

เภสัชบำบัดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคเรื้อรังทางกายร่วม

ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา^{1*}

¹ ภ.บ. (การบริบาลทางเภสัชกรรม), Board Certified Psychiatric Pharmacist อาจารย์คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม

* ติดต่อผู้พิมพ์ : ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยสยาม กรุงเทพมหานคร 10160 โทรศัพท์ 02-867-8000

อีเมล: Jugadlieng@hotmail.com

บทคัดย่อ

เภสัชบำบัดในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคเรื้อรังทางกายร่วม

ถนอมพงษ์ เสถียรลัคนา^{1*}

ว. เภสัชศาสตร์อีสาน 2560; 13(3) : 1-13

รับบทความ : 22 มิถุนายน 2560

ตอบรับ : 29 สิงหาคม 2560

โรคซึมเศร้าเป็นโรคทางจิตเวชที่เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขซึ่งก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพได้ และเป็นโรคที่พบบ่อยร่วมกับโรคเรื้อรังอื่นๆ ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง โรคกระเพาะ โรคมะเร็ง โรคพาร์กินสัน และโรคอัลไซเมอร์ ปัจจุบันพบว่าโรคซึมเศร้าและโรคเรื้อรังหลายชนิดมีความสัมพันธ์ต่อกันในลักษณะสองทาง (bidirectional) กล่าวคือ ทั้งสองโรคถือเป็นปัจจัยเสี่ยงซึ่งกันและกัน และยังพบว่าโรคซึมเศร้าจะส่งผลให้การดำเนินไปของโรคเรื้อรังแย่ลง การรักษาโรคซึมเศร้าอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วย การรักษาโดยใช้ยาถือเป็นการรักษาหลักในโรคซึมเศร้า หลักการเลือกชนิดของยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วย จะต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพร่วมกับความปลอดภัยของยาทั้งในเรื่องของอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจส่งผลต่อโรคร่วมของผู้ป่วย รวมทั้งอันตรกิริยาระหว่างยาแก้อาการซึมเศร้าและยาอื่นของผู้ป่วย การใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีโรคร่วม ได้แก่ การใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจขาดเลือด (coronary artery disease) ร่วมด้วย ยาที่แนะนำ คือ ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เช่น sertraline และ escitalopram ซึ่งมีประสิทธิภาพดี และค่อนข้างปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ส่วนยาที่ควรหลีกเลี่ยง คือ ยากลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เช่น amitriptyline เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดค่อนข้างมาก การใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) ร่วมด้วย จากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันทั้ง SADHART-CHF และ MOOD-HF ยังไม่พบว่าการใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าช่วยรักษาอาการโรคซึมเศร้าได้ การใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เกิดตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง (poststroke depression) ยาที่แนะนำ ได้แก่ ยากลุ่ม SSRIs ซึ่งมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้า และการใช้ที่เหมาะสมยังสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อีกด้วย ส่วนการใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคพาร์กินสันร่วมด้วย พบว่ายากลุ่ม TCAs เช่น nortriptyline ซึ่งออกฤทธิ์เพิ่มสารสื่อประสาทได้หลายชนิด ทั้ง norepinephrine (NE) และ serotonin (5-HT) ในสมองส่วนต่างๆ รวมถึง dopamine ที่สมองส่วน prefrontal cortex จึงมีแนวโน้มด้านประสิทธิภาพที่ดีกว่ายากลุ่ม SSRIs อย่างไรก็ตาม ต้องติดตามหรือเฝ้าระวังอาการไม่พึงประสงค์ของ TCAs ที่อาจเกิดกับผู้ป่วย โดยเฉพาะในผู้ป่วยสูงอายุ การใช้ยารักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer disease) ร่วมด้วย ควรหลีกเลี่ยงยาแก้อาการซึมเศร้าที่ส่งผลเสียต่อพุทธิปัญญา (cognitive function) คือ ยาที่มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับโคลิเนอร์จิก (anticholinergic effect) ได้แก่ ยากลุ่ม TCAs และ paroxetine ส่วนยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก คือ ยากลุ่ม SSRIs (ยกเว้น paroxetine) ส่วนการใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดเรื้อรังร่วมด้วย ควรเลือกใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าที่สามารถเพิ่มระดับสารสื่อประสาทได้ทั้ง NE และ 5-HT เช่น ยากลุ่ม TCAs และ serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) เนื่องจากให้ผลในการรักษาได้ทั้งโรคซึมเศร้าและภาวะปวด

คำสำคัญ : โรคซึมเศร้า, โรคร่วม, เภสัชบำบัด, ยาแก้อาการซึมเศร้า

Pharmacotherapy of Depression in Patients with Chronic Medical Illness

Thanompong Sathienluckana^{1*}

¹ Pharm.D., Board Certified Psychiatric Pharmacist, Lecturer, Faculty of Pharmacy, Siam University

* **Corresponding author:** Thanompong Sathienluckana Faculty of Pharmacy, Siam University 10160 Tel: 02-867-8000

email: Jugadlieng@hotmail.com

Abstract

Pharmacotherapy of Depression in Patients with Chronic Medical Illness

Thanompong Sathienluckana^{1*}

IJPS, 2017; 13(3) : 1-13

Received : 22 June 2017

Accepted : 29 August 2017

Major depressive disorder (MDD) is a psychiatric disorder which affects to public health system and lead to disability. MDD is prevalent in several medical illnesses including cardiovascular disease, stroke, cancer, Parkinson's disease and Alzheimer disease. Evidence from clinical studies suggest that the relationship between MDD and chronic medical illness is a bidirectional relationship, moreover, depression is associated with poor prognosis of chronic medical illnesses. Therefore, appropriate treatment of depression is an important issue in depression with comorbid medical illnesses. Pharmacotherapy is the mainstay for treatment of depression. Selection of antidepressant must consider both efficacy and safety of medications in a various medical conditions in individual patient. This article will cover some of antidepressant therapy in depression with comorbid medical illnesses: treatment of depressive patients with coronary artery disease recommended selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) such as sertraline and escitalopram as a first-line therapy because SSRIs showed efficacious outcomes and low risk for adverse cardiovascular events. Tricyclic antidepressants (TCAs) were associated with a significant risk for cardiovascular events. Therefore, TCAs should not use as first-line agents in depressive patients with coronary artery disease. Pharmacotherapy of depression in patients with heart failure still has limited data and conflicted results especially in large trial (SADHART-CHF and MOOD-HF study), which showed inefficacy for both depressive and cardiovascular outcomes. Pharmacotherapy of post-stroke depression (PSD) is an important strategy to improve patient outcome because appropriate use of antidepressant can reduce both depressive symptom and mortality risk. SSRIs are first-line therapy in PSD because the study showed beneficial effect and well tolerated. Treatment of depression in patients with Parkinson's disease focused on antidepressants that increased various monoamines, therefore, TCAs (e.g. nortriptyline) that increase serotonin, norepinephrine in numerous brain areas and dopamine in prefrontal cortex may be more effective than SSRIs in these patients. However, weighed risk against benefit of TCAs in depressive patients with Parkinson's disease especially in elderly should be consider. Pharmacotherapy of depression in patients with Alzheimer's disease recommended SSRIs as first-line therapy and avoided antidepressants causing cognitive impairment such as TCAs and paroxetine because these drugs have anticholinergic effect. Selection of antidepressants in patients with chronic pain should use drugs that increase both norepinephrine and serotonin such as TCAs and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) because these drugs provide benefit both depressive and pain symptoms improvement.

Keywords: major depressive disorder, comorbid medical illness, pharmacotherapy, antidepressant

1. บทนำ

โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) เป็นโรคทางจิตเวชที่พบบ่อย และเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขซึ่งก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพได้โดยตลอดช่วงชีวิต (lifetime) จากข้อมูลงานวิจัยด้านความชุกของโรคซึมเศร้าในประเทศไทย พบโรคซึมเศร้าร้อยละ 3.7 ในขณะที่ทำการคัดกรองผู้ป่วย และมีความชุกของการเกิดโรคซึมเศร้าตลอดช่วงชีวิตได้ถึงร้อยละ 19.9 (Arunpongpaisal, 2015) การเกิดโรคซึมเศร้าเชื่อว่ามาจากหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactor) โดยเฉพาะปัจจัยทางพันธุกรรม (genetic factors) และสิ่งแวดล้อม (environmental factors) (Wong and Licinio, 2001) โรคซึมเศร้ามีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆ และยังพบร่วมกับโรคเรื้อรังทางกายอื่นๆ ได้บ่อย ได้แก่ โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โรคเบาหวาน (diabetes mellitus) โรคมะเร็ง (cancer) โรคลมชัก (epilepsy) โรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) และโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer disease) ปัจจุบัน พบว่าโรคซึมเศร้าและโรคเรื้อรังหลายชนิดมีความสัมพันธ์ต่อกันในลักษณะสองทาง (bidirectional) กล่าวคือทั้งสองโรคถือเป็นปัจจัยเสี่ยงซึ่งกันและกัน (Ramasubbu *et al.*, 2012) นอกจากนี้โรคเรื้อรังจะเหนี่ยวนำให้เกิดโรคซึมเศร้าตามมา ผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้าก็สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดโรคเรื้อรังอื่นๆ ตามมาได้ ตัวอย่างเช่น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคลมชัก โรคอัลไซเมอร์ โรคหลอดเลือดสมองตีบ (ischemic stroke) และโรคหัวใจขาดเลือด (coronary artery disease) ได้ 4-6, 2.1, 1.8, 1.5-2 เท่า ตามลำดับ และยังพบว่าโรคซึมเศร้าจะส่งผลให้การดำเนินไปของโรคเรื้อรังแย่ลง เช่น ทำให้การฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกายของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองช้าลง ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยโรคลมชัก และยังเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง และผู้ป่วยโรคมะเร็งอีกด้วย (Ramasubbu *et al.*, 2012) การรักษาโรคซึมเศร้าอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วย บทความนี้จะเน้นถึงความรู้พื้นฐานทางเภสัชวิทยาของยาแก้มือเศร้า (antidepressant) การรักษาโรคซึมเศร้าโดยใช้ยา และหลักการใช้อย่างเหมาะสมในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคเรื้อรังต่างๆ ร่วมด้วย ได้แก่ โรคหัวใจขาดเลือด โรคหัวใจล้มเหลว โรคหลอดเลือดสมอง โรคพาร์กินสัน โรคอัลไซเมอร์ และภาวะปวดเรื้อรัง

พยาธิวิทยาและกลไกการเกิดโรคซึมเศร้า

ปัจจุบันเชื่อว่าทฤษฎีที่ใช้อธิบายการเกิดโรคซึมเศร้าคือ neuroplasticity hypothesis (หรือ neurotrophic hypothesis) (Masi and Brovedani, 2011; Sahay and Hen, 2007) กล่าวคือเกิดความผิดปกติหรือสูญเสียความสามารถในการปรับตัวของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น โดยเชื่อว่าความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่ควบคุมเรื่องของอารมณ์เริ่มเกิดขึ้นตั้งแต่ในระดับเซลล์ เนื่องจากพบการลดลงของสารสำคัญในนิวเคลียสของเซลล์ประสาทโดยเฉพาะ brain-derived neurotrophic factor (BDNF) จึงส่งผลเสียต่อระบบประสาทโดยเฉพาะสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ คือ hippocampus และ prefrontal cortex ทำให้เซลล์ประสาทในสมองส่วนดังกล่าวสูญเสียการปรับตัวเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น (impairment of neuroplasticity) และทำให้การสร้างเซลล์ประสาท (neurogenesis) ลดลง ความผิดปกติในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจะส่งผลให้สมองส่วนดังกล่าวมีลักษณะฝ่อ หรือเหี่ยวลง (hippocampal atrophy) และทำให้สูญเสียการทำงานของสมองส่วนดังกล่าว และเกิดโรคซึมเศร้าในที่สุด มีหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีระดับ BDNF ลดลง และมีขนาดของ hippocampus และ prefrontal cortex เล็กลง ซึ่งจะสอดคล้องกับการให้ยาแก้มือเศร้าที่จะออกฤทธิ์รักษาโรคซึมเศร้าได้ช้า (delay onset of action) เนื่องจากต้องรอให้เซลล์มีการปรับสภาพและสร้างเซลล์ประสาทใหม่ขึ้นมา เพื่อให้สมองส่วนที่ฝ่อ หรือเหี่ยวลงกลับมา มีปริมาณเซลล์ประสาทใกล้เคียง หรือเท่าเดิม จึงจะมีผลทำให้โรคซึมเศร้าเข้าสู่ภาวะสงบได้

อาการแสดงของโรคซึมเศร้า

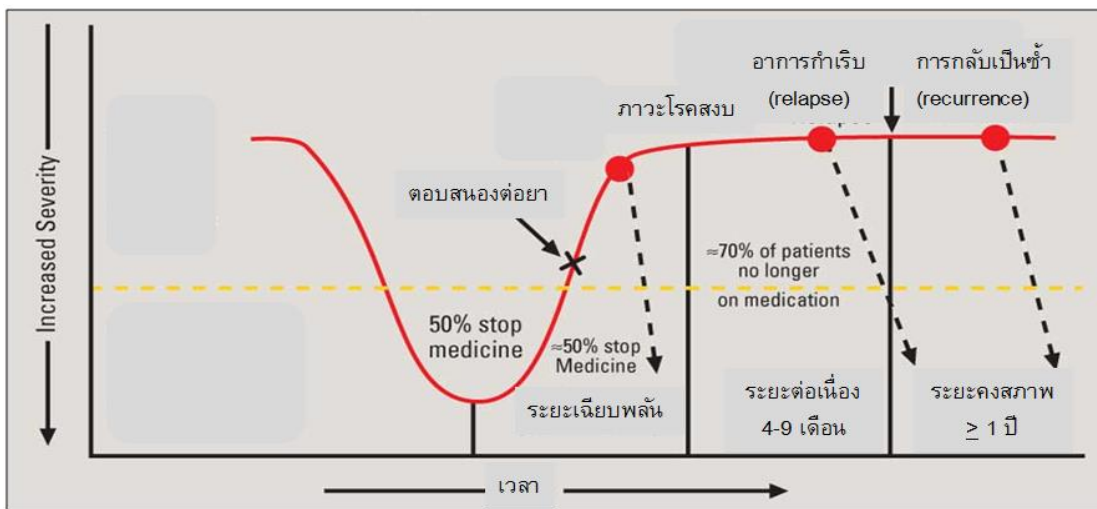
ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักมีอาการแสดงหลัก 3 ด้านร่วมกัน (Teter *et al.*, 2017) คือ

1. อาการแสดงด้านอารมณ์ เป็นอาการแสดงหลักที่พบในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทุกราย ผู้ป่วยมักมีอาการซึมเศร้า (depressed mood) หรือขาดความสนใจในด้านต่างๆ (loss of interest)
2. อาการแสดงด้านร่างกาย ที่พบได้บ่อย เช่น อาการนอนไม่หลับ อ่อนเพลีย
3. อาการด้านพุทธิปัญญา (cognitive symptoms) ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าอาจมีสมาธิจดจ่อกับสิ่งต่าง ๆ ลดลง มีความจำแย่ง

เป้าหมายการรักษาโรคซึมเศร้า (Jackson and Cates, 2013; Mann, 2005)

เป้าหมายสูงสุดของการรักษาโรคซึมเศร้า คือ การเข้าสู่ภาวะสงบของโรค (remission) กล่าวคือ ทำให้อาการต่างๆ กลับมาเป็นปกติก่อนเริ่มป่วย แต่หากไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของโรคได้ ผู้ป่วยควรจะต้องมีอาการของโรคซึมเศร้าลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 และป้องกันการฆ่าตัวตายในผู้ป่วยที่

มีความเสี่ยงได้ จึงจะจัดว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา (response) เกิดขึ้น ทั้งนี้ภายหลังจากที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาหรือกลับมาเป็นปกติแล้วสิ่งสำคัญคือ ป้องกันการกำเริบ (relapse) และการกลับเป็นซ้ำของโรค (recurrent) และทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินชีวิตในด้านต่างๆ ได้เหมือนปกติทั้งด้านการทำงาน ด้านสังคม และด้านครอบครัว



รูปที่ 1 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในแต่ละระยะ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Jackson and Cates, 2013)

การรักษาโรคซึมเศร้าโดยใช้ยา

การรักษาโรคซึมเศร้าประกอบด้วยการรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacotherapy) เช่น จิตบำบัด (psychotherapy) การช็อคด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) และการรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในโรคซึมเศร้า ในที่นี้จะเน้นถึงการรักษาโดยใช้ยา ซึ่งแบ่งการรักษาเป็น 3 ระยะ (รูปที่ 1) คือ ระยะเฉียบพลัน (acute phase) ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) และระยะคงสภาพ (maintenance phase) โดยมีรายละเอียดดังนี้ (Jackson and Cates, 2013)

การรักษาในระยะเฉียบพลัน (acute phase) มีเป้าหมายลดอาการของผู้ป่วยให้กลับเข้าสู่ภาวะสงบของโรค โดยทั่วไปใช้ระยะเวลาประมาณ 6-12 สัปดาห์ ซึ่งการใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าระยะเฉียบพลันมีประเด็นที่ต้องพิจารณาดังนี้

- ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ยาแก้อาการซึมเศร้าออกฤทธิ์ค่อนข้างช้าโดยทั่วไปต้องใช้เวลา 1-2 สัปดาห์จึงเริ่มเห็นผลของ

ยา (onset of action) อาการที่ตอบสนองต่อยาในช่วงแรกมักเป็นอาการด้านร่างกาย เช่น อาการนอนไม่หลับ อาการอ่อนเพลีย และต้องใช้เวลาประมาณ 4-6 สัปดาห์จึงจะเห็นผลของยาเต็มที่ (full effect) โดยเฉพาะเรื่องของอาการด้านอารมณ์ เช่น อารมณ์เศร้า

- การเลือกชนิดของยาแก้อาการซึมเศร้า การให้ยาแก้อาการซึมเศร้าครั้งแรกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าควรเริ่มด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy) โดยเริ่มจากขนาดยาต่ำๆ แล้วค่อยเพิ่มขนาดยาให้ถึงขนาดยาที่ให้ผลการรักษา (therapeutic dose) ซึ่งจากหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่ายาแก้อาการซึมเศร้าแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน (Jackson and Cates, 2013) การเลือกชนิดของยาจึงควรพิจารณาถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น อาการแสดงหลักของผู้ป่วย (target symptom) อาการไม่พึงประสงค์ของยา (adverse drug reactions) อันตรกิริยาระหว่างยา (drug interaction) การตอบสนองต่อยาในอดีต ราคา ยา เป็นต้น

การรักษาในระยะต่อเนื่อง (continuation phase) มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกำเริบของโรคหลังผู้ป่วยกลับสู่ภาวะสงบของโรคหรือมีการตอบสนองต่อยา โดยแนะนำให้ใช้ยาแก้ซึมเศร้าชนิดและขนาดยาเดิมที่ใช้ในระยะเฉียบพลันต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 4-9 เดือน ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทุกรายต้องได้รับการรักษาทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่องโดยใช้ระยะเวลาการรักษารวมอย่างน้อย 6-9 เดือน

การรักษาในระยะคงสภาพ (maintenance phase) มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำในผู้ป่วยหลังจากที่รับการรักษาในระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่อง โดยจะพิจารณาให้การรักษาระยะนี้ในผู้ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ เช่น ผู้ที่มีอาการรุนแรง ผู้มีประวัติกำเริบหลายครั้ง ผู้สูงอายุ โดยให้การรักษาระยะนี้อย่างน้อย 1 ปี และอาจพิจารณาให้ยาตลอดชีวิตในผู้ป่วยบางราย

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาแก้ซึมเศร้าแต่ละกลุ่ม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง Jackson and Cates, 2013; San and Arranz, 2008; Garnock-Jones, 2014)

Action	TCA	SSRI	SNRI	SARI	bupropion	mirtazapine	agomelatine	vortioxetine
5-HT reuptake inhibition	X	X	X	X				X
NE reuptake inhibition	X		X		X			
DA reuptake inhibition					X			
α_2 receptor antagonist	X					X		
5-HT _{1A} receptor agonist								X
5-HT _{2A} receptor antagonist	X			X		X		
5-HT _{2C} receptor antagonist						X	X	
5-HT ₃ receptor antagonist						X		X
5-HT ₇ receptor antagonist								X
α_1 receptor antagonist	X			X				
H ₁ receptor antagonist	X			X		X		
Muscarinic receptor antagonist	X							
Melatonin receptor agonist							X	

DA – dopamine; 5-HT – serotonin; NE – norepinephrine; SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors; SSRI – selective serotonin reuptake inhibitors; TCA – tricyclic antidepressants; SARI – serotonin antagonist and reuptake inhibitors

เภสัชวิทยาของยาแก้ซึมเศร้า

ยาแก้ซึมเศร้าแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่งผลให้ยาแก้ซึมเศร้าแต่ละชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกัน ดังนี้

1. Tricyclic antidepressants (TCAs) ได้แก่ amitriptyline, nortriptyline, desipramine, imipramine, clomipramine และ doxepin (Mann, 2005; Teter *et al.*, 2017) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin (5-HT) และ norepinephrine (NE) มีผลเพิ่มระดับ 5-HT และ NE ที่ synaptic cleft ไปออกฤทธิ์ที่ hippocampus และ prefrontal cortex อย่างไรก็ตาม นอกจากฤทธิ์ดังกล่าว TCAs ยังมีฤทธิ์

ยับยั้งตัวรับต่าง ๆ เช่น muscarinic-1 (M₁), histamine-1 (H₁) และ alpha-1 (α_1) ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก และการใช้ TCAs เป็นยาแก้ซึมเศร้าต้องใช้ขนาดยาสูง ปัจจุบันจึงไม่นิยมใช้เป็นตัวเลือกแรก (first-line drug) ในการรักษาโรคซึมเศร้า และควรระมัดระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด โรคลมชัก และผู้สูงอายุ

2. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้แก่ fluoxetine, paroxetine, fluvoxamine, sertraline และ escitalopram ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT โดยมีฤทธิ์ต่อตัวรับอื่นน้อย จึงมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า

TCA's และเป็นกลุ่มยาที่นิยมใช้ (Mann, 2005; Teter *et al.*, 2017) อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดจากฤทธิ์ของ 5-HT ต่อตัวรับชนิดต่างๆ ที่ร่างกาย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ น้ำหนักลด กรณีใช้ในผู้ป่วยสูงอายุอาจต้องระวังภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (Draper and Berman, 2008) ยากลุ่ม SSRIs มีอันตรกิริยาระหว่างยาที่สำคัญ ได้แก่ fluoxetine มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ที่แรง และยังสามารถยับยั้งการทำงานของ CYP2C9, 2C19 ได้เช่นกัน จึงต้องคอยระวังการใช้ร่วมกับยาอื่นที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ดังกล่าว ส่วน SSRIs ตัวอื่นที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP ได้แก่ paroxetine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP2D6 และ fluvoxamine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, 2C9, 2C19 และ 1A2 (Teter *et al.*, 2017)

3. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ได้แก่ venlafaxine, duloxetine, milnacipran และ desvenlafaxine (Mann, 2005; Teter *et al.*, 2017) ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์เป็นยาแก้มือเท้าด้วยกลไกเหมือน TCA's คือ ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT และ NE โดยไม่มีผลต่อตัวรับชนิดอื่น จึงมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า TCA's เนื่องจากยากลุ่มนี้มีผลเพิ่ม 5-HT เช่นเดียวกับ SSRIs จึงมีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่พบจากการใช้ยากลุ่ม SSRIs เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ การเสื่อมสมรรถภาพทางเพศ แต่ SNRIs ยังมีผลเพิ่ม NE ด้วย จึงอาจเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วและความดันโลหิตสูงได้ โดยเฉพาะการใช้ venlafaxine ในขนาดสูง (มากกว่า 225 มิลลิกรัมต่อวัน) จึงควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถควบคุมความดันโลหิตได้

4. Serotonin antagonist and reuptake inhibitors (SARIs) (Mann, 2005; Teter *et al.*, 2017) ได้แก่ trazodone ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT เพื่อให้มีปริมาณ 5-HT ที่สูงไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} เพื่อออกฤทธิ์เป็นยาแก้มือเท้า และยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} (5-HT_{2A} antagonist) มีผลลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A} เช่น ไม่เกิดการเสื่อมสมรรถภาพทางเพศในลักษณะเดียวกับที่ใช้ SSRIs รวมถึงออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H₁ จึงทำให้เกิดอาการง่วงนอน ในทางปฏิบัติจึงนิยมนำ trazodone ในขนาดต่ำ (25-100 มิลลิกรัมต่อวัน) มาใช้เป็นยานอนหลับ (Stahl, 2009) อย่างไรก็ตาม ยานี้มีผลยับยั้งตัวรับ α_1 จึงต้องระวังความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า

5. Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRIs) (Mann, 2005; Teter *et al.*, 2017) ได้แก่ bupropion ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine (DA) และ NE ดังนั้น ยาชนิดนี้จึงไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ 5-HT อีกทั้งฤทธิ์ของยาในการเพิ่ม DA ที่ brain reward pathway จึงสามารถนำมาใช้เป็นยาช่วยเลิกบุหรี่ได้

6. Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs) (Mann, 2005; Teter *et al.*, 2017) ได้แก่ mirtazapine และ mianserin ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ α_2 ที่ presynaptic noradrenergic / serotonergic neuron มีผลเพิ่มระดับ NE และ 5-HT ตามลำดับ และมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H₁, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} และ 5-HT₃ ด้วย จึงช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มขึ้นของ 5-HT ได้หลายอย่าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แต่ก็จะทำให้ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น รวมถึงน้ำหนักตัวอาจจะเพิ่มขึ้นได้ด้วย

7. Agomelatine (San and Arranz, 2008) เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2C} ส่งผลเพิ่มระดับ NE และ DA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex จึงออกฤทธิ์รักษาโรคซึมเศร้าได้ อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นตัวรับ melatonin ได้ด้วยจึงช่วยบรรเทาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้

8. Vortioxetine (Garnock-Jones, 2014) เป็นยาแก้มือเท้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลากหลาย (multimodal action) กล่าวคือ ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT, กระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} (5-HT_{1A} receptor agonist), กระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1B} แบบ partial (partial 5-HT_{1B} receptor agonist) และยับยั้งตัวรับ 5-HT_{1D, 3, 7} ซึ่งฤทธิ์จากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} ที่ prefrontal cortex มีข้อดี คือ ช่วยรักษาอาการด้านพุทธิปัญญา (cognitive function) ได้

ความสัมพันธ์ระหว่างโรคซึมเศร้าและโรคเรื้อรังทางกาย

โรคซึมเศร้าและโรคเรื้อรังทางกายมีความสัมพันธ์ต่อกันในลักษณะสองทางดังได้กล่าวข้างต้น ทำให้เกิดผลเสียต่อผู้ป่วยมากขึ้น เนื่องจากทำให้การดำเนินไปของแต่ละโรคแยกลงและส่งผลให้การรักษากลายเป็นไปได้อย่างยากขึ้น หลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันแสดงให้เห็นถึงปัจจัยและพยาธิสภาพที่เชื่อมโยงกันระหว่างการเกิดโรคซึมเศร้าและโรคเรื้อรังทางกาย ดังนี้

โรคซึมเศร้าเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดโรคเรื้อรังทางกาย (Ramasubbu *et al.*, 2012)

ผู้ป่วยที่เกิดโรคซึมเศร้าสามารถเห็นยวนำให้เกิดโรคเรื้อรังทางกายได้ สาเหตุเชื่อว่าเกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

- ปัจจัยทางด้านชีวภาพ (biological factor) ภาวะของโรคซึมเศร้าจะกระตุ้นระบบ hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis ที่มากผิดปกติ ส่งผลเพิ่มการทำงานของระบบ sympathetic และโรคซึมเศร่ายังส่งผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันในร่างกายทำให้เกิดการสร้างสารก่ออักเสบ (pro-inflammatory cytokines) มากขึ้น ทำให้เกิดความผิดปกติต่อร่างกายในระบบต่างๆ และเกิดโรคเรื้อรังต่างๆ ตามมาได้

- ปัจจัยด้านพฤติกรรม (behavioral factor) ผู้ป่วยที่เกิดโรคซึมเศร้ามักจะมีพฤติกรรมที่เปลี่ยนแปลงไป เช่น ไม่ให้ความร่วมมือในการใช้ยา (nonadherence) ไม่ออกกำลังกาย ไม่ดูแลตัวเอง รับประทานอาหารที่ไม่ถูกสุขลักษณะ และเสี่ยงต่อการใช้สารเสพติด ซึ่งพฤติกรรมเหล่านี้สามารถทำให้เกิดโรคเรื้อรังตามมาได้

โรคเรื้อรังทางกายเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดโรคซึมเศร้า (Ramasubbu *et al.*, 2012)

ผู้ป่วยที่เกิดโรคเรื้อรังทางกายต่างๆ สามารถเห็นยวนำให้เกิดโรคซึมเศร้าขึ้นมาได้จากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่

- ปัจจัยจากตัวโรคที่จำเพาะ เช่น ผู้ป่วยโรคทางระบบประสาท เช่น โรคอัลไซเมอร์ หรือโรคพาร์กินสัน ซึ่งทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ เช่น hippocampus หรือ prefrontal cortex จึงทำให้เกิดโรคซึมเศร้าได้ หรือโรคฮอร์โมนไทรอยด์ต่ำ (hypothyroidism) ซึ่งฮอร์โมนไทรอยด์เป็นสารที่เกี่ยวข้องกับอารมณ์เช่นกัน เมื่อมีระดับลดลงจะทำให้เกิดโรคซึมเศร้าตามมาได้

- ปัจจัยด้านความเครียด (stress-related physiologic mechanism) เนื่องจากโรคเรื้อรังทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเครียดซึ่งเป็นภาวะที่มีการกระตุ้นระบบ HPA axis และมีการสร้างสารก่ออักเสบมากขึ้น ซึ่งพบว่าสารก่ออักเสบหลายชนิดมีผลทำลาย BDNF และทำให้เกิดโรคซึมเศร้าตามมาได้

การใช้ยาแก้ซึมเศร้าในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคเรื้อรังทางกายชนิดต่างๆ ร่วมด้วย

หลักการเลือกชนิดของยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังทางกายร่วมด้วย จะต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพของยาแก้ซึมเศร้าตามหลักฐานทางวิชาการร่วมกับความปลอดภัยของยาทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจส่งผลต่อโรคร่วมของผู้ป่วย รวมทั้งอันตรกิริยาระหว่างยาแก้ซึมเศร้าและยาอื่นของผู้ป่วย ยาแก้ซึมเศร้าที่แนะนำในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังทางกายชนิดต่างๆ สรุปได้ดังตารางที่ 2 โดยมีรายละเอียด ดังนี้

ตารางที่ 2 ยาแก้ซึมเศร้าที่แนะนำในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคเรื้อรังชนิดต่างๆ ร่วมด้วย

โรคเรื้อรังที่เกิดร่วม	ยาแก้ซึมเศร้าที่แนะนำเป็นอันดับแรก	คำแนะนำ / ข้อเสื่อนอแนะ
โรคหัวใจขาดเลือด	- SSRIs (sertraline, escitalopram)	- กรณีใช้ยา fluoxetine ต้องระวังการเกิดอันตรกิริยากับ lipophilic beta-blockers - ไม่แนะนำให้ใช้ยากลุ่ม TCAs
โรคหัวใจล้มเหลว	- SSRIs	- ประสิทธิภาพยังไม่ชัดเจนเมื่อเทียบกับยาหลอก
โรคหลอดเลือดสมอง	- SSRIs	- ต้องติดตามความปลอดภัยจากการใช้ยากลุ่ม SSRIs โดยเฉพาะภาวะเลือดออก
โรคพาร์กินสัน	- TCAs (nortriptyline, desipramine) - SSRIs (sertraline)	- ยากลุ่ม TCAs มีแนวโน้มประสิทธิภาพเหนือกว่ายากลุ่ม SSRIs แต่มีอาการไม่พึงประสงค์ที่มากกว่า
โรคอัลไซเมอร์	- SSRIs (ยกเว้น paroxetine)	- หลีกเลี่ยงยากลุ่ม TCAs และ paroxetine
ภาวะปวดเรื้อรัง	- SNRIs (venlafaxine, duloxetine) - TCAs (nortriptyline, amitriptyline)	- ขนาดยาของ TCAs ที่ใช้บรรเทาปวดมีขนาดต่ำกว่าที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้า

การใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจขาดเลือดร่วมด้วย

โรคหัวใจขาดเลือดเป็นโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นสาเหตุสำคัญของการเจ็บป่วยและการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลก และยังพบโรคซึมเศร้าวร่วมด้วยในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้ถึงร้อยละ 17-27 (Rudisch and Nemeroff, 2003) ความสัมพันธ์ระหว่างโรคซึมเศร้าและโรคหัวใจขาดเลือดอาจเกิดได้จากหลายกลไกร่วมกัน (Grippio and Johnson, 2009; Parissis *et al.*, 2007) ได้แก่

- กลไกทางด้านชีวภาพ พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีการทำงานของระบบ HPA axis ที่มากผิดปกติ ส่งผลเพิ่มการทำงานของระบบ sympathetic และลดการทำงานของระบบ parasympathetic ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ และความดันโลหิตเพิ่มขึ้น จึงเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจขาดเลือดในอีกด้านหนึ่ง ผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด มักเกิดภาวะ chronic stress มีผลกระตุ้นระบบ HPA axis อย่างต่อเนื่อง ทำให้มีการหลั่ง cortisol เป็นปริมาณมาก ส่งผลลดระดับ BDNF จึงทำให้มีการสร้างเซลล์ประสาทที่สมองส่วน hippocampus ลดลง ทำให้เกิดโรคซึมเศร้าตามมา

- ความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะมีการตอบสนองต่อการทำงานของเกล็ดเลือดที่มากขึ้น ส่งผลให้เกิดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และเกิดการอุดตันของหลอดเลือดตามมาได้

- การตอบสนองต่อระบบภูมิคุ้มกันที่ผิดปกติ พบว่าทั้งในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดหรือโรคซึมเศร้า จะมีการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันในร่างกาย เช่น macrophage และมีผลกระตุ้นการหลั่ง inflammatory cytokines ต่าง ๆ เช่น interleukin-1, tumor necrosis factor – alpha ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งเป็นกระบวนการสำคัญในการเกิด endothelial cell dysfunction และ atherosclerosis ตามมา

ยาแก้ซึมเศร้าที่แนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ คือ ยากลุ่ม SSRIs เนื่องจากเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย มีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดค่อนข้างน้อย (Jiang and Davidson, 2005) และยังพบว่ายากลุ่ม SSRIs อาจมีฤทธิ์ต้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด (antiplatelet effect) ซึ่งเป็นประโยชน์ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด อย่างไรก็ตาม จากฤทธิ์ดังกล่าว จึงต้องระวังความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออก (Serebruany, 2006) เนื่องจากผู้ป่วยมักมียาต้านเกล็ดเลือดรับประทานร่วมด้วย ยาที่แนะนำให้ ได้แก่ sertraline และ

escitalopram ส่วน fluoxetine เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2D6 ที่แรง ต้องระวังการใช้ร่วมกับยาในระบบหัวใจและหลอดเลือดอื่นๆ ที่เมแทบอลิซึมผ่าน CYP2D6 โดยเฉพาะ lipophilic beta-blockers เช่น propranolol, metoprolol และ carvedilol เป็นต้น การศึกษาทางคลินิกที่สำคัญของ SSRIs ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด ได้แก่ การศึกษาของ Glassman AH และคณะ (Glassman *et al.*, 2002: SADHART study) ซึ่งทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ sertraline 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน เทียบกับยาหลอกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจขาดเลือดร่วมด้วย จำนวน 369 คน ผลการศึกษาพบว่าการใช้ sertraline มีความปลอดภัยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด คือ พบว่าการเปลี่ยนแปลงของ left ventricular ejection fraction (LVEF) ซึ่งเป็นผลลัพธ์หลักของการศึกษาไม่มีความแตกต่างจากยาหลอกในด้านประสิทธิภาพการรักษาโรคซึมเศร้า พบว่า sertraline มีประสิทธิภาพที่ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการศึกษาของ Kim JM และคณะ (Kim *et al.*, 2015: EsDEPACS study) เป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการให้ escitalopram 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน และยาหลอก ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะหลอดเลือดหัวใจตีบเฉียบพลัน (acute coronary syndrome) ร่วมด้วย ผลการศึกษา พบว่า escitalopram มีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้าดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านความปลอดภัย พบว่า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก escitalopram ไม่แตกต่างจากยาหลอก

ข้อควรพิจารณาในการใช้ยาแก้ซึมเศร้าวกลุ่มอื่นๆ ในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือด ได้แก่ ไม่แนะนำให้ใช้ TCAs เนื่องจากมีอาการไม่พึงประสงค์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดค่อนข้างมาก เช่น หัวใจเต้นเร็ว ความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า และการใช้ในขนาดสูงมีผลยับยั้ง Na⁺ channel และอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ ส่วนการใช้ยากกลุ่ม SNRIs และ bupropion ต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องการเพิ่มระดับความดันโลหิต ส่วนการใช้ mirtazapine ต้องระวังอาการไม่พึงประสงค์ในเรื่องเมแทบอลิก โดยเฉพาะน้ำหนักตัวเพิ่ม และระดับไขมันในเลือดสูงขึ้น (Teter *et al.*, 2017)

การใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย

พบโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว (heart failure) ได้ถึงร้อยละ 21.5 (Fan H *et al.*, 2014) และพบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวที่พบโรคซึมเศราร่วมด้วยจะส่งผลให้การดำเนินไปของโรคหัวใจล้มเหลวแย่ลง และเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต ดังนั้นการรักษาโรคซึมเศร้าอย่างเหมาะสมจึงมีความสำคัญอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว อย่างไรก็ตาม จากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบันยังไม่พบว่าการให้ยาแก้ซึมเศร้ามีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอก ทั้งด้านการลดอาการซึมเศร้าและลดความเสี่ยงในการเกิดภาวะหัวใจและหลอดเลือด เช่น การศึกษาของ O'Connor CM และคณะ (O'Connor *et al.*, 2010: SADHART-CHF study) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่างการใช้ sertraline 50-200 มิลลิกรัมต่อวัน และยาหลอกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย ผลการศึกษา พบว่า ประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้าและการเกิดภาวะหัวใจและหลอดเลือดที่สัปดาห์ที่ 12 ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง sertraline และยาหลอก ส่วนการศึกษาของ Angermann CE และคณะ (Angermann *et al.*, 2016: MOOD-HF study) เป็นการศึกษาเปรียบเทียบ ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาวระหว่างการใช้ escitalopram 5-20 มิลลิกรัมต่อวัน และยาหลอกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย ผลการศึกษา พบว่า การเกิดการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ (all-cause mortality) และการเข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาลที่ระยะเวลา 2 ปี ไม่มีความแตกต่างกันระหว่าง escitalopram และยาหลอก รวมถึง ประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้าที่ 12 สัปดาห์ก็ไม่พบความแตกต่างระหว่าง escitalopram และยาหลอกเช่นกัน

จากผลการศึกษาดังกล่าว ทั้ง SADHART-CHF และ MOOD-HF พบว่าการใช้ยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย มีประสิทธิภาพที่ไม่แตกต่างจากยาหลอก อย่างไรก็ตาม พบว่า ทั้ง 2 การศึกษา มีอัตราการตอบสนองในกลุ่มยาหลอก (placebo response) ที่ค่อนข้างสูง และผู้ป่วยในการศึกษามีระดับความรุนแรงของโรคซึมเศร้าอยู่ในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ดังนั้น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางที่มีโรคหัวใจล้มเหลวร่วมด้วย อาจพิจารณาเริ่มการรักษาโดยไม่ใช้ยา เช่น จิตบำบัด ส่วนผู้ป่วยที่มีอาการในระดับปานกลางถึงรุนแรงหรือผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยไม่ใช้ยา อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยยาแก้

ซึมเศร้าโดยพิจารณาในผู้ป่วยเฉพาะราย และทำการติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

การใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เกิดตามหลังโรคหลอดเลือดสมอง

ผู้ป่วยที่เกิดโรคหลอดเลือดสมองเฉียบพลัน (acute stroke) จะพบโรคซึมเศร่าตามมาได้ถึงร้อยละ 30 พบมากที่สุดในช่วง 3-6 เดือนแรกหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง จากหลักฐานทางวิชาการ พบว่า การเกิดโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง จะส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยหลายด้าน คือ ทำให้เกิดภาวะทุพโภชนาการ การฟื้นฟูสมรรถภาพทางร่างกายลดลง และเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (Robinson and Jorge, 2016) การรักษาโรคซึมเศร้าอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง กลไกการเกิดโรคซึมเศร้าจากโรคหลอดเลือดสมอง เริ่มจากผู้ป่วยโรคหลอดเลือดเมื่อเกิดภาวะสมองขาดเลือดจะมีผลกระตุ้นการหลั่งสารก่ออักเสบหลายชนิด โดยเฉพาะ interleukin-1 และ interleukin-6 ซึ่งมีผลลดระดับสารสื่อประสาท 5-HT และกระตุ้นภาวะ oxidative stress ทำให้เกิดการลดลงของ BDNF และเกิดโรคซึมเศร้าตามมา (Robinson and Jorge, 2016) ยาแก้ซึมเศร้าที่แนะนำให้ใช้เป็นยาเลือกอันดับแรก คือ ยา กลุ่ม SSRIs เนื่องจากมีหลักฐานทางวิชาการรับรองในด้าน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยมากที่สุด และพบว่า ประโยชน์ของการใช้ยาแก้ซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง นอกจากช่วยลดอาการซึมเศร้าแล้ว ยังช่วยในการฟื้นฟูสมรรถภาพร่างกายและทำให้ผู้ป่วยสามารถทำกิจวัตรประจำวันได้ดีขึ้น โดยเฉพาะการให้ยาแก้ซึมเศร้าภายใน 1 เดือนหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง (Robinson and Spalletta, 2010) รวมถึง ประโยชน์ในระยะยาวจะช่วยลดอัตราการเสียชีวิตได้มากกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (Jorge *et al.*, 2003) อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาของ Mortensen JK และคณะ (Mortensen *et al.*, 2013) ซึ่งเป็นการศึกษาเพื่อดูผลของการใช้ยา กลุ่ม SSRIs ทั้งด้าน ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผลการศึกษา พบว่า แม้ผู้ป่วยที่ได้รับ SSRIs จะสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายหรือการกลับเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 0.77; 95% CI = 0.62 - 0.96) แต่พบว่าเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (HR = 1.33; 95% CI = 1.14 - 1.55) และมีแนวโน้มการเสียชีวิตเพิ่มขึ้น (HR = 1.13; 95% CI = 1.00 - 1.28) ดังนั้นการใช้ยาแก้ซึมเศร้าใน

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองจึงต้องมีการใช้อย่างเหมาะสม พิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้น พร้อมทั้งติดตามผลการรักษาอย่างต่อเนื่อง เพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดแก่ผู้ป่วย

การใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน

พบโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยพาร์กินสันได้ถึงร้อยละ 35 และอาจเกิดอาการได้ตั้งแต่ในช่วง premotor stage คือ ช่วงก่อนที่จะมีอาการด้านการเคลื่อนไหว (Aarsland *et al.*, 2012) กลไกการเกิดโรคพาร์กินสัน เชื่อว่าเกิดจาก Lewy bodies ซึ่งเป็นพยาธิสภาพสำคัญที่เกิดจากการแปรผันของยีน alpha-synuclein ซึ่งพยาธิสภาพดังกล่าว จะกระตุ้นการหลั่งสารก่ออักเสบหลายชนิดและเกิดอนุมูลอิสระจำนวนมาก ส่งผลไปทำลายเซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง โดยเฉพาะเซลล์ประสาท dopaminergic ที่ nigrostriatal tract ส่งผลให้ระดับ DA ลดลงและเกิดความผิดปกติในการเคลื่อนไหวขึ้น นอกจากนี้ พยาธิสภาพ Lewy bodies ที่เกิดขึ้นยังมีผลทำลายเซลล์ประสาทอื่นๆ เช่น เซลล์ประสาท dopaminergic ที่ ventral tegmental area (VTA) และเซลล์ประสาท noradrenergic ซึ่งเป็นเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ จึงทำให้เกิดโรคซึมเศร้าตามมาได้ รวมถึงเซลล์ประสาท serotonergic ก็พบว่าอาจเกี่ยวข้องด้วยเช่นกัน (Aarsland *et al.*, 2012) ยาแก้ซึมเศร้าที่มีการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ได้แก่

- SSRIs จากหลักฐานทางวิชาการถึงประสิทธิภาพในการรักษาอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยพาร์กินสัน พบว่ายังมีความขัดแย้ง และมีแนวโน้มประสิทธิภาพที่น้อยกว่ายากกลุ่ม TCAs (Menza *et al.*, 2009) อาจเนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ที่เพิ่มเฉพาะ 5-HT เป็นหลัก ซึ่งไม่ตรงกับพยาธิสรีรวิทยาในการเกิดโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ซึ่งพบว่ามีอาการลดลงของ DA และ NE ร่วมด้วย อย่างไรก็ตาม หากพิจารณาเลือกใช้ยากกลุ่ม SSRIs อาจพิจารณาใช้ sertraline เนื่องจากมีการศึกษาที่แสดงถึงประสิทธิภาพในการบรรเทาอาการซึมเศร้า และยังสามารถช่วยเรื่องอาการด้านการเคลื่อนไหวได้ ซึ่งอาจมาจากฤทธิ์เสริมของ sertraline ซึ่งสามารถยับยั้งการเก็บกลับของ DA ได้ (Marino *et al.*, 2008)

- TCAs จากหลักฐานทางวิชาการในปัจจุบัน พบว่ามีแนวโน้มประสิทธิภาพเหนือกว่ายากกลุ่ม SSRIs (Menza *et al.*, 2009) อาจเนื่องมาจากกลไกการออกฤทธิ์ซึ่งสามารถเพิ่มสารสื่อ

ประสาทได้หลายชนิด ทั้ง NE และ 5-HT ในสมองส่วนต่างๆ รวมถึง DA ที่สมองส่วน prefrontal cortex รวมถึงฤทธิ์ anticholinergic ยังอาจมีประโยชน์เสริมในการบรรเทาอาการด้านการเคลื่อนไหวที่ผิดปกติได้ จึงอาจพิจารณาใช้ยากกลุ่มนี้เป็นยาเลือกอันดับแรกหรือใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา SSRIs ก็ได้ โดยพิจารณาจากประโยชน์และความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในผู้ป่วยเฉพาะราย ยาที่มีการศึกษาทางคลินิกรองรับมากที่สุด คือ nortriptyline ในขนาดยา 25-75 มิลลิกรัมต่อวัน (Aarsland *et al.*, 2012; Menza *et al.*, 2009)

- ยาแก้ซึมเศร้ากลุ่มอื่นๆ ได้แก่ bupropion ซึ่งยังมีหลักฐานทางวิชาการที่จำกัด แต่เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ที่สามารถเพิ่มระดับ DA และ NE ร่วมกับรายงานกรณีศึกษา (case report) พบว่าอาจมีประสิทธิภาพที่ดีในการรักษาอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ (Zatuska and Dyduch, 2011) ส่วนยากกลุ่ม SNRIs จากการศึกษาของ Richard IH และคณะ (Richard *et al.*, 2012) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยระหว่าง SSRI (paroxetine), SNRI (venlafaxine extended release) และยาหลอกในผู้ป่วยโรคพาร์กินสันที่มีโรคซึมเศร้าร่วมด้วยจำนวน 115 คน ผลการศึกษาที่ 12 สัปดาห์ พบว่าทั้ง paroxetine และ venlafaxine extended release มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และผู้ป่วยสามารถทนต่อยาทั้ง 2 ชนิดได้ดี

การใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีโรคอัลไซเมอร์ร่วมด้วย

โรคอัลไซเมอร์ เป็นภาวะสมองเสื่อมแบบไม่ผันกลับ ที่เกิดความบกพร่องด้านพุทธิปัญญา โดยเฉพาะด้านความจำ นอกจากนี้ยังพบอาการด้านอารมณ์และพฤติกรรม (behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD) ร่วมด้วยได้บ่อยครั้ง เช่น อาการก้าวร้าว อาการโรคจิต อาการวิตกกังวล และอารมณ์ซึมเศร้า ในบรรดาอาการ BPSD ที่เกิดขึ้น สามารถพบภาวะซึมเศร้าร่วมด้วยถึงร้อยละ 30-50 และส่งผลกระทบต่ออย่างรุนแรงต่อผู้ป่วย ทั้งผลต่อคุณภาพชีวิต ความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน การเสื่อมถอยลงของพุทธิปัญญา และยิ่งเพิ่มอัตราการเสียชีวิต (Siarkos *et al.*, 2015) ดังนั้นจึงควรให้การรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์อย่างเหมาะสม หลักการสำคัญของการใช้ยาแก้ซึมเศร้าในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ คือ หลีกเลี่ยงยาที่ส่งผลเสียต่อพุทธิปัญญา คือ ยาที่มีฤทธิ์ anticholinergic ได้แก่ ยากลุ่ม

TCA's และ paroxetine ส่วนยาที่แนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก คือ ยากลุ่ม SSRI's (ยกเว้น paroxetine) เนื่องจากมีการศึกษาทางคลินิกรองรับมากที่สุด อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษายังมีความขัดแย้ง โดยเฉพาะการศึกษาของ Banerjee S และคณะ (Banerjee *et al.*, 2011: HTA-SADD study) ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มขนาดใหญ่ เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ sertraline, mirtazapine และยาหลอกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคอัลไซเมอร์ร่วมด้วยจำนวน 218 คน ผลการศึกษาที่ 13 สัปดาห์ พบว่าทั้ง 3 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันในด้านประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้า ดังนั้นการพิจารณาใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยกลุ่มนี้ควรพิจารณาถึงประโยชน์และความเสี่ยงในผู้ป่วยเฉพาะราย และระวังการเกิดอันตรกิริยา เช่น fluoxetine อาจเกิดอันตรกิริยากับยากลุ่ม cholinesterase inhibitors ที่เมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 คือ donepezil และ galantamine เนื่องจาก fluoxetine อาจเพิ่มระดับยาดังกล่าวและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากยาได้

การใช้ยารักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะปวดเรื้อรังร่วมด้วย

ผู้ป่วยที่มีภาวะปวดเรื้อรังมักพบภาวะซึมเศร้าร่วมด้วยถึงร้อยละ 55 เนื่องจากภาวะปวดเรื้อรังและภาวะซึมเศร้ามีพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นในบางกระบวนการที่เหมือนกัน คือ เกิดความผิดปกติในการทำงานของสารสื่อประสาทจำพวก monoamines ได้แก่ 5-HT, NE และ DA ซึ่งการลดระดับของสารสื่อประสาทเหล่านี้จะเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะซึมเศร้าและอาการปวด (Maletic and DeMuri, 2016) การใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าในกลุ่มที่สามารถเพิ่มระดับสารสื่อประสาทได้หลายชนิด เช่น TCA's และ SNRI's จึงนำมาใช้ในการรักษาได้ทั้งโรคซึมเศร้า และภาวะปวด โดยเฉพาะภาวะปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท (neuropathic pain) โดยฤทธิ์ในการบรรเทาปวด (analgesic effect) จะเริ่มเห็นผลภายใน 1 สัปดาห์หลังได้รับยาซึ่งเร็วกว่าฤทธิ์ในการรักษาอาการซึมเศร้า (Attal *et al.*, 2010) รายละเอียดและหลักการนำยาแก้อาการซึมเศร้ามาใช้ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีภาวะปวดเรื้อรัง มีดังนี้

- TCA's เช่น amitriptyline และ nortriptyline เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการบรรเทาปวดเหตุพยาธิสภาพประสาท และเหมาะในผู้ป่วยที่มีปัญหาอนอนไม่หลับร่วมด้วย ซึ่งเป็นปัญหาที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยที่มีภาวะปวดเรื้อรัง (Maletic and DeMuri, 2016) อย่างไรก็ตาม ต้องระวังการใช้ยากลุ่มนี้ในผู้ป่วยโรคหัวใจ

และหลอดเลือด โรคลมชัก ผู้ป่วยสูงอายุ และภาวะสมองเสื่อมโดยทั่วไป ขนาดยาที่ใช้ในการบรรเทาปวดจะใช้ในขนาดที่ต่ำกว่าในการรักษาโรคซึมเศร้า เช่น ขนาดยาของ amitriptyline และ nortriptyline ในการบรรเทาปวดอยู่ที่ประมาณ 10-75 มิลลิกรัมต่อวัน (Thai Association for the Study of Pain, 2008) ขณะที่การรักษาโรคซึมเศร้าอาจต้องใช้ amitriptyline และ nortriptyline ถึง 100-300 และ 50-150 มิลลิกรัมต่อวันตามลำดับ (Teter *et al.*, 2017)

- SNRI's (Attal *et al.*, 2010; Maletic and DeMuri, 2016) เช่น venlafaxine และ duloxetine เป็นยาที่มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยกว่า TCA's อย่างไรก็ตาม ควรระวังการใช้ในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูง โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ยังไม่สามารถคุมระดับความดันได้ หลักการใช้ยากลุ่มนี้ในการบรรเทาปวด ควรใช้ขนาดยาที่สามารถออกฤทธิ์เพิ่มสารสื่อประสาทได้ทั้ง 5-HT และ NE เช่น venlafaxine ควรใช้ในขนาดยาตั้งแต่ 150 มิลลิกรัมต่อวัน ขึ้นไป เนื่องจากเป็นขนาดยาที่เพิ่มระดับ NE ได้อย่างชัดเจน ในขณะที่ขนาดยาสำหรับการรักษาโรคซึมเศร้าจะอยู่ในช่วง 75-375 มิลลิกรัมต่อวัน ส่วน duloxetine มีขนาดยาที่แนะนำ คือ 60-120 มิลลิกรัมต่อวัน ซึ่งเป็นขนาดยาที่แนะนำทั้งในการรักษาโรคซึมเศร้าและบำบัดความปวด (Teter *et al.*, 2017)

บทสรุป

โรคซึมเศร้าเป็นโรคทางจิตเวชที่พบร่วมกับโรคเรื้อรังทางกายอื่น ๆ ได้บ่อย และส่งผลให้การดำเนินไปของโรคเรื้อรังแย่ลง การรักษาโรคซึมเศร้าอย่างเหมาะสมในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วยจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง การใช้ยาแก้อาการซึมเศร้าถือเป็นการรักษาหลัก หลักการเลือกชนิดของยาแก้อาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีโรคเรื้อรังร่วมด้วย จะต้องพิจารณาถึงประสิทธิภาพตามหลักฐานทางวิชาการร่วมกับความปลอดภัยของยาทั้งอาการไม่พึงประสงค์ที่อาจส่งผลกระทบต่อโรคร่วมของผู้ป่วย รวมทั้งอันตรกิริยาระหว่างยาแก้อาการซึมเศร้าและยาอื่นที่ใช้ในการรักษาโรคเรื้อรังของผู้ป่วย

References

- Aarsland D, Pahlhagen S, Ballard CG, Ehrt U, Svenningsson P. Depression in Parkinson disease-epidemiology, mechanism and management. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 35-47.

- Angermann CE, Gelbrich G, Stork S, *et al.* Effect of escitalopram on all-cause mortality and hospitalization in patients with heart failure and depression. *JAMA* 2016; 315(24): 2683-93.
- Arunpongpaisal S. Epidemiology of depressive disorders. In Arunpongpaisal S, Vasiknanonte S. *Textbook of depressive disorders*. 1st ed. Khon Kaen. 2015: 29-48.
- Attal N, Cruccu G, Baron R, *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2009 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17(9): 1113-e88.
- Banerjee S, Hellier J, Dewey M, *et al.* Sertraline or mirtazapine for depression in dementia (HTA-SADD): a randomized, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 403-11.
- Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: Issues relevant to the elderly. *Drugs Aging*. 2008; 25(6): 501-19.
- Fan H, Yu W, Zhang Q, *et al.* Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014; 63: 36-42.
- Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 855-74.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, *et al.* Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA* 2002; 288: 701-9.
- Grippo AJ, Johnson AK. Stress, depression, and cardiovascular dysregulation: A review of neurobiological mechanisms and the integration of research from preclinical disease models. *Stress* 2009; 12: 1-21.
- Jackson CW, Cates ME. Major depressive disorder. In Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Malone PM, Kolesar JM, Dipiro JT. *Pharmacotherapy: principles and practice* 3rded. New York: McGrawHill. 2013: 677-93.
- Jiang W, Davidson JRT. Antidepressant therapy in patients with ischemic heart disease. *Am Heart J* 2005; 150: 871-81.
- Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1823-9.
- Kim JM, Bae KY, Stewart R, *et al.* Escitalopram treatment for depressive disorder following acute coronary syndrome; a 24-week double blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2015; 76(1): 62-8.
- Maletic V, DeMuri B. Chronic pain and depression: treatment of 2 culprits in common. *Curr Psychiatr* 2016; 15: 41-52.
- Mann JJ. Drug therapy: The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819-34.
- Marino S, Sessa E, Lorenzo GD, *et al.* Sertraline in the treatment of depressive disorders in patients with parkinson's disease. *Neurol Sci* 2008; 29: 391-5.
- Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression. *CNS Drugs*. 2011; 25(11): 913-31.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, *et al.* A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology* 2009; 72: 886-92.
- Mortensen JK, Larsson H, Johnsen HP, Andersen G. Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 420-6.
- O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, *et al.* Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692-9.
- Parissis JT, Fountoulaki K, Filippatos G, Adamopoulos S, Paraskevaidis I, Kremastinos D. Depression in coronary artery disease: novel pathophysiologic mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2007; 116: 153-60.
- Ramasubbu R, Beaulieu S, Taylor VH, Schaffer A, McIntyre RS. The CANMAT task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid medical conditions: diagnostic, assessment, and treatment principles. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24(1): 82-90.
- Richard IH, Mcdermott MP, Kurlan R, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease. *Neurology* 2012; 78: 1229-36.

- Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 221-31.
- Robinson RG, Spalletta G. Post-stroke depression: a review. *Can J Psychiatry* 2010; 55(6): 341-9.
- Rudisch B, Nemeroff CB. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 227-40.
- Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci.* 2007; 10: 1110-5.
- San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism antidepressant action involving the melatonergic and serotonergic system. *Eur Psychiatry.* 2008; 23: 396-402.
- Serebruany VL. Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: Are we missing something? *Am J Med* 2006; 119: 113-6.
- Siarkos KT, Katirtzoglou EA, Politis AM. A review of pharmacological treatments for depression in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 48: 15-34.
- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr.* 2009; 14: 536-46.
- Teter CJ, Kando JC, Wells BG. Major depressive disorder. In Dipro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach.* 10thed. New York: McGrawHill. 2017: 1041-62.
- Thai Association for the Study of Pain. Clinical practice guideline for neuropathic pain. 1st ed. Bangkok. 2008.
- Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci.* 2001; 2: 343-51.
- Zatuska M, Dyduch A. Bupropion in the treatment of depression in parkinson's disease. *Int Psychogeriatr* 2011; 23: 325-7.