

บทความปริทัศน์

Review Article

# ตัววัดทางระบาดวิทยาเพื่อคำนวณภาระโรคความผิดปกติทางอารมณ์ ในประเทศไทย

## The parameters for calculating the burden of mood disorders in Thailand

สุจิระ ปรีชาวิทย์, พ.บ.<sup>1</sup>, สุวรรณ อรุณพงศ์ไพศาล, พ.บ.<sup>2</sup>

Sujira Prechawit, M.D.<sup>1</sup>, Suwanna Arunpongpaisal, M.D.<sup>2</sup>

ศุภชัย จันทร์ทอง, พ.บ.<sup>3</sup>, ธรรณิทธิ์ กองสุข, พ.บ.<sup>4</sup>

Supachai Chanthong, M.D.<sup>3</sup>, Thoranin Kongsuk, M.D.<sup>4</sup>

โรงพยาบาลจิตเวชสระแก้วราชนครินทร์<sup>1</sup>, คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น<sup>2</sup>

โรงพยาบาลพระศรีมหาโพธิ์<sup>3</sup>, โรงพยาบาลสวนปรุง<sup>4</sup>

Sakaeo Rajanagarindra Psychiatric Hospital<sup>1</sup>, Faculty of Medicine, KhonKaen University<sup>2</sup>

Prasimhabodhi Psychiatric Hospital<sup>3</sup>, Suanprung Psychiatric Hospital<sup>4</sup>

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์** เพื่อหาตัววัดทางระบาดวิทยาที่เหมาะสมในการคำนวณค่าภาระโรคความผิดปกติทางอารมณ์ ได้แก่ โรคซึมเศร้า (major depressive disorder; MDD) โรคซึมเศร้าเรื้อรัง (dysthymia) และโรคอารมณ์สองขั้ว (bipolar disorder; BD)

**วัสดุและวิธีการ** ทบทวนวรรณกรรมจากฐานข้อมูล PubMed, Scopus, Cochrane library, BMJ journal ที่ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 1990 ถึงปัจจุบัน ใช้คำสำคัญในการสืบค้นคือ major depressive disorder, dysthymia, bipolar or mania or hypomania or mood, prevalence, incidence, duration, recovery, remission, recurrence, mortality rate, disability weight, burden of disease, YLDs, DALYs จากนั้นจึงคัดกรอง คัดเลือก วิเคราะห์ และสังเคราะห์ข้อมูลตามที่กำหนด

**ผล** ความชุก 12 เดือนของ MDD, dysthymia และ BD ในเพศชาย/หญิง เท่ากับร้อยละ 0.96/2.43, 0.07/0.17 และ 0.05/0.39 ตามลำดับ อุบัติการณ์ของโรค MDD, dysthymia และ BD อยู่ในช่วง 3 ต่อร้อยละคนต่อปี, 3.4 ต่อร้อยละคนต่อปี และ 0.59 ต่อแสนคนต่อปี ตามลำดับ อายุที่เริ่มมีภาวะบกพร่องทางสุขภาพของ MDD และ dysthymia คือ 40.35 ปี และ 40.67 ปี ส่วน BD มี 2 ช่วง คือ 15-24 ปี และ 45-54 ปี ระยะเวลาที่มีภาวะบกพร่องทางสุขภาพของโรค MDD อยู่ที่ 0.79 ปี, dysthymia 8 ปี และ BD 2-3 เดือน จำนวนครั้งของการเป็นโรคตลอดช่วงชีวิตของ MDD, dysthymia และ BD ในประเทศไทยมีค่าเท่ากับ 6.12, 3.7 และ 5.44 ครั้ง

อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของโรค MDD, dysthymia และ BD อยู่ที่ 1.9, 1.42 และ 2.05 ตามลำดับ ค่าถ่วงน้ำหนักความพิการโดยรวมของ MDD เท่ากับ 0.23 และ dysthymia เท่ากับ 0.14 ส่วนของ BD แบ่งตามระยะ คือ depressive, manic และ residual เท่ากับ 0.40, 0.49 และ 0.03 ตามลำดับ

**สรุป** ตัววัดทางระบาดวิทยาที่เหมาะสมเพื่อคำนวณภาระโรคความผิดปกติทางอารมณ์ในประเทศไทย ได้แก่ ความชุก อายุที่เริ่มป่วย ระยะเวลาที่มีภาวะบกพร่องทางสุขภาพ จำนวนครั้งของการเป็นโรคตลอดช่วงชีวิต ควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเรื่อง อุบัติการณ์ อัตราการหาย อัตราการกลับป่วยซ้ำ ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรค และค่าถ่วงน้ำหนักของภาวะบกพร่องทางสุขภาพ

**คำสำคัญ:** ภาระโรค โรคซึมเศร้า โรคซึมเศร้าเรื้อรัง โรคอารมณ์สองขั้ว

**ติดต่อผู้พิมพ์:** สุจิระ ปรีชาวิทย์; e-mail: s.prechawit@hotmail.com

## Abstract

**Objective** To identify the parameters for calculating burden of diseases in mood disorders including major depressive disorder (MDD), dysthymia, and bipolar disorder (BD)

**Material and method** The literatures were searched through PubMed, Scopus, Cochrane library, and BMJ databases published after the 1990s using keywords such as major depressive disorder, dysthymia, bipolar or mania or hypomania or mood, prevalence, incidence, duration, recovery, remission, recurrence, mortality rate, disability weight (DW), burden of disease, YLDs, and DALYs. The retrieved publications were screened and selected. Then, the data were analyzed and synthesized for appropriate parameters.

**Results** Twelve-month prevalence of MDD, dysthymia, and BD in male/female was 0.96%/2.43%, 0.07%/0.17%, and 0.05%/0.39% respectively. Incidence rates of MDD, dysthymia, and BD were 3 per 100 person-year, 3.4 per 100 person-year, and 0.59 per 100,000 person-year, respectively. The ages of onset of MDD and dysthymia were 40.35 years and 40.67 years, while age of onset of BD was between 15-24 years and 45-54 years. The duration of illness of MDD, dysthymia, and BD in Thailand was 0.79 years, 8 years, and 2-3 months respectively. The lifetime episodes of MDD, dysthymia, and BD were 6.12, 3.7, and 5.44 times. Relative risks of mortality of MDD, dysthymia and bipolar were 1.9, 1.42, and 2.05. Overall DW for MDD was 0.23. DW for dysthymia was 0.14 whereas DW for BD based on episodes whether depressive (0.40), manic (0.49), or residual (0.03).

**Conclusion** The parameters available for calculating the burden of mood disorders in Thailand were prevalence, age of onset, duration of illness, and lifetime episodes. The future research in Thailand should study on other parameters including incidence, remission rate, recurrent rate, relative risk mortality and disability weight which data in Thailand are available.

**Keywords:** burden of disease, major depressive disorder, dysthymia, bipolar disorder

**Correspondence author:** Sujira Prechawit; e-mail: s.prechawit@hotmail.com

## บทนำ

กลุ่มความผิดปกติทางอารมณ์แบ่งตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคของสมาคมจิตแพทย์อเมริกันฉบับที่ 5<sup>1</sup> เป็น 2 กลุ่มหลักใหญ่ๆ คือ 1) bipolar disorders (BD) ประกอบด้วย bipolar I disorder, bipolar II disorder, cyclothymic disorder, bipolar disorder due to medications, drugs, or medical conditions และ unspecified bipolar disorder และ 2) depressive disorders ประกอบด้วย major depressive disorder (MDD), persistent depressive disorder (or dysthymia), disruptive mood regulation disorder, premenstrual dysphoric disorder, depressive disorder due to medications, drugs, or medical conditions และ unspecified depressive disorder

ในปี ค.ศ. 2013 องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้รายงานสถานการณ์ภาระโรคทั่วโลก (global burden of disease; GBD) พบว่าโรคทางจิตเวชซึ่งรวมถึงความผิดปกติทางอารมณ์เป็นสาเหตุของการสูญเสียปีสุขภาวะที่อยู่ด้วยภาวะบกพร่องทางสุขภาพ (years lived with disability) สูงถึง 161.8 ล้าน YLDs เมื่อพิจารณารายโรคพบว่า MDD มี YLDs สูงที่สุดเท่ากับ 61.6 ล้าน YLDs นอกจากนี้รายงาน GBD2010 พบว่าโรคจิตเวชและสารเสพติดเป็นสาเหตุของการสูญเสียดัชนีปีสุขภาวะเท่ากับร้อยละ 7.4 ของการสูญเสียดัชนีปีสุขภาวะทั้งหมด เมื่อพิจารณาโรคพบว่า MDD มีสัดส่วนของการสูญเสียดัชนีปีสุขภาวะสูงที่สุดคิดเป็นร้อยละ 40.5 ตามด้วยโรควิตกกังวลร้อยละ 14.6 ปัญหาการใช้สารเสพติดผิดกฎหมายร้อยละ 10.9 ปัญหาการดื่มสุราร้อยละ 9.6 โรคจิตเภทร้อยละ 7.4 และ BD ร้อยละ 7.0<sup>2</sup>

ในประเทศไทยสำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศได้รายงานภาระโรคและการบาดเจ็บของประชากรไทยในปี พ.ศ. 2556 พบว่า MDD มี YLDs สูงเป็นอันดับหนึ่งในเพศหญิง (ร้อยละ 9.8) และการเสพยาเสพติดที่มีแอลกอฮอล์มี YLDs สูงเป็นอันดับหนึ่งในเพศชาย (ร้อยละ 19)<sup>3</sup>

ตัววัดทางระบาดวิทยามีความสำคัญในการคำนวณภาระโรค ซึ่งเป็นข้อมูลเพื่อการวางแผนนโยบายสุขภาพ การวางแผนบริการสุขภาพ และการจัดลำดับความสำคัญของเงินทุนของระบบสาธารณสุขได้อย่างเหมาะสม ในประเทศไทยมีข้อมูลดังกล่าวบางส่วนจากการสำรวจระบาดวิทยาปัญหาสุขภาพจิตของคนไทยในปี พ.ศ. 2556 (Thai national mental health survey 2013; TNMHS2013)<sup>4</sup> ที่มีการศึกษากลุ่มโรคความผิดปกติทางอารมณ์ ได้แก่ MDD, dysthymia และ BD ไว้ด้วย

แม้ว่าการศึกษาตัววัดทางระบาดวิทยาอื่นๆ ที่สำคัญในการคำนวณภาระโรคของประชากรทั่วโลกไว้บ้างแล้ว แต่ข้อมูลดังกล่าวมีข้อจำกัดสำหรับการนำมาใช้ในประเทศไทยที่มีบริบทที่แตกต่าง การศึกษาครั้งนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลสำหรับการคำนวณภาระโรค MDD, dysthymia และ BD สำหรับประเทศไทยเพื่อให้ได้ข้อมูลที่มีความถูกต้องและใกล้เคียงกับประชากรไทยมากที่สุด เพื่อเกิดประโยชน์ต่อการวางแผนจัดลำดับความสำคัญของโรคในระบบสาธารณสุขของประเทศไทยต่อไป

## วัสดุและวิธีการ

บททวนวรรณกรรมโดยสืบค้นข้อมูลบทความวิจัยทางระบาดวิทยาที่เกี่ยวข้องกับการ

คำนวณภาระโรคความผิดปกติทางอารมณ์จากฐานข้อมูล PubMed, Scopus, Cochrane library, BMJ journal ด้วยคำสำคัญสำหรับสืบค้น ได้แก่ depression epidemiology, major depressive disorder, dysthymia, bipolar or mania or hypomania or mood, prevalence, incidence, duration, recovery, remission, recurrence, quality of life, clinical course, comorbidity, mortality rate, disability weight, burden of disease, YLD, DALY ที่ตีพิมพ์หลังปี ค.ศ. 1990 จนถึงปี ค.ศ. 2017 ได้ข้อมูลทั้งหมด 61 บทความ ทุกบทความจะถูกคัดกรองโดยคณะผู้วิจัย 4 คน เพื่อพิจารณาว่าสามารถตอบคำถามหัวข้อวิจัยได้หรือไม่ สำหรับฐานข้อมูลของประเทศไทยได้สืบค้นจากเว็บไซต์ Google เว็บไซต์กรมสุขภาพจิต เว็บไซต์สำนักงานสถิติแห่งชาติ รวมทั้งข้อมูลระดับปฐมภูมิและทุติยภูมิที่เกี่ยวข้องกับบรรดาวิทยาและภาระโรค MDD, dysthymia และ BD ปี พ.ศ. 2556 รายละเอียดตามบทความพิเศษของวารสารเล่มนี้

## ผล

### ความชุกของโรค

#### ความชุกชั่วชีวิต

ผลการสำรวจและเก็บข้อมูลจาก 14 ประเทศ พบค่าความชุกชั่วชีวิตของ MDD และ dysthymia เท่ากับร้อยละ 12<sup>5</sup> โดยความชุกในประเทศที่พัฒนาแล้ว เช่น ยุโรปและสหรัฐอเมริกา มีค่าประมาณร้อยละ 18<sup>5</sup> ส่วนประเทศที่กำลังพัฒนา เช่น จีน เม็กซิโก และบราซิล มีค่าความชุกประมาณร้อยละ 9<sup>5</sup> ประเทศสหรัฐอเมริกามีค่าความชุกชั่วชีวิตของ MDD และ dysthymia เท่ากับร้อยละ 17 และ 3 ตามลำดับ<sup>6</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับภูมิภาคต่างๆ พบว่าค่าความชุก

ของประเทศในภูมิภาคเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้มีค่าน้อยกว่าภูมิภาคเอเชียกลาง แอฟริกา ยุโรป และออสเตรเลีย ส่วนในทวีปอเมริกาที่มีความหลากหลายเชื้อชาติค่าความชุกอยู่ในช่วงกลางค่อนข้างไปทางสูงกว่าภูมิภาคเอเชียตะวันออกและตะวันออกเฉียงใต้<sup>7</sup> ส่วนการศึกษา TNMHS2013 ล่าสุดในประเทศไทยมีค่าความชุกชั่วชีวิตของ major depressive episode และ dysthymia เท่ากับ ร้อยละ 1.8 และ 0.2<sup>4</sup>

จากการศึกษาของ Weissman MM และคณะ<sup>8</sup> Regeer EJ และคณะ<sup>9</sup> และ Esan O และคณะ<sup>10</sup> ซึ่งเป็นงานสำรวจระดับชาติด้วยกลุ่มตัวอย่างขนาดใหญ่ และการศึกษาของ Ferrari AJ และคณะ<sup>11</sup> และ Moreira ALR และคณะ<sup>12</sup> ที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและมีความน่าเชื่อถือ พบความชุกชั่วชีวิตของ BD ใกล้เคียงกันระหว่างร้อยละ 0.1-1.2 การศึกษาในประเทศไทยจาก TNMHS2013 พบความชุกชั่วชีวิตของ manic/hypomanic episode เท่ากับร้อยละ 0.2<sup>4</sup>

### ความชุก 12 เดือน

ความชุกปัจจุบันหรือความชุก 12 เดือนของ MDD และ dysthymia ในประเทศสหรัฐอเมริกา เท่ากับร้อยละ 6 และ 2 ตามลำดับ<sup>13</sup> และผลการศึกษารวมทั่วโลกจากรายงาน GBD2010 โดย Ferrari AJ และคณะ<sup>14</sup> พบค่าความชุกเท่ากับร้อยละ 1.55 ส่วนในประเทศไทยการศึกษา TNMHS2013 พบว่าความชุกของโรค MDD, dysthymia และ BD ในเพศชาย/เพศหญิงเท่ากับร้อยละ 0.96/2.43, 0.07/0.17 และ 0.05/0.39 ตามลำดับ<sup>4</sup>

### อุบัติการณ์ของโรค

ผลการศึกษา GBD2010 ที่ได้จากการทบทวนข้อมูลอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานพบว่า อุบัติการณ์ของ MDD เท่ากับ 3.0 (2.4–3.8) /100 คน-ปี และเมื่อแยกตามเพศพบว่าอุบัติการณ์ในเพศชายและหญิง เท่ากับ 2.7 (2.0-3.7) และ 3.4 (1.9-6.3) /100 คน-ปี ตามลำดับ<sup>15</sup> Garrison CZ และคณะ พบอุบัติการณ์ของโรค dysthymia เท่ากับ 3.4/100 คน-ปี<sup>16</sup>

ส่วน Sharma A และคณะ (ค.ศ. 2016)<sup>17</sup> ได้ศึกษาแบบติดตามใกล้ชิดในศูนย์เด็กและเยาวชน แต่ไม่มีรายละเอียดของเครื่องมือและเกณฑ์การวินิจฉัย พบว่าอุบัติการณ์รวมของ BD อยู่ที่ 0.59 (95% CI 0.41-0.84) /100,000 คน-ปี

### อายุเริ่มป่วยหรืออายุที่เริ่มมีภาวะบกพร่องทางสุขภาพ

จากรายงานขององค์การอนามัยโลกปี ค.ศ. 2007 ถึงผลการสำรวจอายุที่เริ่มมีภาวะบกพร่องทางสุขภาพพบว่า MDD มีค่ามัธยฐานอยู่ในช่วง 29-43 ปี<sup>18</sup> ต่อมามีการสำรวจระบาดวิทยาของโรคซึมเศร้าทั่วโลกและรายงานผลในปี ค.ศ. 2013 พบว่าค่ามัธยฐานของอายุที่เริ่มป่วยของ MDD โดยแยกตามประเทศที่มีรายได้สูง เท่ากับ 25.7 (17.3-37.2) ปี ประเทศที่มีรายได้น้อย-ปานกลาง เท่ากับ 24.0 (17.0-34.8) ปี<sup>19</sup> สำหรับประเทศไทยผลการศึกษา TNMHS2013 พบอายุเฉลี่ยเริ่มต้นของ MDD และ dysthymia เท่ากับ 40.35 และ 40.67 ปีตามลำดับ<sup>4</sup>

งานวิจัยของ Kroon JS และคณะ (ค.ศ. 2013)<sup>20</sup> ซึ่งเป็นการทบทวนข้อมูลย้อนหลังจากการลงทะเบียนผู้ป่วย 80,000 คน และ Tondo L และคณะ<sup>21</sup>

ซึ่งเป็นการศึกษาเชิงพรรณนาวิเคราะห์ข้อมูลย้อนหลังจากกลุ่มตัวอย่าง 3,014 คน พบว่าอายุที่เริ่มป่วยเป็น BD ใกล้เคียงกัน คือ ช่วงวัยรุ่นและผู้ใหญ่ตอนต้น 15-24 ปี และจากงานวิจัยของ Kroon JS และคณะ<sup>20</sup> พบว่ามี later life age of onset อยู่ในช่วงอายุ 45-54 ปี

### ระยะเวลาที่มีภาวะบกพร่องทางสุขภาพ

ข้อมูลที่ได้จาก GBD2010 พบว่า ระยะเวลาเฉลี่ยที่ผู้ป่วยมีอาการของ MDD ต่อหนึ่งครั้ง เท่ากับ 37.7 สัปดาห์<sup>22</sup> แต่การศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าเป็นระยะเวลา 10 ปี พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาเป็นโรคเท่ากับ 20 สัปดาห์<sup>23</sup> สำหรับการศึกษาในประเทศไทยมีค่าเฉลี่ยของระยะเวลาเป็นโรค MDD และ dysthymia เท่ากับ 0.79 และ 8 ปีตามลำดับ<sup>4</sup>

Subramanian K และคณะ<sup>24</sup> ศึกษาเชิงพรรณนาโดยรวบรวมข้อมูลผู้ป่วย BD 150 คน พบว่าค่ามัธยฐานของระยะเวลาเป็นโรคช่วง manic หรือ depressive episode เท่ากับ 2 เดือน การศึกษาของธวัชชัย ลิขิตานาจและคณะ ที่ได้จากการติดตามผู้ป่วย BD 424 คน แบบไปข้างหน้า 1 ปี พบค่ามัธยฐานเท่ากับ 67.5 วัน โดยแยกเป็นช่วง depressive และ manic episode เท่ากับ 72.5 และ 58 วันตามลำดับ<sup>25</sup>

### อัตราการหาย

จากการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าในผู้ป่วย MDD เป็นระยะเวลา 10 ปี พบอัตราการหายที่ระยะเวลา 6 เดือน และ 1 ปี เท่ากับร้อยละ 20 และ

64 ตามลำดับ<sup>26</sup> ข้อมูลจากงานวิจัยพบว่าค่ามัธยฐานของช่วงเวลาที่มืออาการของโรคโดยประมาณเท่ากับ 20 สัปดาห์ ซึ่งใกล้เคียงกับข้อมูลที่ได้จากผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแต่มีอาการกำเริบหลายครั้งและผู้ป่วยที่อาศัยอยู่ในชุมชนแต่ไม่ได้รับการรักษา<sup>23, 27</sup> งานวิจัยดังกล่าวยังพบว่าโอกาสหายจากโรคซึมเศร้าจะแปรผกผันกับระยะเวลาการดำเนินโรคที่เพิ่มมากขึ้น อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าผู้ป่วยบางรายสามารถฟื้นตัวหายขาดจากโรคได้อย่างรวดเร็วภายในระยะเวลา 8 สัปดาห์ จากรายงาน GBD2010 พบอัตราการหายจากโรค dysthymia อยู่ในช่วงร้อยละ 0.07-0.1 โดยมีค่าเฉลี่ยและค่ามัธยฐานร้อยละ 0.1<sup>14</sup>

งานวิจัยของ Haro JM และคณะ<sup>28</sup> ซึ่งติดตามกลุ่มผู้ป่วยตั้งแต่เริ่มมีอาการ manic หรือ mixed episode แล้วรักษาด้วยการกินยาเป็นเวลา 2 ปี พบอัตราการหายจากโรคร้อยละ 64 functional recovery ร้อยละ 34 การศึกษาของธวัชชัย ลิขิตานาจและคณะ<sup>25</sup> แบบติดตามไปข้างหน้า 1 ปี พบอัตราการหายจากโรคร้อยละ 94.3 และ recovery rate ร้อยละ 61.3

#### การกำเริบ/การกลับมาป่วยซ้ำ (recurrent/relapse)

โรคซึมเศร้ามีอัตราการกลับป่วยซ้ำค่อนข้างสูง<sup>29</sup> จากการติดตามระยะเวลา 10 ปี ในผู้ป่วยที่หายจาก MDD พบว่าร้อยละ 64 มีอาการกำเริบอย่างน้อย 1 ครั้ง ค่ามัธยฐานของเวลาจนกระทั่งมีอาการกำเริบครั้งแรกเท่ากับ 3 ปี และการกำเริบในครั้งถัดมาเท่ากับ 1-1.5 ปี<sup>26</sup> สำหรับค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งที่เกิดโรค MDD ตลอดชีวิตแปรผันตามความเสี่ยงที่โรคจะกำเริบ โดยแต่ละครั้งที่โรคกำเริบ

จะทำให้ความเสี่ยงที่โรคจะกำเริบต่อมาเพิ่มขึ้นร้อยละ 16 และค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งที่โรคกำเริบ ประมาณร้อยละ 0.21 ต่อจำนวนปีที่ติดตามผู้ป่วย<sup>26</sup> สำหรับผู้ป่วย dysthymia พบอัตราการกลับป่วยซ้ำสูงถึงร้อยละ 71.4 ค่า mean interval ระหว่างการกำเริบและการกลับป่วยซ้ำเท่ากับ 68 เดือน (95% CI=54–81, median=65)<sup>30</sup>

ผลงานวิจัยของ ธวัชชัย ลิขิตานาจและคณะ<sup>25</sup>, Hong W และคณะ<sup>31</sup>, Vazquez GH และคณะ<sup>32</sup>, Angst J และคณะ<sup>33</sup>, Tohen และคณะ<sup>34</sup> และ Gitlin และคณะ<sup>35</sup> พอสรุปได้ว่า การกำเริบและการกลับป่วยซ้ำของ BD สูงมากในช่วง 2 ปีแรกโดยอัตราการกำเริบคิดเป็นร้อยละ 22.2 ต่อปี หรือร้อยละ 40-60 ต่อ 2 ปี

#### จำนวนครั้งของการป่วยในชั่วชีวิต

ค่ามัธยฐานของจำนวนครั้งที่ป่วยจาก MDD ตลอดชีวิต คือ 4 ครั้ง อย่างไรก็ตามพบว่าจากการเก็บข้อมูลของ Angst เป็นระยะเวลา 26 ปี พบผู้ป่วยร้อยละ 25 มีอาการป่วยจาก MDD ถึง 6 ครั้ง<sup>36</sup> ในประเทศไทยผลการสำรวจ TNMHS2013 พบว่าจำนวนครั้งตลอดชีวิตของ MDD และ dysthymia โดยเฉลี่ยเท่ากับ 6.12 และ 3.7 ครั้งตามลำดับ<sup>4</sup>

จากงานวิจัยของธวัชชัย ลิขิตานาจและคณะ<sup>25</sup> พบว่าใน 1 ปี เกิดกลับป่วยซ้ำของ BD คิดเป็น 0.31 (95% CI: 0.25-0.35) ครั้งต่อคน ส่วน Hong W และคณะ<sup>31</sup> ศึกษาวิจัยเชิงพรรณนา จากข้อมูลรายงานผู้ป่วยย้อนหลังจำนวน 3,896 คน รายงานจำนวนครั้งของการป่วยชั่วชีวิตโดยเฉลี่ย 5.44 ครั้ง

### ความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรค

การวิเคราะห์หือภิมานพบว่าผู้ป่วย MDD มีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตสูงกว่าคนที่ไม่ป่วยถึงร้อยละ 52-71<sup>37,38</sup> การศึกษาในประเทศเดนมาร์กพบว่าผู้ป่วย MDD มีโอกาสเสียชีวิตจากสาเหตุใดก็ตามสูงกว่าประชากรทั่วไปถึง 2.07 เท่า<sup>39</sup> การเก็บข้อมูลในชุมชนและฐานข้อมูลการเสียชีวิตพบว่าผู้ป่วย MDD ที่มีโรคร่วมทางกายมีโอกาเสียชีวิตมากกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคทางกายโดยไม่เป็น MDD ถึง 1.52 เท่า<sup>40</sup> จากการศึกษาแบบทางระบาดวิทยาในโรคซึมเศร้าพบว่าผู้ป่วย MDD มีอัตราส่วนการเสียชีวิตมากกว่าประชากรทั่วไป 1.9 (1.7-2.2) เท่า<sup>22</sup> ส่วนข้อมูลจาก GBD2010 พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรค (RR of mortality) ของ dysthymia อยู่ในช่วง 1.00-1.78 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.42<sup>14</sup> กล่าวโดยสรุปคือ อัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วย MDD สูงกว่าประชากรทั่วไปประมาณร้อยละ 50-100

จากงานวิจัย 2 ชิ้นคือ Hayes JF และคณะ<sup>41</sup> และ Walker ER และคณะ<sup>38</sup> ที่เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบรายงานค่า RR of mortality ของ BD เท่ากับ 2.00 (95% CI=1.70-2.34) SMR (standardized mortality ratio) เท่ากับ 2.05 (95% CI 1.89-2.23)

### ค่าถ่วงน้ำหนักความบกพร่องทางสุขภาพ

จาก GBD2010 พบว่าค่า DW ของ MDD เท่ากับ 0.23 และค่า DW เมื่อแบ่งตามความรุนแรงของโรคตั้งแต่ระดับเล็กน้อย ปานกลาง จนถึงรุนแรง

มีค่าเท่ากับ 0.16, 0.41, 0.66 ตามลำดับ<sup>14</sup> ในการคำนวณภาระโรคปี ค.ศ. 2013 มีการปรับมูลค่า DW ตามระดับความรุนแรงเป็น 0.145, 0.396, 0.658 ตามลำดับ<sup>42</sup> และค่า DW ของ dysthymia เท่ากับ 0.11 (0.07-0.15)<sup>14</sup>

งานวิจัยของ Ferrari AJ และคณะ<sup>11</sup> นำเสนอภาระโรค BD ปี ค.ศ. 2013 โดยใช้ค่า DW ตามอาการของโรค กล่าวคือ ในช่วง depressive episode อยู่ที่ 0.40 (0.27-0.53), ช่วง manic episode อยู่ที่ 0.49 (0.34-0.65) และช่วง residual อยู่ที่ 0.03 (0.02-0.05)

### วิจารณ์

จากการทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาตัววัดทางระบาดวิทยาที่เหมาะสมในการคำนวณค่าภาระโรคความผิดปกติทางอารมณ์ สรุปเป็นตัวชี้วัดทั้งหมด 9 parameters ดังนี้

### ความชุกของโรค

ความชุก 12 เดือนของ MDD, dysthymia และ BD ในเพศชาย/หญิง เท่ากับร้อยละ 0.96/2.43, 0.07/0.17 และ 0.05/0.39 ตามลำดับ เป็น parameters ที่ได้จากการศึกษาทางระบาดวิทยาทางจิตเวชระดับชาติ TNMHS2013<sup>4</sup> ซึ่งต่างจากงานวิจัยในประเทศสหรัฐอเมริกาที่ความชุกของ MDD และ dysthymia ไม่ได้แยกเพศ (ร้อยละ 6 และ 2 ตามลำดับ)<sup>13</sup> แต่ใกล้เคียงกับรายงาน GBD2010 โดย Ferrari AJ และคณะ<sup>14</sup> รายงานค่าความชุกเท่ากับร้อยละ 1.55 ความชุกที่แตกต่างกันระหว่างประเทศที่พัฒนาแล้วและกำลังพัฒนานั้นเป็นผลจากหลายปัจจัย เช่น

พันธุกรรม วิถีชีวิต วัฒนธรรม ภาษาที่สื่ออารมณ์ทาง  
 ตะวันออกเป็นเรื่องทางกายมากกว่าอารมณ์ ต่างจาก  
 ตะวันตกแสดงออกทางอารมณ์มากกว่า ซึ่งเกณฑ์การ  
 วินิจฉัยโรคทางอารมณ์มาจากซีกโลกตะวันตก เมื่อ  
 มาวัดคนในซีกโลกตะวันออกจึงพบความชุกที่ต่ำกว่า

#### อุบัติการณ์ของโรค

อุบัติการณ์ของโรค MDD, dysthymia และ  
 BD อยู่ในช่วง 3 ต่อร้อยละคนต่อปี, 3.4 ต่อร้อยละคน  
 ต่อปี และ 0.59 ต่อแสนคนต่อปี ตามลำดับ โดย  
 อิงผลงานวิจัยของ Ferrari AJ และคณะ<sup>15</sup> Garrison  
 CZ และคณะ<sup>16</sup> ซึ่งเป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่าง  
 เป็นระบบ รวบรวมการศึกษาในประชากรทั่วไปและ  
 ใช้เกณฑ์การวินิจฉัยที่เหมาะสม แต่อุบัติการณ์ของ  
 BD มีค่าต่ำกว่ามากเนื่องจากมีงานวิจัยเกี่ยวกับเรื่องนี้  
 น้อย มีเพียงงานวิจัย Sharma A และคณะ<sup>17</sup> ซึ่ง  
 วิจัยแบบติดตามใกล้ชิดในศูนย์เด็กและเยาวชนในเด็ก  
 กลุ่มเสี่ยงพบอุบัติการณ์รวมของ BD เท่ากับ 0.59  
 ต่อแสนคนต่อปี ข้อมูลด้านอุบัติการณ์ของโรคทั้งสาม  
 ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย จึงเป็นเรื่องที่น่าจะ  
 มีการศึกษาโดยติดตามกลุ่มเสี่ยงเช่น บุตรหรือพี่น้อง  
 ที่เป็นโรคทางอารมณ์ติดตามระยะไปข้างหน้าเพื่อดู  
 ผู้ป่วยโรคอารมณ์ผิดปกติที่เกิดขึ้นใหม่

#### อายุที่เริ่มมีภาวะบกพร่องทางสุขภาพ

อายุที่เริ่มมีภาวะบกพร่องทางสุขภาพของ  
 MDD และ dysthymia คือ 40.35 ปี และ 40.67 ปี  
 ซึ่งเป็นข้อมูลจากผลการศึกษา TNMHS2013<sup>4</sup> ต่าง  
 จากงานวิจัยเชิงสำรวจระดับชาติของโรคซึมเศร้า  
 ทั่วโลกปี ค.ศ. 2013 พบว่า ค่ามัธยฐานของอายุที่  
 เริ่มป่วยของ MDD ในประเทศที่มีรายได้สูง เท่ากับ

25.7 (17.3-37.2) ปี ประเทศที่มีรายได้ต่ำ-ปานกลาง  
 เท่ากับ 24.0 (17.0-34.8) ปี<sup>19</sup> เป็นไปได้ว่าข้อมูลที่ได้  
 จากการศึกษาเชิงระบาดในคนไทยมีความแตกต่าง  
 ในกลุ่มตัวอย่างและเครื่องมือที่ใช้ ส่วนอายุที่เริ่ม  
 ป่วยของโรค BD ซึ่งได้จากการทบทวนข้อมูลย้อน  
 หลังโดยการลงทะเบียนผู้ป่วยขนาดใหญ่ในประเทศ  
 เนเธอร์แลนด์โดย Kroon JS และคณะ<sup>20</sup> พบว่า มี  
 2 ช่วง คือ 15-24 ปี และ 45-54 ปี แต่ข้อมูลการ  
 ศึกษาในผู้ป่วย BD คนไทยยังไม่มีรายงานระบุอายุ  
 ที่เริ่มป่วยอย่างชัดเจน จึงควรมีการศึกษาวินิจฉัยในกลุ่ม  
 ผู้ป่วยโรคนี้ที่มีขนาดกลุ่มตัวอย่างมากเพียงพอ

#### ระยะเวลาที่มีภาวะบกพร่องทางสุขภาพ

ระยะเวลาที่มีภาวะบกพร่องทางสุขภาพ  
 ของโรค MDD และ dysthymia อยู่ที่ 0.79 ปีและ 8  
 ปีตามลำดับจากการศึกษา TNMHS2013<sup>4</sup> ส่วน BD  
 อยู่ที่ 67.5 วัน จากการศึกษาของธวัชชัย ลีลาพินาท  
 และคณะ<sup>25</sup> ใกล้เคียงกับการศึกษาของต่างประเทศ<sup>24</sup>

#### อัตราการหายจากโรค

อัตราการหายจากโรค MDD ในระยะเวลา  
 6 เดือน และ 1 ปี พบร้อยละ 20 และ 64 ตาม  
 ลำดับ จากข้อมูลของ Solomon DA และคณะ<sup>26</sup> ส่วน  
 dysthymia มีเพียงร้อยละ 0.1 การศึกษาของ Ferrari  
 AJ และคณะ<sup>14</sup> ทั้งนี้เนื่องมาจากโรค dysthymia  
 เป็นเรื้อรัง อาการซึมเศร้าสัมพันธ์กับปัจจัยภายนอก  
 มากกว่า ต่างจากโรค BD ในรายงานวิจัยของ ธวัชชัย  
 ลีลาพินาทและคณะ<sup>25</sup> มีอัตราการหาย (recovery rate)  
 ใน 1 ปีคิดเป็น ร้อยละ 61.3 ใกล้เคียงกับรายงาน  
 ของต่างประเทศ

### อัตราการกลับมาเป็นซ้ำ

อัตราการกลับมาเป็นซ้ำของโรค MDD อย่างน้อย 1 ครั้งใน 10 ปี พบร้อยละ 64<sup>26</sup> แต่ dysthymia พบ relapse rate สูงถึงร้อยละ 71.4<sup>30</sup> เช่นเดียวกับโรค BD อัตราการกำเริบซ้ำใน 2 ปีพบร้อยละ 40-60 หรือคิดเป็น 0.31 (95% CI: 0.25-0.35) ครั้งต่อคนในหนึ่งปี<sup>25</sup> แสดงให้เห็นว่าโรคความผิดปกติทางอารมณ์มีความเสี่ยงต่อการกำเริบซ้ำสูง

### จำนวนครั้งของการเป็นโรค

จำนวนครั้งของการเป็นโรคตลอดช่วงชีวิตของ MDD, dysthymia และ BD ในประเทศไทยมีค่าเท่ากับ 6.12, 3.7 และ 5.44 ครั้ง ซึ่งใกล้เคียงกับการศึกษาในต่างประเทศ<sup>36</sup>

### อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต

อัตราส่วนความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตของโรค MDD, dysthymia และ BD อยู่ที่ 1.9, 1.42 และ 2.05 ตามลำดับ เป็นค่าที่ได้จากงานวิจัยต่างประเทศที่ขนาดกลุ่มตัวอย่างใหญ่มาก<sup>14,38,41</sup> แต่สำหรับข้อมูลในประเทศไทยยังไม่มี จึงควรมีการวิจัยในเรื่องนี้โดยใช้ระเบียบวิธีวิจัยคล้ายกันกับต่างประเทศ

### ค่าถ่วงน้ำหนักความพิการ

ค่าถ่วงน้ำหนักความพิการโดยรวมของ MDD เท่ากับ 0.23 เมื่อแยกระดับความรุนแรงมีค่า DW เป็น 0.145, 0.396, 0.658 ตามลำดับ<sup>14</sup> ส่วน dysthymia เท่ากับ 0.14 ซึ่งข้อมูลที่สำนักงานพัฒนานโยบายสุขภาพระหว่างประเทศ พ.ศ. 2557<sup>3</sup> เลือกใช้ใกล้เคียงกับข้อมูลการศึกษาทั่วโลกที่ใช้ค่า DW ของ

dysthymia เท่ากับ 0.11(0.07-0.15)<sup>14</sup> ส่วนของ BD แบ่งตามระยะ คือ depressive, manic และ residual เท่ากับ 0.40, 0.49 และ 0.03 ตามลำดับ<sup>14</sup>

จุดอ่อนของการศึกษาค้นครั้งนี้คือความหลากหลายของวิธีการศึกษาในแต่ละบทความ ทำให้ไม่สามารถนำตัวเลขมาวิเคราะห์ห่อหุ้มกันได้ การศึกษาในอนาคตจึงควรเน้นไปที่การหาค่าตัววัดที่ยังไม่มีการศึกษาในประเทศไทย ได้แก่ อุบัติการณ์ อัตราการหาย อัตราการกลับป่วยซ้ำ ความเสี่ยงล้มพัทธ์ของการเสียชีวิตจากโรค และค่าถ่วงน้ำหนักความบกพร่องทางสุขภาพ เพื่อใช้ในการคำนวณภาระโรคที่เหมาะสมกับบริบทในประเทศไทยต่อไป

## สรุป

การทบทวนวรรณกรรมเพื่อหาค่าที่เหมาะสมสำหรับคำนวณภาระโรคความผิดปกติทางอารมณ์ได้ค่าตัววัดทางระบาดวิทยาจากแต่ละบทความที่แตกต่างกันมาก อีกทั้งบทความวิจัยทางระบาดวิทยาของคนไทยเกี่ยวกับโรคนี้ยังมีข้อจำกัดหลายด้าน อาทิเช่น การศึกษาผู้ป่วยที่มีโรคความผิดปกติทางอารมณ์แบบไปข้างหน้าระยะยาวตั้งแต่เป็นกลุ่มเสี่ยงจนเกิดโรค ระยะเวลาเจ็บป่วยที่มีการบันทึกอย่างเป็นระบบซึ่งทำให้ทราบระยะเวลาป่วยแต่ละครั้ง จำนวนครั้งของอาการกำเริบ อัตราการหาย และอัตราการเสียชีวิต ทั้งหมดนี้เพื่อให้สามารถคำนวณภาระโรคอย่างถูกต้อง สอดคล้องกับบริบทของสังคมไทย และประเมินขนาดของปัญหาสุขภาพจิตได้ใกล้เคียงกับความเป็นจริงมากที่สุด นำไปสู่การจัดลำดับความสำคัญของปัญหาและการหามาตรการที่เหมาะสมสำหรับจัดการกับปัญหาสุขภาพระดับประเทศต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากแผนงาน  
การพัฒนาศักยภาพทางสุขภาพเพื่อการพัฒนา  
นโยบาย สำนักงานกองทุนสนับสนุนการสร้ง  
เสริมสุขภาพ

**ความรู้เดิม:** การศึกษาภาระโรคความผิดปกติทาง  
อารมณ์ของไทยที่ผ่านมาใช้เพียงค่าความชุกจากการ  
ศึกษาในไทย และใช้ค่าตัววัดทางระบาดวิทยาอื่น  
จากต่างประเทศ

**ความรู้ใหม่:** ข้อมูลตัววัดทางระบาดวิทยาของไทยที่  
สามารถนำไปใช้คำนวณภาระโรคความผิดปกติทาง  
อารมณ์ ได้แก่ ความชุก อายุที่เริ่มมีภาวะบกพร่อง  
ทางสุขภาพ ระยะเวลาเป็นโรค อัตราการหาย การ  
กำเริบ/การกลับป่วยซ้ำ และจำนวนครั้งของการเป็น  
โรคตลอดชั่วชีวิต

**ประโยชน์ที่จะนำไปใช้:** นำตัววัดทางระบาดวิทยาที่ได้  
จากการทบทวนไปใช้ในการคำนวณภาระโรคความผิด  
ปกติทางอารมณ์สำหรับประเทศไทยครั้งต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4<sup>th</sup> ed. (Text Revision). (DSM-IV-TR). Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
- Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, Baxter AJ, Ferrari AJ, Erskine HE, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2013;382:1575-86.
- Burden of disease Thailand working group. Disability – adjusted life yeas (DALYs) 2013. Nonthaburi: International Health Policy Program, Ministry of Public Health; 2015. (in Thai)
- Kittirattanapaiboon P, Tantirangsee N, Chutha W, Tanaree A, Kwansanit P, Assanangkornchai S, et al. Prevalence of mental disorders and mental health problems: Thai national mental health survey 2013. *Journal of Mental Health of Thailand* 2017;25:1-19. (in Thai)
- Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ, et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:90-100.
- Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:617-27.
- Cho MJ, Seong SJ, Park JE, Chung IW, Lee YM, Bae A, et al. Prevalence and correlates of DSM-IV mental disorders in South Korean adults: the Korean epidemiologic catchment area study 2011. *Psychiatry Investig* 2015;12:164-70.
- Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293-9.
- Regeer EJ, ten Have M, Rosso ML, Hakkaart-van Roijen L, Vollebergh W, Nolen WA. Prevalence of bipolar disorder in the general population: a reappraisal study of the Netherlands mental health survey and incidence study. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110:374-82.
- Esan O, Esan A. Epidemiology and burden of bipolar disorder in Africa: a systematic review of data from Africa. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2016;51:93-100.
- Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar

- disorder: findings from the global burden of disease study 2013. *Bipolar Disord* 2016;18:440-50.
12. Moreira ALR, Van Meter A, Genzlinger J, Youngstrom EA. Review and meta-analysis of epidemiologic studies of adult bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2017;78:e1259-e69.
13. Karg RS, Bose J, Batts KR, Forman-Hoffman VL, Liao D, Hirsch E, et al. Past year mental disorders among adults in the United States: results from the 2008-2012 mental health surveillance study. In: CBHSQ Data Review. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379142/>
14. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Patten SB, Freedman G, Murray CJ, et al. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. *PLoS Med* 2013;10:e1001547.
15. Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, Norman R, Patten SB, Vos T, et al. Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature. *Psychol Med* 2013;43:471-81.
16. Garrison CZ, Waller JL, Cuffe SP, McKeown RE, Addy CL, Jackson KL. Incidence of major depressive disorder and dysthymia in young adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997;36:458-65.
17. Sharma A, Neely J, Camilleri N, James A, Grunze H, Le Couteur A. Incidence, characteristics and course of narrow phenotype paediatric bipolar I disorder in the British Isles. *Acta Psychiatr Scand* 2016;134:522-32.
18. Kessler RC, Angermeyer M, Anthony JC, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's world mental health survey initiative. *World Psychiatry* 2007;6:168-76.
19. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu Rev Public Health* 2013;34:119-38.
20. Kroon JS, Wohlfarth TD, Dieleman J, Sutherland AL, Storosum JG, Denys D, et al. Incidence rates and risk factors of bipolar disorder in the general population: a population-based cohort study. *Bipolar Disord* 2013;15:306-13.
21. Tondo L, Lepri B, Cruz N, Baldessarini RJ. Age at onset in 3014 Sardinian bipolar and major depressive disorder patients. *Acta Psychiatr Scand* 2010;121:446-52.
22. Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE, Flaxman AD, Patten SB, Vos T, et al. The epidemiological modelling of major depressive disorder: application for the global burden of disease study 2010. *PLoS One* 2013;8:e69637.
23. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, et al. Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1001-6.
24. Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012;380:2197-223.
25. Leelahanaj T, Kongsakon R, Choovanichvong S, Tangwongchai S, Paholpak S, Kongsuk T, et al. Time to relapse and remission of bipolar disorder: findings from a 1-year prospective study in Thailand. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:1249-56.
26. Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:229-33.
27. Coryell W, Akiskal HS, Leon AC, Winokur G, Maser JD, Mueller TI, et al. The time course of nonchronic major depressive disorder. Uniformity across episodes and samples. National institute of mental health collaborative program on the psychobiology of depression-clinical studies. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:405-10.

28. Haro JM, Reed C, Gonzalez-Pinto A, Novick D, Bertsch J, Vieta E, et al. 2-Year course of bipolar disorder type I patients in outpatient care: factors associated with remission and functional recovery. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21:287-93.
29. Eaton WW, Shao H, Nestadt G, Lee HB, Bienvenu OJ, Zandi P. Population-based study of first onset and chronicity in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:513-20.
30. Klein DN, Shankman SA, Rose S. Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:872-80.
31. Hong W, Zhang C, Xing MJ, Peng DH, Wu ZG, Wang ZW, et al. Contribution of long duration of undiagnosed bipolar disorder to high frequency of relapse: a naturalistic study in China. *Compr Psychiatry* 2016;70:77-81.
32. Vazquez GH, Holtzman JN, Lolic M, Ketter TA, Baldessarini RJ. Recurrence rates in bipolar disorder: systematic comparison of long-term prospective, naturalistic studies versus randomized controlled trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015;25:1501-12.
33. Angst J, Sellaro R. Historical perspectives and natural history of bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 2000;48:445-57.
34. Tohen M, Waternaux CM, Tsuang MT. Outcome in mania: a four year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1106-11.
35. Gitlin MJ, Swendsen J, Heller TL, Hammen C. Relapse and impairment in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1635-40.
36. Judd LL. The clinical course of unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:989-91.
37. Cuijpers P, Vogelzangs N, Twisk J, Kleiboer A, Li J, Penninx BW. Comprehensive meta-analysis of excess mortality in depression in the general community versus patients with specific illnesses. *Am J Psychiatry* 2014;171:453-62.
38. Walker ER, McGee RE, Druss BG. Mortality in mental disorders and global disease burden implications: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:334-41.
39. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord* 2016;193:203-7.
40. Mykletun A, Bjerkeset O, Overland S, Prince M, Dewey M, Stewart R. Levels of anxiety and depression as predictors of mortality: the HUNT study. *Br J Psychiatry* 2009;195:118-25.
41. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2015;131:417-25.
42. Salomon JA, Haagsma JA, Davis A, de Noordhout CM, Polinder S, Havelaar AH, et al. Disability weights for the global burden of disease 2013 study. *Lancet Glob Health* 2015;3:e712-23.