.143	15	5.6	0.510	10	7.6
Diarrhea	6	2.3	0.518	7	2.6	0.540	5	3.8
Insomnia	6	2.3	0.138	3	1.1	0.017	7	5.3
Tremor	2	0.8	1.000	9	3.4	0.176	1	0.8

ตารางที่ 6 : ผลข้างเคียงของยา Quetiapine เมื่อใช้ร่วมกับ Lithium หรือ Divalproex ในการใช้เป็น Maintenance treatment ในผู้ป่วย bipolar I disorder 1,953 ราย⁽¹²⁾

Adverse Event	Quetiapine +Lithium or Divalproex (N=310)		Placebo + Lithium or Divalproex (N=313)		P value (Quetiapine Vs Placebo)
	N	%	N	%	
Upper respiratory tract infection	36	11.6	25	8.0	0.139
Headache	31	10.0	42	13.4	0.213
Nausea	30	9.7	36	11.5	0.516
Insomnia	29	9.4	61	19.5	<0.001
Nasopharyngitis	28	9.0	29	9.3	1.000
Tremor	27	8.7	26	8.3	0.887
Sedation	22	7.1	3	1.0	<0.001

Weight increase	21	6.8	8	2.6	0.013
Hypothyroidism	20	6.5	4	1.3	<0.001
Vomiting	19	6.1	19	6.1	1.000
Back pain	18	5.8	21	6.7	0.741
Influenza	18	5.8	19	6.1	1.000
Cough	18	5.8	12	3.8	0.267
Diarrhea	16	5.2	26	8.3	0.150
Arthralgia	16	5.2	13	4.2	0.574

5. Cost

5.1 Cost Effectiveness

5.1.1 จากการศึกษาของ Woodward TC et al. (2009)⁽¹³⁾ ที่ศึกษา cost-effectiveness ของ quetiapine (QTP) เมื่อใช้ร่วมกับ lithium (Li) หรือ divalproex (DVP) เปรียบเทียบกับการใช้ Li หรือ DVP เพียงอย่างเดียว ในการรักษา bipolar disorder แบบ maintenance treatment

ตารางที่ 7 : ผลการศึกษาเปรียบเทียบ QTP + Li/DVP vs. placebo + Li/DVP ที่ติดตามในช่วง 2 ปี

Treatment	Costs (per patient)	Utilities (per patient)	C/E	ICER (per patient)
QTP + Li/DVP	\$12,930,318 (12,930)	1,491 (1.491)	\$9,604	Dominant
Placebo + Li/DVP	\$12,936,708 (12,937)	1,440 (1.440)	\$10,731	—
QTP, quetiapine; Li, lithium; DVP, divalproex; C/E, cost-effectiveness; ICER, incremental cost-effectiveness ratio.				
สรุป QTP + Li/DVP มี cost-effective maintenance treatment สำหรับผู้ป่วย bipolar I disorder เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาด้วย Li หรือ DVP เพียงอย่างเดียว				

5.1.2 การศึกษาของ Bridle C at el. (2004)⁽¹⁴⁾ ที่ทำการศึกษาแบบ systematic review และ economic evaluation ของ clinical และ cost-effectiveness ของ quetiapine, olanzapine และ valproate semisodium ในการรักษา mania associated with bipolar disorder. ผลการศึกษาจาก base-case analysis ดังตารางที่ 8

ตารางที่ 8 : Base-case estimates of mean costs and response rates for the five strategies, together with incremental analysis

Drug	Cost (£)	Response ^c	ICER	Probability cost- effective for maximum WTP ^a			
				£0	£10,000	£20,000	£30,000
Lithium	3162	0.4993	Dominated	0	0.1439	0.1549	0.1585
Valproate	3139	0.4519	Dominated	0	0.0105	0.0107	0.0107
Quetiapine	3165	0.4650	Dominated	0	0.0223	0.0242	0.0247
Olanzapine	3161	0.5371	£7179 ^b	0	0.4163	0.4399	0.4484
Haloperidol	3047	0.5212		1	0.407	0.3703	0.3577

^a The probability that each strategy is more cost-effective than the others conditional on different maximum willingness to pay (WTP) for an additional responder.

^b The ICER for olanzapine versus haloperidol.

^c Response rates based on an improvement in a patient's manic symptoms is specific to the treatment of mania in bipolar patients.

สรุป - ICER ของ olanzapine เมื่อเทียบกับ haloperidol เท่ากับ £7179 per additional responder.
 - พบว่าตัวเลือกที่เหมาะสมขึ้นกับความเต็มใจจ่าย per additional responder ถ้าความเต็มใจจ่ายต่ำกว่า £7,179 per additional responder. haloperidol เป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด ถ้าความเต็มใจจ่ายอย่างน้อย £7,179 per additional responder. olanzapine จะกลายเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุด(£7,179 = 311,858 บาท)

5.2 Budget Impact

ตารางที่ 9 : จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder

จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder ในประเทศไทย	จำนวนผู้ป่วย bipolar disorder กรณีไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น
ความชุก 0.3% ⁽¹⁾ ของคนไทย = 197,700 คน	30% = 59,310 คน
ICD-10 รหัส F31-F319 = 21,562 คน	30% = 6,469 คน

ตารางที่ 10 : การคำนวณผลกระทบงบประมาณต่อปี

ยา	ความแรง	ราคาเสนอเข้าบัญชี (รวม vat)	ราคาที่ต้องรองได้ในเงื่อนไข schizophrenia (รวม vat)	Budget impact
Quetiapine	200 mg	85.60 บาท/เม็ด	18.82 บาท/เม็ด	20,607.9 บาท/คน/ปี*
กรณี 1 : ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น = 59,310 คน				1,222,254,549 บาท/ปี
กรณี 2 : ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่น = 6,469 คน				133,312,505 บาท/ปี

*ขนาดยาที่ใช้ในการคำนวณคือ 600 mg/day (หากเป็นการป่วยครั้งแรก ระยะเวลาให้ยาประมาณ 1 ปี)

Reference:

1. อนุรักษ์ บัณฑิตยชาติ, พนมศรี เสาร์สาร, ภัคนพิน กิตติรักษนนท์, วรวรรณ จุฑา. ระบาดวิทยาของความผิดปกติทางจิตของประชาชนไทย วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. 2544;46(4):335-43.
2. National Institute for Health and Care Excellence 2014. Bipolar disorder: assessment and management 2014 [updated February 2016]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg185>.
3. Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, Aronson JK, Barnes TRH, Cipriani A, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of psychopharmacology* (Oxford, England). 2016;30(6):495-553.
4. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*. 2013;15(1):1-44.
5. Department of Veterans Affairs; Department of Defense; the Management of Bipolar Disorder Working Group. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Bipolar Disorder in Adults. 2010.
6. Hirschfeld RMA, Bowden CL, Gitlin MJ, Keck PE, Suppes T, Thase ME, et al. Practice Guideline for The Treatment of Patients With Bipolar Disorder Second Edition. American Psychiatric Association. 2002.
7. ราชวิทยาลัยจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ยารักษาโรคทางจิตเวช (2556). วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย. 2556;58(3):221-32.
8. Taylor DM, Cornelius V, Smith L, Young AH. Comparative efficacy and acceptability of drug treatments for bipolar depression: a multiple-treatments meta-analysis. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2014;130(6):452-69.
9. Yildiz A, Nikodem M, Vieta E, Correll CU, Baldessarini RJ. A network meta-analysis on comparative efficacy and all-cause discontinuation of antimanic treatments in acute bipolar mania. *Psychological Medicine*. 2014;45(2):299-317.
10. Ahn YM, Nam JY, Culver JL, Marsh WK, Bonner JC, Ketter TA. Lamotrigine plus quetiapine combination therapy in treatment-resistant bipolar depression. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*. 2011;23(1):17-24.
11. Young AH, McElroy SL, Bauer M, Philips N, Chang W, Olausson B, et al. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *The Journal of clinical psychiatry*. 2010;71(2):150-62.
12. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B. Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *The American journal of psychiatry*. 2009;166(4):476-88.
13. Woodward TC, Tafesse E, Quon P, Kim J, Lazarus A. Cost-effectiveness of quetiapine with lithium or divalproex for maintenance treatment of bipolar I disorder. *Journal of medical economics*. 2009;12(4):259-68.
14. Bridle C, Palmer S, Bagnall AM, Darba J, Duffy S, Sculpher M, et al. A rapid and systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of newer drugs for treatment of mania associated with bipolar affective disorder. *Health technology assessment* (Winchester, England). 2004;8(19):iii-iv, 1-187.
15. Soreff S. Bipolar Affective Disorder [Internet] [updated 2016 Feb 19; cited 2016 Oct 13]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/286342-overview#a1>.
16. Soreff S. Bipolar Affective Disorder [Internet] [updated 2016 Feb 19; cited 2016 Oct 13]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/286342-overview#a6>.
17. Truven Health Analytics. 2017 [cited 2017 July 31]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/>.
18. Hui Poon S, Sim K, Baldessarini RJ. Pharmacological Approaches for Treatment-resistant Bipolar Disorder. *Current neuropharmacology*. 2015;13(5):592-604.
19. Poon SH, Sim K, Sum MY, Kuswanto CN, Baldessarini RJ. Evidence-based options for treatment-resistant adult bipolar disorder patients. *Bipolar disorders*. 2012;14(6):573-84.

ภาคผนวก

สืบค้นข้อมูลจากรฐานข้อมูล uptodate เพิ่มเติม (17/8/2560)

Second-line — For patients who do not tolerate first-line maintenance pharmacotherapy (ie, the regimen that resolved the acute bipolar mood episode), the following medications are considered second-line monotherapy because each has consistently demonstrated its efficacy in multiple randomized trials; the drugs are presented in our general order of preference based upon the number of trials conducted, risk of side effects, and cost:

- [Lithium](#) (แนะนำเป็น firstline ด้วย)
- [Valproate](#) (แนะนำเป็น firstline ด้วย)
- [Quetiapine](#) (แนะนำเป็น firstline ด้วย)
- [Lamotrigine](#)

Use of [lithium](#), [valproate](#), [quetiapine](#), or [lamotrigine](#) as maintenance treatment is consistent with multiple practice guidelines

Resistant patients

For patients who do not respond to [lithium](#) plus an antipsychotic or to [valproate](#) plus the same antipsychotic, we suggest starting a **third medication** combination involving lithium or valproate plus an antipsychotic.

Third medication : [aripiprazole](#), [haloperidol](#) (or another first-generation antipsychotic), [olanzapine](#), [quetiapine](#), or [risperidone](#)