

SY2/2 EXPLORING THE NEW HORIZONS BEYOND MA-HYPOTHESIS IN THE MANAGEMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS : IS THERE ANY CLINICAL RELEVANCE ?

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง ศิริรัตน์ คุปติวุฒิ

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

เริ่มตั้งแต่มียา imipramine เกิดขึ้นเป็น antidepressant ตัวแรกเมื่อประมาณ 40 ปี ก่อน ทำให้เกิดสมมุติฐานของ monoamine ได้แก่ norepinephrine และ serotonin ว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคซึมเศร้า และได้มีการพัฒนายา antidepressant ต่อเนื่องมาจนถึงปัจจุบัน ซึ่งการพัฒนายานี้ส่วนใหญ่ยังยึดในหลักการของ monoamine hypothesis antidepressant ตัวใหม่ที่เกิดขึ้นมาเรื่อยๆ ส่วนใหญ่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าได้เท่าเดิม แต่ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์หรืออาการข้างเคียงลดลง และมีความปลอดภัยในการใช้เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะเมื่อผู้ป่วยพยายามฆ่าตัวตายด้วยการกินยา antidepressant เกินขนาด ในปัจจุบันมียา atypical antidepressant เกิดขึ้นใหม่ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ของยาไม่ได้เป็นไปตามสมมุติฐานของ monoamine ต่อการเกิดโรคซึมเศร้า แต่ไปออกฤทธิ์ที่เกี่ยวข้องกับ neural plasticity ของสมองส่วน hippocampus ในการตอบสนองต่อความเครียด และกลไกอื่นๆ อีก อย่างไรก็ตามยารักษาโรคซึมเศร้าตัวใหม่ ก็ยังคงมีประสิทธิภาพในการรักษาเท่าเดิม และยังต้องรอเวลาประมาณ 2-3 สัปดาห์ หลังจากเริ่มต้นกินยาอย่างต่อเนื่องจึงจะทำให้อาการของโรคซึมเศร้าลดลงหรือผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น ยา antidepressant กลุ่มใหม่ๆ จะมีฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ลดลง ความแตกต่างของยา antidepressant แต่ละกลุ่มขึ้นกับอาการข้างเคียงและฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ของยา ส่วนประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้ายังมีประสิทธิภาพพอๆกัน และยังไม่มีการวิจัยที่บ่งชี้ชัดเจนว่า ผู้ป่วยลักษณะใดจะตอบสนองดีต่อยากลุ่มใด antidepressant ที่กำลังอยู่ในขั้นตอนของการวิจัยเพื่อพัฒนาให้ดีขึ้นนั้นคุณสมบัติของยาที่ต้องการก็คือ ยาควรมี onset of action ที่เร็วกว่า 2-8 สัปดาห์ มีประสิทธิภาพที่ดีขึ้นที่ทำให้ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวนมากกว่าร้อยละ 67% มีอาการดีขึ้นจนเป็นปกติ และอยู่ในช่วงของ remission ได้นานต่อเนื่อง โดยไม่ย้อนกลับมาป่วยด้วยโรคซึมเศร้าอีก

การดูแลรักษาผู้ป่วยซึมเศร้าในยุคหลังสมมุติฐาน monoamine

สมมุติฐานที่อธิบายพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคซึมเศร้าเริ่มขึ้นตั้งแต่การเกิดขึ้นของยาต้านเศร้า (Antidepressant) ตัวแรกเมื่อประมาณ 40 ปีก่อน ซึ่งก็คือสมมุติฐานที่อธิบายว่ามีการลดลงของสาร monoamine ได้แก่ serotonin และ norepinephrine ที่บริเวณ synapse ในสมอง ในปัจจุบันได้มียา Antidepressants ใหม่เกิดขึ้นอีกหลายตัวที่ไม่สามารถอธิบายด้วยพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคซึมเศร้าตามสมมุติฐานที่เกี่ยวข้องกับ monoamine นี้ ซึ่งมักถูกเรียกว่า Atypical Antidepressants

ก่อนที่จะกล่าวถึงยาต้านเศร้า จะขอกล่าวถึงภาวะซึมเศร้า โรคซึมเศร้า และอาการของโรคซึมเศร้าก่อน

Depressive Disorders ประกอบด้วยโรคดังต่อไปนี้

1. โรคซึมเศร้า (Major Depressive Disorder)
2. Dysthymic Disorder
3. Depressive Disorder Not Otherwise Specified
4. Mood Disorder Due to General Medical Conditions
5. Substance induced Mood Disorder, Substance intoxication or withdrawal.
Symptoms of the mood disturbance must develop during or within a month of the substance use.
6. Depression Associated with Dementia
7. Covert, Masked, or Somatized Depression (Somatothymic Depression)
8. Adjustment Disordered with Depressed Mood
9. Schizoaffective Disorder, Depressive Type
10. Grief Reactions in the Medically Ill
11. Complicated Grief Disorder
12. Bipolar I or II Disorder, depressive episode
13. Bipolar Disorder Not Otherwise Specified, depressive episode
14. Cyclothymic Disorder

อาการของโรคซึมเศร้า (Major Depressive Disorder) (ดัดแปลงจาก DSM-IV; สมาคมจิตแพทย์อเมริกัน, ค.ศ.1994) มีอาการ 3 ด้านดังต่อไปนี้

1. อาการทั่วไป (General symptoms)*

- อารมณ์ซึมเศร้า (Depressed mood)
- ไม่ยินดีในร้าย ไม่สนใจในกิจกรรมต่าง ๆ หรือไม่รู้สึกมีความสุขกับกิจกรรมต่าง ๆ (Anhedonia)

*การวินิจฉัยโรคซึมเศร้าต้องมีอย่างน้อย 1 อาการของอาการทั่วไปนี้

2. อาการทางกาย (Physical symptoms)

- นอนไม่หลับหรือหลับมากเกินไป
- น้ำหนักลด เบื่ออาหาร หรือในทางตรงข้ามคือ รับประทานอาหารมากขึ้นและน้ำหนักเพิ่มขึ้น อย่างชัดเจน
- กระสับกระส่ายหรือการเคลื่อนไหว การนึกคิดช้าลงมาก (Psychomotor agitation or retardation)
- อ่อนเพลีย ไม่มีแรง (Fatigue or loss of energy)

3. อาการทางจิตใจ (Psychological symptoms)

- รู้สึกไร้ค่าหรือรู้สึกผิดอย่างมากหรือไม่เหมาะสม
- ความสามารถในการคิดหรือการมีสมาธิลดลง หรือไม่สามารถตัดสินใจได้ ลังเลใจ
- มีความคิดอยากตายหรืออยากฆ่าตัวตายบ่อย ๆ

ซึมเศร้า (depression) เป็นกลุ่มอาการ (syndrome)

ประกอบด้วยกลุ่มอาการในด้านต่างๆ ต่อไปนี้

1. กลุ่มอาการของสิ่งมีชีวิต (Vegetative features) ได้แก่ การนอน ความอยากอาหาร น้ำหนัก และความต้องการทางเพศ
2. กลุ่มอาการด้านความนึกคิด (Cognitive features) ได้แก่ สมาธิ ความอดทนต่อความเครียด ความจำ ความคิดในแง่ลบ
3. กลุ่มอาการด้านความยับยั้งชั่งใจ (Impulse control features) ได้แก่ ความคิดฆ่าตัวตาย (suicide) และ ความคิดที่จะฆ่าผู้อื่น (homicide)
4. กลุ่มอาการด้านพฤติกรรม (Behavioral features) ได้แก่ แรงจูงใจ ความพึงพอใจความสนใจในสิ่งต่างๆ ความอ่อนเพลีย
5. กลุ่มอาการทางกาย (Physical features) ได้แก่ ปวดศีรษะ ปวดท้อง กล้ามเนื้อตึงเครียด

Antidepressants ที่ใช้ในปัจจุบัน แบ่งออกเป็นกลุ่มต่างๆดังต่อไปนี้

1. Tricyclic and Tetracyclics

- Tertiary amine tricyclics ได้แก่ Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin, Imipramine
- Secondary amine tricyclics ได้แก่ Nortriptyline

-Tetracyclics ได้แก่ Maprotiline, Mianserin

2. MAOIs

-Irreversible MAOI ไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

-Reversible MAOI-A ได้แก่ Moclobemide

3. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs) ได้แก่ Fluoxetine, Citalopram, Fluvoxamine, Paroxetine, Sertraline

4. Noradrenergic and Specific Serotonergic antidepressant (NaSSa) or Norepinephrine-Serotonin modulator ได้แก่ Mirtazapine

5. Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRI) ได้แก่ Venlafaxine, extended release

6. Serotonin modulators or Serotonin Antagonist/Reuptake Inhibitors (SARIs) ได้แก่ Trazodone, Nefazodone

7. Selective Serotonin Reuptake Enhancer (SSRE) ได้แก่ Tianeptine

8. Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor (NDRI) ได้แก่ Bupropion

9. Noradrenaline Selective Reuptake Inhibitor (NRI) : Reboxetine ยาตัวนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทย

หมายเหตุ - ข้อ 4-9 อาจเรียกได้ว่าเป็น Atypical Antidepressants

ข้อบ่งใช้หลักของยาในกลุ่ม Antidepressants ในปัจจุบัน คือ โรคซึมเศร้า (major depressive episode)

การเลือกใช้ยาด้านเศร้า

1. มักจะเลือกใช้ยาตัวที่ผู้ป่วยหรือคนในครอบครัวของผู้ป่วยเคยตอบสนองดีมาก่อน
2. มักพิจารณาถึงฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยา (adverse effects)
3. มักพิจารณาถึงอาการข้างเคียงของยา ความปลอดภัยของยา ความสามารถที่ผู้ป่วยจะทนต่อยาได้ และราคา
4. ยาด้านเศร้าในกลุ่มเดียวกันและต่างกลุ่มกันมีประสิทธิภาพเท่า ๆ กัน
5. ปัจจุบันยังไม่สามารถคาดการณ์ได้ว่าผู้ป่วยคนใดจะตอบสนองดีต่อยาตัวใดและจะดีขึ้นมากน้อยเพียงใด
6. 67% ของผู้ป่วยเท่านั้นที่จะตอบสนองดีต่อยาด้านเศร้า
7. ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการ atypical จะตอบสนองดีต่อ SSRIs และ MAOIs มากกว่า Tricyclic antidepressants

Treatments of choice for depressive subtypes**1. โรควึมเศร้า (Major depression)**

- antidepressants ทุกตัวมีประสิทธิภาพเท่ากัน และมีอัตราการตอบสนอง 67%
- การเลือกใช้ยามักพิจารณาถึง side effects, โรคทางกายที่เกิดขึ้นร่วมด้วย และมักใช้ยาตัวที่ผู้ป่วยหรือคนในครอบครัวของผู้ป่วยเคยตอบสนองดีมาก่อน

2. Atypical depression

- MAOIs และ SSRIs มีประสิทธิภาพเหนือกว่า Tricyclic Antidepressants (TCAs)

3. Delusional depression

- การใช้ Antidepressant อย่างเดียวมักไม่ได้ผล
- การใช้ Antidepressant และ antipsychotic ร่วมกัน จะได้ผลดีในการรักษา

4. Bipolar depression

- Antidepressants ทุกตัวอาจทำให้เกิด mania หรือ hypomania
- Lithium อาจมีประสิทธิภาพเหนือกว่าในการรักษา unipolar depression
- การใช้ Lithium ร่วมกับ carbamazepine อาจมีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา (refractory)

5. Dysthymic disorder

- ประสิทธิภาพของ Antidepressant อาจลดลงเมื่อเทียบกับการใช้รักษาโรควึมเศร้า (major depression)
- SSRIs มีประสิทธิภาพดีและมีอัตราการตอบสนอง 60%

6. Geriatric depression

- การเลือกใช้ยามักขึ้นกับอาการข้างเคียงของยาแต่ละตัว
- มักเลือกยาที่ไม่มีหรือมีฤทธิ์ anticholinergic น้อย ได้แก่ nortriptyline, SSRIs
- มักเลือกยาที่ไม่มีหรือมี cardiovascular adverse effects น้อย ได้แก่ nortriptyline, SSRIs, bupropion
- โดยทั่วไปมักใช้ยาในขนาดต่ำ

7. Comorbid psychiatric disorder

- Panic disorder - SSRIs, RIMA (Moclobemide), Clomipramine, Imipramine, Mirtazapine, Venlafaxine, Nefazodone เป็น drug of choice
- OCD - SSRIs เป็น drug of choice
- Eating disorder - SSRIs อาจเป็น drug of choice.

ตารางแสดง Antidepressant และอาการข้างเคียงที่พบบ่อย

Antidepressants	อาการข้างเคียงที่พบบ่อย	ประเด็น การใช้ทางคลินิก
I. Norepinephrine reuptake inhibitors - Nortriptyline - Maprotiline	- drowsiness, cardiac arrhythmia, weight ↑, anticholinergic, (orthostatic hypotension – เฉพาะ nortriptyline)	- overdose อาจทำให้ตายได้, dose titration
II. 5-HT reuptake inhibitors - Citalopram - Fluoxetine - Fluvoxamine - Paroxetine - Sertraline	SSRIs ทุกตัวอาจทำให้เกิด insomnia, agitation, sedation, GI distress, <u>sexual dysfunction</u>	- SSRIs ทุกตัว ถูก metabolized โดยระบบ cytochrome P450 enzyme - ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดีกว่ากลุ่ม TCAs และมีความปลอดภัยสูงในกรณีที่ยินยาเกินขนาด
III. 5-HT – norepinephrine reuptake inhibitors - Amitriptyline - Doxepin - Imipramine - Trimipramine - Venlafaxine	- drowsiness, orthostatic hypotension, cardiac arrhythmia, weight gain, anticholinergic, (insomnia/agitation, <u>GI distress</u> เฉพาะ imipramine) - sleep changes, GI distress สำหรับ venlafaxine	- dose titration - สำหรับ Amitriptyline, Doxepin, Imipramine และ Trimipramine การ overdose อาจทำให้ตายได้ - สำหรับ venlafaxine การใช้ขนาดสูงอาจทำให้เกิด hypertension
IV. Presynaptic and postsynaptic active agents - Nefazodone - Mirtazapine	- sedation * - sedation, weight ≥	- no sexual dysfunction, (dose titration เฉพาะ nefazodone)
V. Dopamine reuptake inhibitor - Bupropion	- insomnia, agitation, cardiac arrhythmia, GI distress	- bid dosing with sustained release, no sexual dysfunction
VI. Mixed – action agents - Clomipramine - Trazodone <i>ด้วยกลไกที่ซับซ้อน</i>	- drowsiness, weight ↑, (orthostatic hypotension, GI distress, cardiac arrhythmia เฉพาะ trazodone)	- dose titration - สำหรับ trazodone อาจทำให้เกิด priapism
VII. 5-HT reuptake enhancer - Tianeptine	- GI distress, headache, dizziness, dry mouth (low incidence of anticholinergic effects)	- dose titration, no sexual dysfunction, no sedation <i>เกี่ยวข้องกับ cognitive</i>

SARI trazodone

NDRI NE & DA RI : bupropion (S/E : ↑ sex, mania)

สูงออก - อันตรกิริยา
- low or high anticholinergic eff
: with dementia S97

Tianeptine

- เพิ่ม serotonin uptake ในสมอง
- ลด stress-induced atrophy ของ neuronal dendrites
- ไม่มีฤทธิ์อื่นไม่พึงประสงค์ทางด้าน cognitive, psychomotor, sleep, cardiovascular หรือน้ำหนักตัว
- ไม่ถูก metabolized โดย hepatic cytochrome P450 system
- มีประสิทธิภาพเท่ากับ classical antidepressant เช่น amitriptyline, clomipramine, imipramine, mianserin และ SSRIs
- มีประสิทธิภาพในการลดความกังวล (anxiolytic efficacy) คล้ายคลึงกับ TCAs หรือ tetracyclic antidepressants และ fluoxetine ในผู้ป่วยที่มีอาการทั้ง depression และ anxiety
- ไม่รบกวน sexual function

คุณสมบัติที่ต้องการของ Antidepressant ตัวใหม่ที่อยู่ในระหว่างการพัฒนา

- มี onset of action ที่เร็วกว่า 2 to 8 สัปดาห์
- มีประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยจำนวนมากกว่า 2/3 ของผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งหมด 60-70%
- มีประสิทธิภาพดีมาก ทำให้ผู้ป่วยหายจากโรค (remission) ไม่ใช่เพียงแค่ทำให้อาการดีขึ้นเท่านั้น และทำให้ผู้ป่วยสบายดีเป็นช่วงเวลายาวนานกว่า antidepressants ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders: Compendium 2000. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
2. Hindmarch I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2001; 16: 203-218.
3. Kaplan HI, Sadock BJ. Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/ Clinical Psychiatry. Eighth edition. Baltimore: William & Wilkins, 1998.
4. Rundell JR, Wise MG. Concise Guide to Consultation Psychiatry. Third edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 2000.
5. Sadock BJ, Sadock VA, editors. Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
6. Schatzberg AF, Nemroff CB, editors. The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology. Second edition. Washington, DC: American Psychiatric Press, Inc., 1998.
7. Stahl SM. Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorder. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.

8. Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB, editors. Psychiatric Care of the Medical Patient. Second edition. New York: Oxford University Press, Inc., 2000.
9. Taylor D, Mc Connell D, Mc Connell H, Abel K, Kervin R. The Bethlem & Maudsley NHS Trust Prescribing Guidelines. Fifth edition. London: Martin Dunitz Ltd., 1999.
10. Tyrer P. The case for cothymia: mixed anxiety and depression as a single diagnosis. Br J Psych 2001; 179: 191-193.
11. Wagstaff AJ, Ormrod D, Spencer CM. Tianeptine: A review of its use in depressive disorders. CNS Drugs 2001; 15(3): 231-259.
12. ดวงใจ กษานติกุล. โรคซึมเศร้ารักษาหายได้และโรคอารมณ์ผิดปกติ. กรุงเทพฯ: นวัตกรรมการพิมพ์, 2542.
13. พิเชฐ อุตมรัตน์. โรคตื่นตระหนก (Panic disorder). สงขลา: บริษัทอัลลายด์เพรสจำกัด, 2544.
14. สมพร บุขราทิจ, เขียรชัย งามทิพย์วัฒนา. จิตเวชปฏิบัติ 43. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2542.
15. สมภพ เรืองตระกูล. โรคซึมเศร้าและการฆ่าตัวตาย. กรุงเทพฯ: เรือนแก้วการพิมพ์, 2543.
16. สุรัชย์ เกื้อศิริกุล, วรัญ ตันชัยสวัสดิ์, สรยุทธ วาสิกนันทน์. สิ่งควรรู้เกี่ยวกับโรคซึมเศร้า. สงขลา: มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์, 2540.