

Current perspectives on Major depressive disorder

รศ.นพ.มานิช หล่อตระกูล

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) เป็นความผิดปกติทางจิตเวชที่พบได้บ่อย ความชุกของโรคซึมเศร้าโดยเฉลี่ยทั่วโลกอยู่ประมาณร้อยละ 10-12^{1,2} และประมาณร้อยละ 16 ของประชากรมีโอกาสเกิดภาวะซึมเศร้าในช่วงใดช่วงหนึ่งของชีวิต โดยเพศหญิงมีความเสี่ยงมากกว่าเพศชาย 2 เท่า³ ผู้ป่วยได้รับผลกระทบจากอาการมากทั้งในด้านความสามารถในการทำงานลดลง สัมพันธภาพมีปัญหา ตลอดจนมีความเสี่ยงต่อการเกิดปัญหาทางสุขภาพทางกายมากขึ้น⁴ อีกทั้งเป็นโรคที่รักษาได้หากผู้ป่วยได้รับการดูแลอย่างเหมาะสม

อารมณ์เศร้าอย่างไรจึงจัดว่าผิดปกติ

อารมณ์เศร้านั้นจัดได้ว่าเป็นภาวะปกติของคนเรา เป็นปฏิกิริยาของจิตใจต่อการสูญเสีย ความกดดัน หรือความรู้สึกว่าตนเองไม่มีคุณค่า อย่างไรก็ตามหากอารมณ์เศร้าที่เกิดขึ้นนี้เป็นมาจนเห็นได้ชัดร่วมกับมีอาการต่างๆ ตามตารางที่ 1 แล้ว จัดว่าเป็นรุนแรงถึงระดับเป็นโรคซึมเศร้า

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัยโรคซึมเศร้า (major depressive disorder)⁵

ก. มีข้อใดข้อหนึ่งต่อไปนี้

1. เบื่อหน่ายหมดความสนใจในสิ่งต่างๆ
2. อารมณ์ซึมเศร้า

ข. ร่วมกับมีอาการดังต่อไปนี้ตั้งแต่ 4 อาการ ขึ้นไป

1. เบื่ออาหาร หรือน้ำหนักลด
2. นอนไม่หลับ
3. อ่อนเพลีย ไม่มีเรี่ยวแรง
4. ความคิด การเคลื่อนไหวเชื่องช้า หรือกระสับกระส่าย
5. สมาธิ ความจำเสื่อม
6. มีความคิดอยากตาย
7. รู้สึกตนเองไร้ค่า ดำเนินตนเอง

โดยมีอาการเหล่านี้แทบทุกวัน ติดต่อกันนานอย่างน้อย 2 สัปดาห์

สาเหตุ

ปัจจุบันแนวคิดเกี่ยวกับสาเหตุของโรคซึมเศร้านั้น เชื่อกันว่าสัมพันธ์กับหลาย ๆ ปัจจัย ทั้งจากด้านพันธุกรรม การประสบกับความกดดันในชีวิตที่รุนแรง หรือการมีบุคลิกภาพแบบ neuroticism⁶ การแยกว่าสาเหตุของโรคจะเป็นจากปัจจัยทางพันธุกรรมหรือการเลี้ยงดูและ ประสบการณ์ชีวิตนั้นเป็นสิ่งที่ไม่อาจบอกได้อย่างชัดเจน แม้แต่การประสบกับความกดดันในชีวิต ส่วนหนึ่งก็อาจมีที่มาจากลักษณะบุคลิกของผู้นั้นซึ่งก็มีอิทธิพลมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม⁷

ความผิดปกติของ neurotransmitter สมมุติฐานเกี่ยวกับความผิดปกติของ monoamine โดยเฉพาะ norepinephrine และ serotonin เป็นที่ยอมรับกันมานาน แม้กระทั่ง ปัจจุบัน ส่วนหนึ่งเป็นมาจากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic หรือ แม้กระทั่งกลุ่ม SSRI ซึ่งออกฤทธิ์โดยการเพิ่ม monoamine บริเวณ synaptic cleft

ปัจจุบันเราทราบว่า การสื่อสารโดย neuronal signal ไม่เพียงผ่านทาง neurotransmitter เท่านั้น แต่มี signal molecules ที่สำคัญหลายชนิดเข้ามาเกี่ยวข้องอีก โดยเฉพาะ neurotrophic factors ที่สำคัญได้แก่ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) หรือ neurotrophin-3 (NT-3) ซึ่งเป็นเปปไทด์ที่มีผลต่อการ growth, differentiation, และ survival ของเซลล์ประสาทซึ่งปัจจุบันเราทราบแล้วว่า neurogenesis มีอยู่ตลอดแม้ในวัยผู้ใหญ่⁸ และ ภาวะ stress มีผลทำให้ hippocampal neurogenesis ลดลง⁹ โดยเฉพาะ pyramidal neuron ในบริเวณ CA3 จะไวต่อการเปลี่ยนแปลงของ glucocorticoid จาก stress มาก เมื่อมี chronic stress จะเกิด atrophy และอาจถึง cell death ในที่สุด¹⁰

กลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้านั้น เริ่มต้นจากการไปเพิ่ม monoamine ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของ second messenger cyclic adenosine monophosphate (cAMP) และ pathway ที่เกี่ยวข้อง ได้แก่ protein kinase A, transcription factor cAMP response element binding protein (CREB) ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ expression ของ BDNF ทำให้มี neurogenesis และเพิ่ม synaptic plasticity^{8,10,11}

Functional anatomy จากการศึกษา positron emission tomography (PET) scans ดู brain-glucose metabolism พบว่า ผู้ป่วย depression มี bilateral และ frontal hypometabolism บริเวณ inferior frontal lobe อย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่ซึมเศร้า นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย unipolar depression มี hypometabolism ของ anterior insula ซึ่งเป็น deep limbic structure ในขณะที่ผู้ป่วย bipolar จะเป็นแบบ hypermetabolism¹²

ในภาพรวม การศึกษาส่วนใหญ่จะพุ่งชี้ถึงความผิดปกติบริเวณ medial limbic structures เช่น orbito-frontal และ cingulate cortex และ basal ganglia บางรายงานพบว่ามี ภาวะ hyperactivity ของ amygdala และ hippocampus และบางส่วนของ temporal lobes

Neuroendocrine abnormality การศึกษาในระยะหลังมุ่งความสนใจไปที่ corticotropin releasing factor (CRF) system และ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis โดยพบมีภาวะ hypercortisolemia ขณะผู้ป่วยซึมเศร้า ในผู้ป่วยซึมเศร้ามีการเปลี่ยน

แปลงทางร่างกายที่แสดงถึงภาวะนี้ เช่น ต่อมหมวกไตมีขนาดใหญ่ขึ้น¹³ หรือในผู้ป่วยหญิงมี bone density ลดลง¹⁴ การมี cortisol เพิ่มขึ้นมีผลในทางลบต่อเซลล์สมองบริเวณ hippocampus ดังได้กล่าวมาแล้ว ในขณะเดียวกัน hippocampus ก็ส่งผล inhibitory control ต่อ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis เกิดการเปลี่ยนแปลงต่างๆ ตามมา การมี cortisol เพิ่มขึ้นเป็นระยะเวลานานอาจกระตุ้น vicious cycle ของ hippocampal damage ซึ่งก็ส่งผลให้ HPA-overactivity เพิ่มขึ้นไปอีก

การเริ่มเกิดอาการของโรคนั้นอาจมีปัจจัยกระตุ้น เช่น สูญเสียคนที่ตนรัก ตกงาน การหย่าร้าง หรือบางครั้งไม่มีก็ได้ อย่างไรก็ตาม การมีสาเหตุที่เห็นชัดว่าเป็นมาจากความกดดันด้านจิตใจนี้ มิได้หมายความว่าอาการที่เกิดขึ้นนั้นไม่จำเป็นต้องให้การรักษา การพิจารณาว่าการเปลี่ยนแปลงของผู้ป่วยที่เกิดขึ้นนั้นผิดปกติหรือไม่ เราดูจากการมีกลุ่มอาการดังกล่าวร่วมกับความรุนแรงของอาการเป็นหลัก ผู้ป่วยที่มีอาการเข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัยโรคซึมเศร้านั้น บ่งถึงภาวะของความผิดปกติที่จำเป็นต้องให้การช่วยเหลือ

การวินิจฉัยแยกโรค

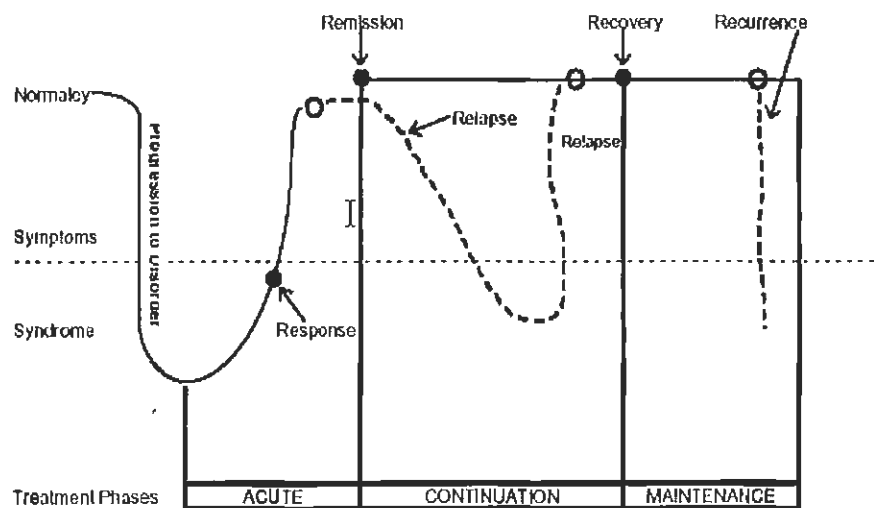
1. ภาวะซึมเศร้าตามปกติ แยกโดยในโรคซึมเศร้าผู้ป่วยจะมีความบกพร่องในหน้าที่การทำงานหรือความสัมพันธ์กับผู้อื่นมาก หรือมีความทุกข์ทรมานจากอาการมาก สิ่งอื่นที่จะช่วยบอกได้แก่ ประวัติเคยมีอาการซึมเศร้าแบบนี้มาก่อน ประวัติเคยพยายามฆ่าตัวตาย ประวัติการเจ็บป่วยโรค mood disorder ในเครือญาติ มีลักษณะแบบ melancholia (อาการที่บ่งถึงภาวะ endogenous เช่น น้ำหนักลดลงมาก อาการแปรในช่วงเช้า ตื่นนอนแต่เช้าตรู่ เป็นต้น)⁵ หรือมีอาการก่อนอายุ 20 ปี เนื่องจากลักษณะดังกล่าวบ่งถึงความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีเหตุการณ์กดดันก่อนที่จะเกิดอาการกำเริบ อาการเริ่มต้นของโรคมักเป็นอาการวิตกกังวลหรือมีอาการซึมเศร้าเล็กน้อย
2. ยาหรือสารต่าง ๆ ทำให้เกิดอาการซึมเศร้าได้ ที่สำคัญได้แก่ glucocorticoid, anabolic steroids, หรือภาวะที่เกิดจากการหยุดเสฟแอมเฟตามีน หรือโคเคน
3. โรคทางร่างกาย ที่พบบ่อยคือโรคของระบบประสาทส่วนกลาง เช่น เนื้องอกในสมอง, โรคพาร์กินสัน เป็นต้น และโรคของระบบต่อมไร้ท่อ เช่น hypothyroidism, SLE และ Cushing's syndrome เป็นต้น
4. Anxiety disorder ผู้ป่วยมีอาการวิตกกังวลในเรื่องต่างๆ นอนไม่หลับ อ่อนเพลีย อาการสำคัญที่ช่วยในการแยกคือ ผู้ป่วยมักมีอาการของ autonomic nervous system hyperarousal เช่น ใจสั่น มือสั่น เหงื่อออก เป็นต้น

การดำเนินโรคและการพยากรณ์โรค

แนวคิดในปัจจุบันมองว่าโรคนี้เป็นโรคที่ค่อนข้างจะเรื้อรัง โดยผู้ป่วยแม้จะหายจากการป่วยในครั้งนี้แล้วก็ยังมีโอกาสกลับมาป่วยใหม่ได้ แผนภูมิที่ 1 แสดงถึงศัพท์ที่ใช้ในการอธิบายการดำเนินโรค¹⁵

- Episode ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการครบตามเกณฑ์
- Partial remission ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการน้อยลง โดยอาการที่มีไม่ครบตามเกณฑ์ขั้นต่ำในการวินิจฉัย คำว่า response เริ่มตั้งแต่จุดที่มี partial remission
- Full remission ช่วงเวลาที่ผู้ป่วยไม่มีอาการ
- Recovery ผู้ป่วยมี remission มาระยะเวลาหนึ่ง จนค่อนข้างจะแน่ใจว่า recover จาก episode นั้นแล้วคือประมาณ 4-6 เดือน
- Relapse ผู้ป่วยมีกลับมาอาการมากขึ้นในช่วงที่มี partial หรือ full remission
- Recurrence ผู้ป่วยกลับมามีอาการอีก หลังจากที่มี recover แล้ว นั่นคือมีการเกิด episode ใหม่ของโรค

แผนภูมิที่ 1 ระยะของโรคซึมเศร้าและการรักษา¹⁵



พบว่าร้อยละ 75-90 ของผู้ป่วยที่หายแล้วจะกลับมาเป็นซ้ำอีก (recurrence)¹⁶ ผู้ป่วยอาจเกิด major depressive disorder ขณะที่ เป็น dysthymic disorder อยู่เดิมแล้ว เรียกว่า double depression ซึ่งในกรณีเช่นนี้จะให้การวินิจฉัยทั้งสองโรคร่วมกัน⁵

โรคซึมเศร้าเป็นโรคที่มักเกิดเป็นซ้ำอีก หากเป็น 1 ครั้ง ร้อยละ 50 ของผู้ป่วยจะมีโอกาสป่วยซ้ำอีก 1 ครั้งในช่วงใดช่วงหนึ่งของชีวิต หากป่วย 2 ครั้งโอกาสป่วยซ้ำเพิ่มเป็นร้อยละ 70 และหากป่วย 3 ครั้งโอกาสป่วยซ้ำจะสูงถึงร้อยละ 90¹⁷ ผู้ป่วยที่มีอาการซ้ำบ่อยๆ จะมี

ปัญหาจากตัวโรคมามากและการพยากรณ์โรคจะไม่ดี¹⁶ นอกจากนั้นการรักษาให้อาการมี full remission ก็มีความสำคัญเช่นกัน โดยผู้ป่วยที่อาการของโรคไม่มี full remission จะมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำแบบอาการเต็มที่มากกว่าผู้ที่หายดีถึง 3 เท่า¹⁸

การรักษาโรคซึมเศร้า

การรักษาแบ่งออกเป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะเฉียบพลัน ระยะต่อเนื่อง และระยะป้องกัน การรักษาระยะเฉียบพลัน (acute phase)

เริ่มตั้งแต่เมื่อผู้ป่วยมาพบด้วยอาการของภาวะซึมเศร้าเป้าหมายของการรักษาในระยะนี้คือเพื่อให้อาการทุเลาลง ซึ่งในทางคลินิกหมายถึงการที่อาการซึมเศร้าดีขึ้นกว่าร้อยละ 75 และผู้ป่วยสามารถกลับไปปฏิบัติหน้าที่ดังเดิม ระยะนี้จะใช้เวลา 6-8 สัปดาห์ แต่อาจนานถึง 12 สัปดาห์ได้¹⁹

รูปแบบการรักษา

1. การทำจิตบำบัด การทำจิตบำบัดทั้งชนิด behavioral, cognitive และ interpersonal จะให้ผลในการรักษาประมาณร้อยละ 40-50 โดยทั่วไปแล้วการรักษาจะได้ผลดีขึ้นหากใช้ทั้งการรักษาด้วยยาและการทำจิตบำบัดร่วมกันไป

การทำจิตบำบัดควรเลือกใช้เป็นลำดับแรกในผู้ป่วยมีอาการไม่รุนแรง อาการไม่ยุ่งยาก ซับซ้อน ไม่มีลักษณะแบบ melancholia โดยเฉพาะหากผู้ป่วยต้องการรักษาด้วยวิธีนี้มากกว่าการใช้ยา หรือเคยมีประวัติว่าเดิมเคยรักษาได้ผลดีกับจิตบำบัดมาก่อน

2. การรักษาด้วยยา ยาแก้ซึมเศร้าทุกชนิดไม่ได้ออกฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าทันที โดยทั่วไปจะเห็นผลหลังจากได้ยาไปแล้ว 1-2 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามในระหว่างนี้ผู้ป่วยจะรู้สึกดีขึ้นจากผลด้านอื่นๆ ของยา เช่น หลับได้ดีขึ้น เบื่ออาหารลดลง ความวิตกกังวลลดลง เป็นต้น

ยาแก้ซึมเศร้าอาจแบ่งคร่าวๆ ออกเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ กลุ่มที่มีโครงสร้างเป็นแบบ tricyclic ยากลุ่ม SSRI และยากลุ่มอื่น ประสิทธิภาพในการรักษาของยาแก้ซึมเศร้าแต่ละตัวนั้นไม่ต่างกัน ความแตกต่างอยู่ที่ฤทธิ์ข้างเคียง²⁰

ยากลุ่ม tricyclic เช่น amitriptyline, imipramine และ nortriptyline เป็นยาที่ใช้กันมานาน ราคาถูก ประสิทธิภาพในการรักษาดี แต่มีข้อจำกัดที่ฤทธิ์ข้างเคียงของยา อาการข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ อาการง่วงซึม ซึ่งก็มักจะเหมาะกับผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเพราะส่วนใหญ่จะนอนไม่ค่อยหลับ, อาการด้าน anticholinergic ได้แก่ อาการปากคอแห้ง, postural hypotension ผู้ป่วยมักจะมีอาการหน้ามืดเวลาเปลี่ยนท่า โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ และอาการ cardiotoxicity เป็นต้น

ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) เป็นยากลุ่มที่ใช้กันค่อนข้างมากในปัจจุบัน ได้แก่ citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine และ sertraline ข้อดีของยากลุ่มนี้คือมีฤทธิ์ข้างเคียงต่ำ ไม่ค่อยทำให้ง่วง ใช้ได้ค่อนข้างปลอดภัยในผู้ป่วยที่มีโรคทางกายเช่นโรคหัวใจ ยาขนานที่อยู่ในบัญชียาหลัก ได้แก่ fluoxetine ขนาด 20 มก. ให้กิน 1 เม็ดตอนเช้า เนื่องจากหากกินตอนเย็นอาจทำให้นอนไม่หลับได้ แม้ SSRI จะมีที่ใช้ในการรักษา

มากขึ้น โดยทั่วไปจะมีความเห็นว่า SSRI ไม่ได้ผลในการรักษาภาวะซึมเศร้ารุนแรงเหมือนกับยาแก้ซึมเศร้ากลุ่ม tricyclic^{21,22}

ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่น มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อระบบต่างๆ แตกต่างกันไปเช่นออกฤทธิ์ต่อระบบ dopamine (bupropion), ออกฤทธิ์ต่อทั้งระบบ adrenergic และ serotonergic (venlafaxine, mirtazapine)²³ ยาในกลุ่มนี้ที่อยู่ในบัญชียาหลักได้แก่ mianserin มีขนาดเม็ดละ 10 และ 30 มก. ทำให้หลับได้ดี นิยมใช้ในผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีปัญหาการนอน มีฤทธิ์ข้างเคียงต่ำเช่นกัน

แนวคิดเดิมมักนิยมให้ยาแบบ monotherapy แต่เนื่องจากปัจจุบันการออกฤทธิ์ของยา มีความเฉพาะเจาะจงต่อ neurotransmitter system มากขึ้น อีกทั้งมีผลข้างเคียงต่ำ ในระยะหลังจึงมีแนวโน้มในการใช้ยาแก้ซึมเศร้า 2 ชนิดร่วมกันมากขึ้น โดยที่แต่ละชนิดมีกลไกออกฤทธิ์ต่างกัน

การรักษาต่อเนื่อง (continuation treatment)

หมายถึงการรักษาในระยะตั้งแต่ผู้ป่วยอาการดีขึ้นจากการรักษา เป็นการให้ยาต่อเนื่องไปอีกระยะหนึ่งจนแน่ใจว่าอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยผ่านพ้น episode นี้ไปแล้ว แม้ผู้ป่วยหายจากอาการแล้วก็ยังจำเป็นต้องได้รับการรักษาต่อเนื่องเพื่อป้องกันโรคกลับกำเริบ (relapse) โดยจะให้ยาต่อไปอีกนาน 4-6 เดือน²⁴ แล้วจึงค่อยๆ ลดยาลงโดยใช้เวลาเป็นเดือน หากหยุดยาเร็วผู้ป่วยมักมี withdrawal effects เช่น หงุดหงิด นอนไม่หลับ เป็นต้น

การป้องกันระยะยาว (Maintenance or prophylactic treatment)

มีเป้าหมายเพื่อป้องกันโรคกลับเป็นซ้ำอีก (recurrence) ผู้ป่วยที่มีประวัติป่วยเป็นโรคซึมเศร้า 2-3 ครั้งขึ้นไป ควรให้ยาต่อเนื่องไปนานอย่างน้อย 2-3 ปี ควรให้ผู้ป่วยทราบว่าหากหยุดการรักษาจะมีโอกาสเกิด recurrence ร้อยละ 50 ในช่วง 6 เดือนแรกหลังหยุดยา ไม่ว่าเดิมจะรักษาได้ผลดีมานานเท่าไรก็ตาม ผู้ป่วยและญาติควรเรียนรู้ที่จะสังเกตอาการเริ่มต้นของการเกิดอาการกลับมาอีก การเกิดอาการอาจเป็นขึ้นมาเอง หรือหลังประสบเหตุการณ์กดดันต่างๆ ในทั้งสองกรณีผู้ป่วยมักมีอาการเริ่มต้นหรืออาการเตือนนำมาก่อน ตัวอย่างเช่น นอนไม่หลับ วิตกกังวลง่าย หรือเบื่อๆ ไม่อยากทำอะไร ผู้ป่วยควรรับรักษาดังแต่ต้น เพื่อที่จะได้ไม่ป่วยนาน

ตารางที่ 2 ข้อบ่งชี้ในการป้องกันระยะยาว²⁵

1. มีอาการมาแล้ว 3 ครั้ง
2. มีอาการมาแล้ว 2 ครั้ง ร่วมกับมีภาวะต่อไปนี้
 - ประวัติ recurrent major depression หรือ bipolar disorder ในญาติใกล้ชิด (first-degree relative)
 - มีประวัติ recurrent ภายใน 1 ปี หลังจากหยุดการรักษา

- เริ่มมีอาการครั้งแรกขณะอายุน้อย (ต่ำกว่า 20 ปี)
 - มีอาการที่เป็นเรื้อรัง รุนแรง หรืออันตรายต่อผู้ป่วยมา 2 ครั้ง ภายในช่วงเวลา 3 ปี
-

เอกสารอ้างอิง

1. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996; 276:293-9.
2. World Health Organization. *The World Health Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope*. Geneva: World Health Organization, 2001.
3. Wittchen H-U, Knauper B, Kessler R. Lifetime risk of depression. *Br J Psychiatry* 1994; 165:16-22.
4. Pincus HA, Pettit AR. The societal costs of chronic major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(suppl6):5-9.
5. American Psychiatric Association. *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. APA, Washington, DC:1994.
6. Kendler KS, Kessler RC, Neale MC, Heath AE, Eaves LJ. The prediction of major depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1139-48.
7. Kendler KS, Karowski L. Stressful life events and liability to major depression: genetic control of exposure to the environment. *Psychol Med* 1997; 27:539-47.
8. Jacobs BL, Praag H, Gage FH. Adult brain neurogenesis and psychiatry: a novel theory of depression. *Mol Psychiatry* 2000; 5:262-9.
9. Gould E, Tanapat P, McEwan BS, et al. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:3168-71.
10. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48:732-9.
11. Reid IC, Stewart CA. How antidepressants work : New perspectives on the pathophysiology of depressive disorder. *Br J Psychiatry* 2001; 178:299-303.
12. Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry* 1999;156:675-82.

13. Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, McCracken JT. Adrenal gland volume in major depression—increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 213–8.
14. Michelson D, Stratakis C, Hill L, et al. Bone mineral density in women with depression. *N Engl J Med* 1996; 335:1176–81.
15. Frank E, Prein RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:851-5.
16. Greden JF. The burden of recurrent depression : causes, consequences, and future prospects. *J Clin Psychiatry* 2001;62(suppl22):5-9.
17. Angst J. The course of affective disorders. *Psychopathology* 1986;19:47-52.
18. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25:1171-80.
19. มานิต ศรีสุภานนท์. การใช้ยาทางจิตเวช. เชียงใหม่: โครงการตำราคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2545:93-109.
20. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aguilar C, Cornell J. Clinical guideline part 2: a systematic review of newer pharmacotherapy for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med* 2000; 132:743-56.
21. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine: a controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)* 1986; 90:131-8.
22. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord* 1990; 18:289-99.
23. Kent J. SnRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 2000; 355: 911-8.
24. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157(Suppl): 1-45.
25. Agency for Health Care Policy and Research. Depression in primary care: detection, diagnosis and treatment. Clinical practice guideline no. 5. AHCPR publications no. 93-0550. Rockville, Md.: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1993.