

- อายุที่มากขึ้น เป็นที่ทราบแล้วว่าความชุกของ AD เพิ่มขึ้นตามอายุ
- มีประวัติครอบครัวที่เป็น AD
- พันธุกรรมชนิด Apolipoprotein E-4 (APOE-4 genotype)
- Down's syndrome เป็นภาวะปัญญาอ่อน ที่มีลักษณะพยาธิวิทยาคล้ายคลึงกับ AD และผู้ป่วย Down's syndrome อาจเป็น AD ได้ในเวลาต่อมา ซึ่งจะพบได้ในช่วงอายุ 30-40 ปี โดยระยะเริ่มแรกของโรคอาจเกิดในช่วงอายุ 30 ปี ซึ่งจะเร็วกว่าประชากรทั่วไป

1.2.2 ปัจจัยเสี่ยงรอง ได้แก่

- ระดับการศึกษา พบว่าประชากรกลุ่มที่มีการศึกษาดีเป็น AD น้อยกว่าประชากรที่ด้อยการศึกษา
- เพศ พบว่าเพศหญิงจะเกิดอาการสมองเสื่อมได้มากกว่าเพศชาย อาจเป็นเพราะเพศหญิงมีอายุยืนมากกว่าเพศชาย หรืออาจเกี่ยวข้องกับภาวะฮอร์โมน หรืออาจเป็นระดับการศึกษาที่บางพื้นที่เพศหญิงได้รับการศึกษาน้อยกว่าเพศชาย
- ภัยอันตรายต่อศีรษะ
- โรคหลอดเลือดสมอง
- การได้รับพิษจากสารเคมีต่างๆ

1.3 พยาธิสภาพ (13)

ปัจจุบันเชื่อว่า AD เป็นโรคที่เกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาทในสมอง โดยมีการเสื่อมสภาพของระบบโคลิเนอร์จิกที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง ร่วมกับการเพิ่มความหนาแน่นของ amyloid plaques พบว่าสมองของผู้ป่วย AD จะมีปริมาณของ acetylcholine (ACh) ลดลง

1.4 อาการและการดำเนินของโรค

อาการและการดำเนินของโรค (15) แบ่งเป็น 3 ระยะ ดังนี้

1.4.1 ระยะแรก (1-3 ปี) มีอาการสูญเสียความทรงจำ เห็นได้ชัดเจนคือสูญเสียความจำระยะสั้น (short term memory) ผู้ป่วยลืมการสนทนาที่เพิ่งพูดไป ทำให้ถามซ้ำซากจนคิดสับสน ผู้ป่วยจะจดจำเหตุการณ์ในอดีตได้ดีกว่า มีปัญหาในการใช้ภาษาตั้งแต่ช่วงแรกๆ ของโรค โดยเลือกคำมาใช้ไม่ถูกต้อง หรือเรียกชื่อคน สิ่งของไม่ถูกต้อง ระยะนี้ผู้ป่วยจะเริ่มหลงทิศ และหลงทาง ถ้าไปอยู่ในสถานที่ไม่คุ้นเคย แต่ผู้ป่วยยังสามารถดูแลตัวเองและทำกิจวัตรประจำวันง่าย ๆ ได้เป็นปกติ เช่น กินอาหาร ทำความสะอาดร่างกาย แต่กิจวัตรประจำวันที่สลับซับซ้อน เช่น คิดบัญชีรับ-

จ่ายของบ้าน เริ่มบกพร่อง ผู้ป่วยบางรายอาจมีบุคลิกภาพเปลี่ยนแปลงได้ เช่น ฉุนเฉียว เศร้าหมอง
อย่างไรก็ตามในช่วงนี้การตรวจร่างกายทั่วไปและการตรวจทางห้องปฏิบัติการยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ

1.4.2 ระยะที่ 2 (2-10 ปี) อาการสับสนจะเป็นมากขึ้น จะเริ่มจำสิ่งที่ทำไปแล้วไม่ได้
เช่น กินอาหารแล้วบอกว่ายังไม่ได้กิน บ่นของหายเพราะวางของผิดที่ จำชื่อเพื่อนหรือญาติไม่ได้
การพูดอาจยังช้าและสั้น มีปัญหาในการทำกิจวัตรประจำวันที่ซับซ้อน การดูแลตนเองเริ่ม
บกพร่องไม่ค่อยสนใจสุขลักษณะ เช่น การแปรงฟัน หวีผม การชำระร่างกายภายหลังขับถ่ายเสร็จ
การใช้อุปกรณ์ในชีวิตประจำวันจะยากลำบากมากขึ้น ผู้ป่วยอาจมีอาการหวาดระแวง เห็นภาพ
หลอนและหูแว่วได้ การตรวจร่างกายจะพบความผิดปกติทาง motor system อาจพบความผิดปกติ
ในการตรวจ computer scan สมองหรือตรวจคลื่นสมอง

1.4.3 ระยะที่ 3 (3-12 ปี) เป็นระยะสุดท้ายของโรค ผู้ป่วยสูญเสียความจำจนไม่
สามารถจดจำคนใกล้ตัว หรือจำชื่อตัวเองไม่ได้ ไม่สามารถดูแลตนเองได้ พูดน้อยลงมากจนไม่พูด
เลยในที่สุดผู้ป่วยจะพูดไม่ได้ เดินไม่ได้ กลืนอาหารโดยที่ไม่รู้จักการเคี้ยว ไม่สามารถกำหนดหรือ
ควบคุมการขับถ่าย ผู้ป่วยจะนอนติดเตียง แขน ขาเกร็งงอ ต้องได้รับการดูแลตลอด 24 ชั่วโมง การ
เสียชีวิตมักมีสาเหตุจากโรคปอดบวมเนื่องจากสำลักอาหารหรือติดเชื้อจากแผลกดทับ

1.5 การวินิจฉัย (14-18)

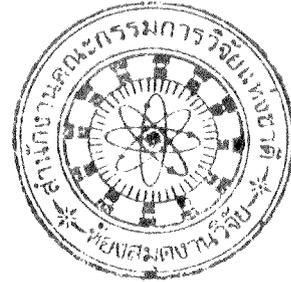
ในปัจจุบันยังคงเป็นปัญหาเพราะขาดตัวชี้วัดทางชีวภาพที่จำเพาะกับโรค (specific
biological marker) วิธีการแน่นอนในการวินิจฉัยโรค คือ การตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อสมอง ซึ่ง
จะทำได้หลังจากที่ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว หรือเป็นการตัดชิ้นเนื้อสมองมาตรวจ ในทางปฏิบัติผู้ป่วยจะ
ถูกคัดกรองและวินิจฉัยว่าเป็น AD โดยการตรวจร่างกาย การตรวจสอบประวัติของผู้ป่วย (ซึ่งควร
จะรวบรวมประวัติจากผู้ป่วย ญาติ และผู้ใกล้ชิดที่เชื่อถือได้ แล้วนำข้อมูลมาเปรียบเทียบกัน) รวมถึง
การใช้แบบสอบถามและแบบทดสอบต่างๆ ตรวจสอบสถานะการรับรู้และจิตใจ (specific cognitive
and psychological test)

เครื่องมือที่ใช้คัดกรองเพื่อประเมิน cognitive function ที่เป็นมาตรฐานและถูก
แนะนำโดยองค์การและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา คือ แบบประเมินที่เรียกว่า ADAS-cog
(Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale) ซึ่งเป็นแบบประเมินที่มีคะแนนเต็ม
70 คะแนนและเป็น error score กล่าวคือ คะแนน 0 จัดว่าปกติ แต่คะแนน 70 แสดงว่ามีอาการ
รุนแรงที่สุด แต่ ADAS-cog เป็นเครื่องมือที่ต้องใช้ระยะเวลาในการประเมินนาน เหมาะสำหรับการทำ
วิจัยเท่านั้น ส่วนเครื่องมือคัดกรองที่ใช้กันบ่อยได้แก่ The Mini-Mental State Examination
(MMSE) ซึ่งมีหลายรุ่น โดยเฉพาะที่มีการดัดแปลง MMSE เดิมมาเป็นแบบที่เหมาะสมสำหรับใช้
ทดสอบผู้ป่วยไทย เช่น Thai Mental State Examination (TMSE) เป็นเครื่องมือที่มีคะแนนการ
ทดสอบรวม 30 คะแนน เกี่ยวกับด้านต่างๆ คือ orientation 6 คะแนน registration 3 คะแนน

attention 5 คะแนน calculation 3 คะแนน language and abstract thinking 10 คะแนน recall 3 คะแนน คนที่ได้คะแนน 0 แสดงว่ามีอาการรุนแรง แต่ถ้าได้คะแนน 30 แสดงว่าเป็นปกติ

นอกจากเครื่องมือที่ใช้ในการคัดกรองผู้ป่วย AD แล้วยังมีการสร้างเกณฑ์เพื่อใช้ในการวินิจฉัย AD ได้แก่

- The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) ประกอบด้วยเกณฑ์ดังนี้คือ ความบกพร่องในการใช้ความคิดอย่างมีเหตุผล ระยะเวลา ความบกพร่องในการคิดหาเหตุผล ความบกพร่องไม่ใช่อาการเพื่อคลั่งระดับรุนแรง ความแปรปรวนที่เกิดขึ้นนี้ไม่ได้เกิดจาก major depression schizophrenia
- The International Classification of Disease (ICD-10) ซึ่งประกอบด้วย
 - ก)มีข้อมูลที่บ่งว่าผู้ป่วยมีอาการดังต่อไปนี้
 - (1)มีความเสื่อมของความจำ
 - (2)มีความเสื่อมของการทำงานของสมองในด้านอื่นๆ
 - ข)ขณะที่มีอาการตามข้อ ก(1) และ (2) ต้องมีการรับรู้ในเรื่องสิ่งแวดล้อม โดยต้องไม่ใช่ภาวะเพื่อหรือไม่อยู่ภายใต้ฤทธิ์ของยาและสารเสพติด
 - ค)มีการลดลงของการควบคุมอารมณ์และความต้องการ มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะพฤติกรรม
 - ง)อาการตามข้อ ก เป็นต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน ถ้าเป็นน้อยกว่า 6 เดือน ให้การวินิจฉัยว่ามีแนวโน้มจะมีภาวะสมองเสื่อม
- The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) เป็นหลักเกณฑ์ที่แบ่งการวินิจฉัยเป็น 3 ระดับคือ possible, probable และ definite โดยให้การวินิจฉัยเป็น possible AD เมื่อไม่สามารถระบุเป็นโรคสมองเสื่อมอื่นๆ ได้หรือระยะเวลาของอาการ (onset of symptoms) ไม่ใช่เป็นแบบ AD ที่พบทั่วไป กรณี probable dementia หมายถึงผู้ป่วยต้องมีอาการของโรคสมองเสื่อมและมีประวัติหรืออาการที่พบได้ในผู้ป่วย AD ส่วน definite AD นั้นเป็นการวินิจฉัยโดยการตรวจทางพยาธิวิทยาของเนื้อสมอง หรือเป็นการตัดชิ้นเนื้อสมองมาตรวจ ซึ่งจะทำได้หลังจากที่ผู้ป่วยเสียชีวิตแล้ว



1.6 การรักษา (12,14,18)

สามารถจำแนกได้เป็น 2 แนวทางคือ

1.6.1 การรักษาโดยการไม่ใช้ยา

ปัญหาพฤติกรรมต่างๆ ของผู้ป่วย AD จะแตกต่างกันในแต่ละราย และจะเปลี่ยนไปเมื่อภาวะของโรคดำเนินไป บ่อยครั้งที่การรักษาปัญหาเหล่านี้ไม่ประสบความสำเร็จจากการใช้ยาโดยตรง ดังนั้นการจัดการแก้ปัญหาทางพฤติกรรมโดยไม่ใช้ยาอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่ง ดังแสดงในตาราง 2.1

ตาราง 2.1 ปัญหาที่พบบ่อยและข้อเสนอแนะ

ปัญหาด้านพฤติกรรม	ข้อเสนอแนะ
การกิน เช่น จำไม่ได้ว่ากินอาหารไปแล้ว ไม่รู้จักวิธีใช้ช้อนส้อม หรือมีปัญหาการกลืน การเคี้ยว	<ul style="list-style-type: none"> -ตรวจสอบสุขภาพเหงือกและฟันเป็นระยะๆ -บ้วนปากทุกครั้ง หลังรับประทานอาหาร -ให้กินข้าวพร้อมกับคนอื่นๆ ในครอบครัว -ให้อาหารชนิดที่คุ้นเคย ไม่ลำบากต่อการเคี้ยว
การแต่งตัว เช่น จำไม่ได้ว่าเก็บเสื้อผ้าไว้ที่ไหน เอาเสื้อผ้าที่ใส่แล้ว ไปเก็บในตู้แทนที่จะใส่ ตะกร้าผ้าซัก ไม่ทราบว่าจะต้องใส่อะไรก่อน-หลัง	<ul style="list-style-type: none"> -ช่วยเตรียมเสื้อผ้าให้ผู้ป่วย -คงสถานที่แต่งตัวให้เป็นตำแหน่งเดิม -เลือกเสื้อผ้าที่ใส่ง่ายและสบาย
การอาบน้ำ เช่น ลืมที่จะอาบน้ำ หรือลืมวิธีอาบน้ำ	<ul style="list-style-type: none"> -คงกิจวัตรการอาบน้ำของผู้ป่วยไว้ให้เหมือนเดิม เช่น อาบน้ำหลังกินข้าวเย็น -ควรระวังความปลอดภัยของผู้ป่วย เช่น มีราวเหล็กข้างผนังไว้สำหรับยึดกันหกล้ม -อาจต้องช่วยผู้ป่วยเมื่อถึงคราวจำเป็น
การขับถ่าย เช่น อาจกลั้นอุจจาระไม่ได้ หาห้องน้ำไม่เจอ เข้าไปในห้องน้ำแล้วไม่รู้ว่าจะทำอย่างไร	<ul style="list-style-type: none"> -พยายามจัดเวลาเข้าห้องน้ำให้เป็นประจำ เช่น ขับถ่ายหลังกินอาหารเช้า -เสื้อผ้าสวมใส่ควรถอดออกง่าย -เตรียมกระโถนปัสสาวะไว้ใกล้ๆ ที่นอน -อาจใช้ผ้าอ้อมสำหรับผู้สูงอายุ
การนอน เช่น หลับมากในตอนกลางวัน ไม่ยอมนอนตอนกลางคืน ตื่นกลางดึกบ่อยๆ	<ul style="list-style-type: none"> -หลีกเลี่ยงการนอนระหว่างวัน แต่อาจให้งีบหลับได้ช่วงหลังอาหารกลางวัน แต่ไม่ควรเกิน 3 โมงเย็น -กระตุ้นให้มีกิจกรรมการเคลื่อนไหว เช่น เดินเล่นออกกำลังกาย -จัดที่นอนที่คุ้นเคย

1.6.2 การรักษาโดยการให้ยา

ปัจจุบันมียาที่ถือว่ามีประสิทธิผลดีต่อการบำบัดรักษาผู้ป่วย AD และถือว่าเป็นที่ยอมรับในการรักษาผู้ป่วยโรคนี้คือ ยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) และ ยากลุ่ม NMDA receptor antagonist ในที่นี้จะกล่าวถึงเฉพาะยาในกลุ่ม AChEIs เท่านั้น

ยากลุ่ม AChEIs ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำลาย acetylcholine ในสมอง เนื่องจากผู้ป่วย AD มีการขาดสารนี้ทำให้การติดต่อประสานงานของเซลล์สมองที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับด้านความจำบกพร่องไป ยากลุ่มนี้จะไปยับยั้งการทำลาย acetylcholine ทำให้ acetylcholine ในสมองมีปริมาณมากขึ้นได้ ยากลุ่มนี้ที่มีใช้ในประเทศไทย ได้แก่ donepezil, rivastigmine, galantamine ยาในกลุ่มนี้มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่แตกต่างกัน ดังแสดงในตาราง 2.2

ตาราง 2.2 แสดงคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาของยากลุ่ม acetylcholinesterase inhibitors

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
Trade name (company)	Aricept (Eisai)	Exelon (Novartis)	Reminyl (Janssen)
Enzyme inhibition and selectivity	inhibit acetylcholinesterase	inhibit butyryl cholinesterase and acetylcholinesterase	allosteric modulation of nicotinic receptors, weak acetylcholinesterase inhibition
Plasma half-life (hours)	70	1-2	4-6
Protein binding (%)	96	40	10-20
Metabolism	CYP3A4, CYP2D6	Nonhepatic enzyme	CYP3A4, CYP2D6
Elimination	Liver	Kidney	Liver and kidney
Food delayed absorption	No	Yes	Yes
Drug interaction potential	Moderate	Very low	Moderate
Daily dosing	OD	BID	BID
Therapeutic dose (mg/day)	5-10	6-12	16-24
Titration period	No	Yes, every 4 weeks	Yes, every 4 weeks
Side effect	insomnia, nausea, vomiting	dizziness, nausea, vomiting	weight loss, nausea, vomiting

ในที่นี้ขอก้าวโดยสรุปเกี่ยวกับยา donepezil ซึ่งเป็นยาที่เลือกศึกษาในการศึกษานี้ เพราะมีการใช้ในปริมาณมากที่โรงพยาบาลประสาท ซึ่งเป็นสถานที่เก็บรวบรวมข้อมูลด้านต้นทุนและอรรถประโยชน์

Donepezil (Aricept®) เป็นยาตัวที่ 2 ที่ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้ในการรักษา AD (ยาตัวแรกคือ Tacrine หรือชื่อการค้าคือ Cognex®) ขนาดยาที่ใช้คือ 5-10 มิลลิกรัม วันละครั้งก่อนนอน แต่นิยมให้ขนาด 5 มิลลิกรัมก่อน จากนั้นจึงเพิ่มขนาดเป็น 10 มิลลิกรัมก่อนนอนหลังจากใช้ยาไปได้ราว 6 สัปดาห์ ผลแทรกซ้อนของยาชนิดนี้ที่มีรายงาน คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ซึ่งอาจพบสูงถึง ร้อยละ 10-20 นอกจากนี้อาจมีชีพจรเต้นช้า (bradycardia) และกระเพาะอาหารอักเสบร่วมด้วยได้ แต่ไม่มีผลต่อการเกิดตับอักเสบแต่อย่างใด ดังนั้นจึงมีความปลอดภัยสูง พบปฏิกิริยากับยาอื่นๆ ได้ เช่น ยา quinidine, ketoconazole และอาจเพิ่มฤทธิ์ของยากล้ามเนื้อกลุ่ม succinylcholine ยานี้ช่วยกระตุ้น cognitive function ในผู้ป่วยที่เป็น AD ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางที่ดี และยังมีประสิทธิผลดีกับอาการที่ไม่เกี่ยวข้อง กับ noncognitive features ต่างๆ ของผู้ป่วยด้วย แต่ข้อเสียคือมีราคาแพง

2. การประเมินทางเศรษฐศาสตร์

2.1 ต้นทุนทางเศรษฐศาสตร์ (economic costs)

2.1.1 ความหมาย

หมายถึง ค่าใช้จ่ายต่างๆ ทั้งที่เป็นตัวเงิน มองเห็นได้อย่างชัดเจน มีตัวตน สามารถจับต้องได้ (tangible cost) และที่ไม่ใช่ตัวเงินซึ่งผู้จ่ายยอมสละไปเพื่อให้ได้บางสิ่งบางอย่างกลับมา อาจเป็นสิ่งที่ไม่มีตัวตน จับต้องไม่ได้ (intangible cost) เช่น ความรู้สึกทรมาน ความเจ็บปวดจากการเจ็บป่วยซึ่งจับต้องไม่ได้ รวมถึงต้นทุนค่าเสียโอกาส (opportunity cost) เมื่อเลือกใช้ทรัพยากรไปด้านอื่น (19)

2.1.2 ประเภทของต้นทุน

การจำแนกประเภทของต้นทุนมีหลายแบบด้วยกัน ในที่นี้จะยกตัวอย่างการจำแนก 2 แบบ ที่พบบ่อย ได้แก่ 1) แบ่งตามความสัมพันธ์กับความเจ็บป่วยหรือการรักษา และ 2) แบ่งตามผู้แบกรับภาระในการจ่ายเงิน

1) แบ่งตามความสัมพันธ์กับความเจ็บป่วยหรือการรักษา

พิจารณาว่า ต้นทุนหรือค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นมานั้นสัมพันธ์กับโรค ความเจ็บป่วย หรือการรักษาที่ได้รับ จัดแบ่งเป็น 3 ประเภท (19-20) คือ

- ก. ต้นทุนทางตรง (direct cost) หมายถึง ปริมาณของทรัพยากรที่ใช้ไปสำหรับการป้องกัน การตรวจสอบ หรือการรักษาโรคหรือความเจ็บป่วยหนึ่งๆ แบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือ

- ต้นทุนทางตรงที่เกี่ยวข้องกับการรักษา (direct medical cost) เป็นค่าใช้จ่ายที่เกี่ยวข้องโดยตรงกับการดูแลรักษาโรคหรือความเจ็บป่วยที่เกิดขึ้น ได้แก่ ค่ายา ค่าวินิจฉัยโรค ค่าใช้จ่ายในการรักษาอาการอื่นไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ค่าตรวจทางห้องปฏิบัติการ เป็นต้น
 - ต้นทุนทางตรงที่ไม่เกี่ยวข้องกับการรักษา (direct non-medical cost) เป็นค่าใช้จ่ายที่อยู่นอกเหนือการดูแลรักษาแต่เป็นค่าใช้จ่ายที่เป็นผลของการสืบเสาะหรือเข้ารับบริการในการรักษา ได้แก่ ค่าเดินทาง ค่าดูแลบุตร ค่าที่พัก
- ข. ต้นทุนทางอ้อม (indirect cost) หมายถึง มูลค่าค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้น อันเป็นผลเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถในการทำงานจากการรักษาที่ได้รับหรือจากสภาวะสุขภาพของผู้ป่วยที่เกิดขึ้น เช่น เสียชีวิต หรือทุพพลภาพ กรณีที่เกิดภาวะทุพพลภาพขึ้น จะส่งผลให้เกิดต้นทุนจากการขาดงาน หรือ เรียกว่า productivity loss ถ้าเป็นต้นทุนที่เกิดจากการเสียชีวิตก่อนวัยอันควร เรียกว่า mortality cost
- ค. ต้นทุนที่สัมผัสไม่ได้ (Intangible cost) เป็นต้นทุนที่เกิดขึ้น เนื่องจากโรคหรือการรักษา แต่ไม่ได้แสดงออกในรูปของตัวเงิน และถ้าจะแปลงให้อยู่ในรูปตัวเงินจะทำได้ยากและแปรผันได้มากเมื่อเทียบกับต้นทุนประเภทอื่นๆ ต้นทุนชนิดนี้หาได้โดยเปลี่ยนความรู้สึกของผู้ป่วยต่อการเจ็บป่วยหรือการรักษาให้อยู่ในรูปตัวเงิน เช่น มูลค่าความเจ็บปวด ความเศร้า ความทุกข์ทรมาน ดังนั้น ต้นทุนชนิดนี้มักจะไม่นำมาคำนวณร่วมด้วย แต่อาจกล่าวไว้ในส่วนวิจารณ์ผลภายหลังที่ได้คำนวณต้นทุนรวมทั้งหมดแล้ว หรือในบางกรณีอาจจะคิดรวมต้นทุนส่วนนี้ให้อยู่ในรูปผลลัพธ์อื่นๆ เช่น ปีสุขภาวะ (quality-adjusted life year)

2) แบ่งตามผู้แบกภาระในการจ่ายเงิน

- พิจารณาถึงผู้แบกภาระในการจ่ายเงิน (21) จัดแบ่งเป็น 3 ประเภท คือ
- ก. ต้นทุนที่รับผิดชอบโดยผู้ให้บริการ โดยนับรวมต้นทุนทุกชนิดที่เกิดขึ้นจากการดูแลรักษาโรค หรือความเจ็บป่วยของผู้ป่วย ภายใต้ความรับผิดชอบของผู้ให้บริการ ซึ่งในปัจจุบันผู้ป่วยได้มีการใช้สิทธิหลักประกันถ้วนหน้าในการเข้ารับการรักษาพยาบาลเพิ่มมากขึ้น ทำ

ให้ต้นทุนหรือค่าใช้จ่ายที่เกิดขึ้นแบกรับโดยผู้ให้บริการ เช่น ค่ายา ค่า
วัสดุการแพทย์ ค่าสาธารณูปโภค เป็นต้น

- ข. ต้นทุนที่รับผิดชอบโดยผู้ป่วยหรือครอบครัว จะนับรวมถึงค่าใช้จ่าย
ที่เกิดขึ้นจากการรักษาที่ผู้ป่วยหรือครอบครัวเป็นผู้จ่าย ซึ่งนับรวมถึง
รายได้และเวลาที่ผู้ป่วยไม่สามารถทำงานได้
- ค. ต้นทุนที่รับผิดชอบโดยองค์กรภายนอก เป็นต้นทุนที่รับผิดชอบ โดย
องค์กรอื่นๆ นอกเหนือจาก 2 ส่วนข้างต้น เช่น โครงการการดูแล
สุขภาพผู้สูงอายุ อาจมีการใช้ทรัพยากรสาธารณะหรือมีอาสาสมัคร
เข้าร่วมโครงการที่องค์กรภายนอกเป็นผู้รับผิดชอบค่าใช้จ่าย

2.2 ประโยชน์ทางเภสัชเศรษฐศาสตร์

2.2.1 ความหมาย

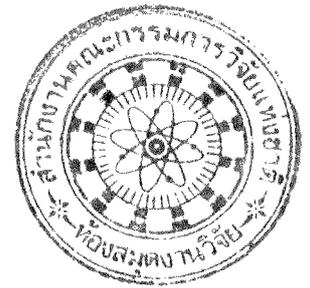
หมายถึง ผลที่เกิดขึ้นจากการให้สิ่งกระตุ้น (health care intervention)

2.2.2 ประเภทของประโยชน์

การจำแนกประเภทยึดหลักการของ The ECHO model (The Economic, Clinical,
Humanistic Outcomes) (22) แบ่งประโยชน์เป็น 3 แบบคือ

1) ผลลัพธ์เชิงคลินิก (Clinical outcome) เป็นผลลัพธ์พื้นฐานที่นิยามวัดหลังจากการ
ให้สิ่งกระตุ้น (health care intervention) นิยามวัดในลักษณะดังต่อไปนี้ (20)

- ก. การเสียชีวิต (mortality) วัดในลักษณะของจำนวนชีวิตที่รอด (lives
saved) หรือจำนวนปีที่รอดชีวิต (years of life saved) จากการรักษาที่
ได้รับ
- ข. การเจ็บป่วย (morbidity) วัดในลักษณะของอัตราการรักษาหาย
(successful treatment) การลดความพิการ (reduction of disability)
การควบคุมสถานะของโรคเรื้อรัง (control of chronic condition) เช่น
การควบคุมภาวะความดันโลหิตในช่วงที่ต้องการ การควบคุมระดับ
น้ำตาลในเลือดในช่วงที่ต้องการ การป้องกันการเกิดภาวะ diabetic
ketoacidosis เป็นต้น
- ค. อื่นๆ เช่น ผลลัพธ์ขั้นกลาง (intermediate outcome) เช่น จำนวนผู้ป่วย
ที่พบ (cases found/detected) จำนวนที่ป้องกันได้ (cases prevented)
จำนวนการวินิจฉัยที่ถูกต้อง (correct diagnoses)



2) ผลลัพธ์เชิงเศรษฐศาสตร์ เป็นผลลัพธ์ที่วัดโดยพิจารณาในแง่มูลค่าด้านการเงิน (financial term) จากการรักษาที่ได้รับแทนที่จะพิจารณาถึงจำนวนปีที่รอดชีวิต ดังนั้นจึงต้องมีการแปลงค่าของผลลัพธ์ที่เกิดขึ้นในหน่วยอื่นๆให้อยู่ในหน่วยของเงิน จำแนกเป็น

- ก. ประโยชน์ทางตรง (direct benefit) เป็นมูลค่าที่ประหยัดได้โดยตรงจากการรักษา เช่น การใช้ยาสามัญ (generic drug) แทนยานำเข้าจากต่างประเทศ (original drug)
- ข. ประโยชน์ทางอ้อม (indirect benefit) เป็นผลผลิตของบุคคลที่เพิ่มขึ้น (productivity gains) จากการรักษาที่ได้รับ (ถ้าไม่ได้รับการรักษา จะไม่เกิดผลผลิตในส่วนนี้) เช่น ผู้ป่วยหายจากโรคเร็วขึ้นทำให้สามารถกลับไปทำงานได้ตามปกติเร็วขึ้น
- ค. ประโยชน์ที่สัมผัสไม่ได้ (intangibile benefit) เป็นประโยชน์ต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยจากการรักษาที่ได้รับ เช่น ความพึงพอใจจากความเจ็บปวดที่ลดลง นับว่าเป็นประโยชน์ที่วัดได้ยากที่สุด และมีค่าแตกต่างกันมากในแต่ละบุคคล โดยทั่วไปจึงไม่นิยมวัดในการประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์

2.3 การประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เต็มรูปแบบ

สามารถจำแนกได้เป็น 4 ประเภท ดังสรุปในตาราง 2.3 คือ

1) การประเมินต้นทุนผลได้ (cost-benefit analysis) (20-21,23)

เมื่อมีการเปรียบเทียบตั้งแต่ 2 ทางเลือกขึ้นไป ที่มีต้นทุนและผลลัพธ์ที่แตกต่างกัน การตัดสินใจเลือกทางเลือกใดนั้นจำเป็นต้องพิจารณาทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ โดยทั้งต้นทุนและผลลัพธ์ของทางเลือกที่จะทำการประเมินต้นทุนผลประโยชน์นั้น จะอยู่ในหน่วยของเงิน ดังนั้นทางเลือกที่ได้รับเลือกเป็นทางเลือกที่มีต้นทุนต่ำสุดและให้ผลลัพธ์สูงสุด

2) การประเมินต้นทุนต่ำสุด (20,23-24)

การประเมินต้นทุนต่ำสุดจัดเป็นวิธีการประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เต็มรูปแบบที่ง่ายที่สุดและถือเป็นรูปแบบการประเมินชนิดพิเศษชนิดหนึ่งของการประเมินต้นทุนประสิทธิผล ผู้ประเมินจะเลือกการประเมินวิธีนี้เมื่อผลลัพธ์ของทางเลือกที่เปรียบเทียบกันนั้นไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นผลของการประเมินจึงเลือกทางเลือกที่มีต้นทุนรวมต่ำสุด

3) การประเมินต้นทุนประสิทธิผล (20-21,25-26)

การประเมินต้นทุนประสิทธิผลเป็นการเปรียบเทียบผลลัพธ์และต้นทุนของทางเลือกเปรียบเทียบที่แต่ละทางเลือกให้ประสิทธิผลแบบเดียวกัน แต่มีจำนวนไม่เท่ากัน

ต้นทุนจะถูกวัดในรูปหน่วยของเงิน แต่ผลลัพธ์จะอยู่ในรูปของหน่วยธรรมชาติ (natural units) เช่น จำนวนปีที่มีชีวิตยืนยาวขึ้น (life-year saved/life-year gained : LYS/LYG) หรืออาจใช้ผลลัพธ์ชั้นกลาง (intermediate outcome) เช่น จำนวนผู้ป่วยที่รักษาหาย (cases success fully treated) จำนวนคนที่สามารถตรวจพบโรค (cases found) เป็นต้น

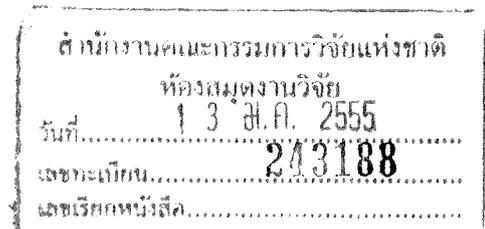
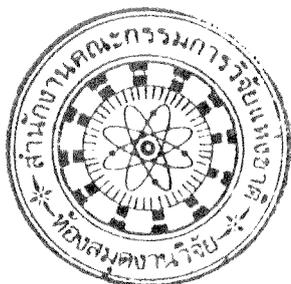
4) การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ (20-21,27-28)

การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์จัดเป็นการประเมินต้นทุนประสิทธิผลชนิดพิเศษ โดยที่ผลลัพธ์ของทางเลือกได้มีการประมวลเชิงคุณภาพและเชิงปริมาณเข้าด้วยกัน โดยมีหน่วยของผลลัพธ์ที่พบบ่อยคือ ปีสุขภาวะ (quality-adjusted life year: QALY) การประมวลเชิงคุณภาพนั้นอาศัยค่าอรรถประโยชน์ (utility) ที่วัดหรือประมาณได้ จากความพึงพอใจ (preference) ที่บุคคลให้แก่สภาวะสุขภาพของตนเองในขณะนั้น ดังนั้นข้อได้เปรียบของการประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ที่เหนือกว่าการประเมินต้นทุนประสิทธิผลคือ การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ได้ทำการปรับสภาวะสุขภาพที่แตกต่างกันของแต่ละโรค หรือแต่ละผลลัพธ์ให้มาอยู่ในหน่วยสากลที่นิยมใช้มากที่สุดคือ ปีสุขภาวะทำให้สามารถเปรียบเทียบทางเลือกที่แตกต่างกันในแต่ละโรคได้ แต่ยังมีหน่วยอื่นๆที่พบได้ เช่น disability-adjusted life year (DALY), healthy year equivalents (HYE), quality-adjusted time without symptoms toxicity (Q-TWiST) เป็นต้น

ตาราง 2.3 แสดงหน่วยของต้นทุนและผลลัพธ์ของการประเมินทางเภสัชเศรษฐศาสตร์เต็มรูปแบบ

ชนิดการประเมิน	ต้นทุน	ผลลัพธ์
การประเมินต้นทุนผลได้	บาท	บาท
การประเมินต้นทุนต่ำสุด	บาท	หน่วยธรรมชาติแต่มีปริมาณเท่ากัน
การประเมินต้นทุนประสิทธิผล	บาท	หน่วยธรรมชาติแต่มีปริมาณไม่เท่ากัน เช่น จำนวนปีของชีวิตเพิ่มขึ้น (life year saved)
การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์	บาท	หน่วยธรรมชาติที่มีการรวมคุณภาพเข้ากับปริมาณ เช่น ปีสุขภาวะ (quality-adjusted life year)

ในการศึกษานี้ได้เลือกใช้การประเมินต้นทุนอรรถประโยชน์ เนื่องจากคุณภาพชีวิตมีผลต่อทั้งผู้ป่วย AD และผู้ดูแลเป็นอย่างมาก การประเมินผลลัพธ์จึงควรพิจารณาผลลัพธ์เชิงคุณภาพ คือ อรรถประโยชน์ร่วมกับผลลัพธ์เชิงปริมาณคือ จำนวนปี ได้เป็นหน่วยของปีสุขภาวะ ดังนั้นการวิเคราะห์ต้นทุนอรรถประโยชน์จึงมีความเหมาะสมที่สุด



3. งานวิจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง

ผู้วิจัยได้ทำการทบทวนวรรณกรรมงานวิจัยด้านการประเมินต้นทุนประสิทธิผลของยา donepezil ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลางในประเทศต่างๆ (29-34) สำหรับในประเทศไทย พบการศึกษาของเสาวลักษณ์ ตุงคราวิ (35) เพียงการศึกษาเดียว

จากทั้งหมด 7 การศึกษาที่ได้วิเคราะห์ต้นทุนประสิทธิผลของยา donepezil ทำในประเทศต่างๆ ทั้งในทวีปอเมริกา ยุโรป และเอเชีย พบว่ามี 6 การศึกษา (29,30,32-35) วิเคราะห์โดยใช้ Markov model ในจำนวนนี้มีเพียง 2 การศึกษา (31,35) ที่มีได้แบ่งสภาวะโรคเป็นระดับรุนแรงน้อย ปานกลาง รุนแรง และเสียชีวิต สำหรับมุมมองที่เลือกใช้ส่วนใหญ่จะพิจารณาในมุมมองของสังคม ทั้งนี้เนื่องจากการดูแลผู้ป่วย AD จะมีค่าใช้จ่ายที่ครอบคลุมของผู้ป่วยเป็นผู้แบกรับภาระค่อนข้างมาก ดังนั้นต้นทุนที่พิจารณามักจะรวมทั้งต้นทุนทางตรง (direct cost) และต้นทุนของผู้ดูแล (costs of caregiver time) ประสิทธิภาพจะวัดในรูปของปีสุขภาวะ (quality-adjusted life year) โดยค่าอรรถประโยชน์ (utility) ได้จากการเก็บข้อมูลโดยตรงหรือนำมาจากการศึกษาอื่นๆ ซึ่งเครื่องมือที่ใช้วัดอรรถประโยชน์ ส่วนใหญ่เป็น Health Utility Index (HUI) (29-30,32-33,35) มีเพียง 1 การศึกษา (34) ที่ใช้ Euro-QOL การศึกษาส่วนใหญ่ (29-30,33-34) ใช้ the Clinical Dementia Rating (CDR) scale ในการแบ่งระดับความรุนแรงของโรค ทุกการศึกษาได้แสดงให้เห็นว่าได้ทำการวิเคราะห์ความไวชนิดใดชนิดหนึ่ง ทั้งนี้เป็นเพราะข้อมูลที่ใช้ในแบบจำลองมาจากหลายแหล่งข้อมูล ผลการศึกษาที่ได้มี 5 การศึกษา (29-31,33-34) ระบุว่าค่าใช้จ่าย donepezil เป็นทางเลือกที่คุ้มทุน (cost saving) กล่าวคือมีต้นทุนรวมน้อยกว่าในขณะที่เกิดประสิทธิผลมากกว่า ทางเลือกที่ไม่ได้ใช้ยา รายละเอียดต่างๆ ได้แสดงในตาราง 2.4

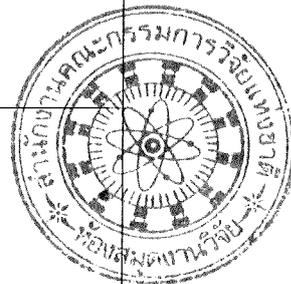
ตาราง 2.4 แสดงงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

Study	Neumann PJ (29)	Ikeda S (30)	Fagnani F (31)	Teipel S (32)	Fuh JL (33)	Lopez-Bastida J (34)	Turongkaravee S (35)
Country	USA	Japan	France	Germany	Taiwan	Spain	Thailand
Alternatives	donepezil 5mg and 10 mg vs no treatment	donepezil 5 mg vs conventional therapy	donepezil 10 mg vs no treatment	donepezil 10 mg vs placebo	donepezil vs usual care	donepezil 7.5 mg vs no drug treatment	cholinesterase inhibitors vs placebo (donepezil 10 mg; rivastigmine 3-12 mg; galantamine 24 mg)
Perspectives	society	payer	society	-health insurance -nursing care insurance	-payer -society	-healthcare system -society	-government -society
Time horizon	6, 12, 18 months	2 years	3 years	5 years	5 years	6,12,18,24,30 months	lifetime
Initial distribution	100% mild 100% moderate (in separate group)	100% mild 100% moderate (in separate group)	distribution according to MMSE	48% mild; 30% mild-moderate; 16% moderate; 6% severe	50% mild; 50% moderate	100% mild 100% moderate (in separate group)	100% pre full-time care
Stage classification	CDR scale	CDR scale	MMSE 10-26	MMSE	CDR scale	CDR scale	ADAS-Cog scale

Study	Neumann PJ (29)	Ikeda S (30)	Fagnani F (31)	Teipel S (32)	Fuh JL (33)	Lopez-Bastida J (34)	Turongkaravee S (35)
Model	Markov: mild, moderate, severe, death	Markov: mild, moderate, severe, death	Model, but not Markov	Markov: mild, moderate, severe, death	Markov: mild, moderate, severe, death	Markov: mild, moderate, severe, death	Markov: pre full-time care, full-time care, death
Transition probability	data from the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), a longitudinal database of 1,145 dementia patients	derived from Neumann (29)		Swedish population-based study	previous study by Fuh JL (36)	1/12 root of the annual probabilities, calculated from a longitudinal database study of 1,145 patients in the USA	derived from previous study
Cycle length	6 weeks		6 months	1 year	1 year	1 month	1 year
Costs	direct medical costs; direct non-medical costs; costs associated with unpaid care giving	donepezil and long term care	direct cost; indirect costs (caregiver time or unpaid care)	direct medical costs; direct non-medical costs; costs for paid and unpaid care	direct medical costs which included costs of AD care, co-morbidity treatments, acquisition fee of donepezil	direct medical costs (donepezil, other drugs, medical visits, hospital admissions, emergency visits, orthopedic devices	direct medical cost which included OPD, HHC and IPD costs; direct non-medical costs which included transportation; costs

Study	Neumann PJ (29)	Ikeda S (30)	Fagnani F (31)	Teipel S (32)	Fuh JL (33)	Lopez-Bastida J (34)	Turongkaravee S (35)
Resource of cost data	previous study on 180 AD patients and caregivers in northern California; drug cost from average wholesale price	Fee schedule of the Japanese national health insurance and the long-term care insurance		a survey of 1,682 German AD patients; drug price from the German drug register	previous study on samples of 106 AD patients	and others); direct non-medical costs (costs of the carers) previous study on samples of 237 AD patients in the Canary Islands	Previous study at Prasat Neurological Institute; primary data collection of 100 AD patients at Ramathibodi hospital; drug cost from the reference price database of the Drugs and Medical Supplies Information Center (DMSIC), Ministry of Public Health

Study	Neumann PJ (29)	Ikeda S (30)	Fagnani F (31)	Teipel S (32)	Fuh JL (33)	Lopez-Bastida J (34)	Turongkaravee S (35)
Length of donepezil treatment	discontinue if patients went to severe state	discontinue if patients went to severe state	discontinue donepezil if MMSE < 10	1 year		discontinue if patients went to severe state	
Effect of donepezil	a 24-week RCT which investigated the impact of 5- and 10- mg doses of donepezil vs placebo on patients with mild or moderate AD	Japanese phase III clinical trial (161 study)			previous study by Fuh JL (36); Nuemann PJ (29)	derived from Nuemann's database (29)	
Utility measurement	HUI-2	HUI-3		HUI-2	HUI-2 (derived from Nuemann PJ (29))	EQ-5D	HUI (published study)
Discount rate	3%	3%		5%	3%	3%	3%
Sensitivity analysis	one-way sensitivity analysis	one-way sensitivity analysis	one-way sensitivity analysis	two-way sensitivity analysis	one-way sensitivity analysis; PSA	one-way sensitivity analysis; PSA	one-way sensitivity analysis; PSA



Study	Neumann PJ (29)	Ikeda S (30)	Fagnani F (31)	Teipel S (32)	Fuh JL (33)	Lopez-Bastida J (34)	Turongkaravee S (35)
Results (base case)	cost-saving at 24 months, ICER = \$9,300/QALY at 18 months for initially mild AD; ICER = \$47,000/QALY and \$7,600/QALY at 24 and 18 months for initially moderate AD respectively.	cost saving (low costs and high health outcomes) for both initially mild or moderate AD patient groups.	cost saving	€ 4,264 per QALYs	cost-saving for societal perspective; ICER = \$7,009/QALY for payer perspective	cost-saving at 24 and 30 months for societal perspective; ICER = 20,353, 71,037 €/QALY for initially mild and moderate of healthcare perspective respectively	315,806 and 242,766 Baht/QALY for government and societal perspectives respectively