

บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

ภาวะซึมเศร้าหลังคลอดและกลไกการออกฤทธิ์ของยา Brexanolone ในการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังคลอด

Postpartum Depression and Mechanism of Action of Brexanolone for Treatment Postpartum Depression

ผศ.ดร.ภญ. คณาทิพย์ สิงห์สาย*, มัญชุสา สิงห์อุไร, กัลยกร ศรีเมือง, ญัญฐวดี จุฑารัตน์

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยพะเยา

*ติดต่อผู้พิมพ์: kanathip.si@up.ac.th

สหสบทความ 1011-1-000-002-12-2566

จำนวนหน่วยกิต 3 หน่วยกิต

วันที่รับสง 02-10-2566 วันที่หมดอายุ 01-12-2567

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสภาพของการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอด
2. เพื่อให้มีความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยา Brexanolone ต่อการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังคลอด

บทคัดย่อ

ภาวะซึมเศร้าหลังคลอด (Postpartum depression; PPD) เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ reproductive hormones การอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation) ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท (neurotransmitters) โดยภาวะดังกล่าวจะเกิดในช่วง peripartum period นั่นคือระยะเวลาก่อนคลอด 1 เดือนและ 2 – 3 สัปดาห์หลังคลอด ที่เป็นช่วงเวลาที่มีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนอย่างฉับพลันและรุนแรง ส่งผลให้อารมณ์มีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งภาวะดังกล่าวมักจะทำให้มีอาการนอนไม่หลับ เบื่ออาหาร ร้องไห้บ่อย อ่อนไหวง่าย บางครั้งหงุดหงิด ความผูกพันกับลูกหายไป มักจะมีตั้งแต่ 2 สัปดาห์ไปจนถึงหลายเดือน และจะต้องได้รับการรักษาที่ถูกต้อง ไม่สามารถหายเองได้ ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาและศึกษายาที่ใช้ในการรักษาภาวะดังกล่าว โดยในปี พ.ศ. 2562 องค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา ได้รับรองยาใหม่คือ Brexanolone ที่เป็นยาชนิดกลุ่ม positive allosteric ที่ออกฤทธิ์ต่อ GABA_A receptor ตัวแรกที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะซึมเศร้าหลังคลอดระดับปานกลางถึงรุนแรงในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป อย่างไรก็ตาม Brexanolone การศึกษาในปัจจุบันยังมีจำกัด อีกทั้งการใช้ยาเกินขนาดอาจส่งผลให้เกิดอาการกดประสาทมากเกินไป และหมดสติ

คำสำคัญ: Postpartum depression; Brexanolone; GABA_A receptor positive allosteric modulator

บทนำ

ปัจจุบันภาวะซึมเศร้าหลังคลอด (Postpartum depression; PPD) เป็นภาวะแทรกซ้อนทางสาธารณสุขที่สำคัญและพบได้บ่อยในช่วง peripartum period (ก่อนคลอด 1 เดือน ไปจนถึง 2-3 สัปดาห์หลังคลอด) จากการศึกษาความชุกในปี พ.ศ.2561 ของการเกิดอาการซึมเศร้าของมารดาช่วงหลังคลอดในกลุ่มประเทศสมาคมประชาชาติแห่งเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ (อาเซียน)¹ พบว่าประเทศไทย เวียดนาม อินโดนีเซีย และสิงคโปร์ มีมารดาหลังคลอดที่มีภาวะซึมเศร้าหลังคลอด เท่ากับร้อยละ 36, 27.6, 15.19, 9.8 และ 4.4 ตามลำดับ

ภาวะซึมเศร้าหลังคลอดไม่เพียงแต่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายและจิตใจมารดาเท่านั้น แต่ยังส่งผลกระทบต่อความสัมพันธ์กับคนในครอบครัว และการดำรงบทบาทการเป็นมารดาและการเลี้ยงดูทารกเป็นอย่างมาก มารดาที่มีภาวะดังกล่าวจะสูญเสียความสามารถในการทำหน้าที่ในชีวิตประจำวัน โดยมักเกิดภายใน 4 สัปดาห์หลังคลอด และมีอาการนานกว่า 2 สัปดาห์ ซึ่งภาวะซึมเศร้าหลังคลอดจะมีลักษณะอาการเหมือนกับโรคซึมเศร้าทั่วไป คือ มีความรู้สึกเศร้า มีอาการนอนไม่หลับ หงุดหงิด ขาดความสนใจในตัวเองและสิ่งแวดล้อม อ่อนเพลีย น้ำหนักตัวลดลง และอาจคิดฆ่าตัวตาย รวมถึงเป็นกลุ่มอาการที่มีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกายและจิตใจ ฮอรโมน ความเครียด รวมถึงด้านบุตรและสังคม

การรักษาผู้ป่วยที่มีอาการของภาวะซึมเศร้าหลังคลอดในระดับรุนแรงน้อยถึงปานกลาง แนะนำให้ทำจิตบำบัดเป็นการรักษาเบื้องต้น (psychotherapy) อีกทั้งวิธีนี้ยังมีผลดีสำหรับผู้ป่วยที่ให้นมบุตร เนื่องจากตัวยาสามารถผ่านไปยังทารกได้ แต่อย่างไรก็ตามยาต้านซึมเศร้า เช่น ยากลุ่ม Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ส่วนใหญ่ผ่านเข้าสู่น้ำนมแม่ในปริมาณที่น้อยกว่าร้อยละ 10 และโดยทั่วไปถือว่าเข้ากันได้กับการให้นมบุตรของทารกที่มีสุขภาพดี และควรกำหนด, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), bupropion และ mirtazapine เป็นทางเลือกที่สมเหตุสมผล หากการบำบัดทางจิตไม่สามารถทำได้หรือไม่ประสบความสำเร็จ สำหรับผู้ป่วยที่มีอาการของ Postpartum depression ในระดับ Severe และกำลังให้นมบุตรที่ไม่เคยได้รับการรักษาด้วยยาต้านอาการซึมเศร้า (Antidepressant) มาก่อน แนะนำให้รักษาเบื้องต้นด้วย SSRIs เนื่องจากมีประสิทธิภาพและความทนต่อยาของภาวะซึมเศร้าหลังคลอด และทางเลือกนอกเหนือจาก SSRIs ได้แก่ SNRIs, mirtazapine และ nortriptyline

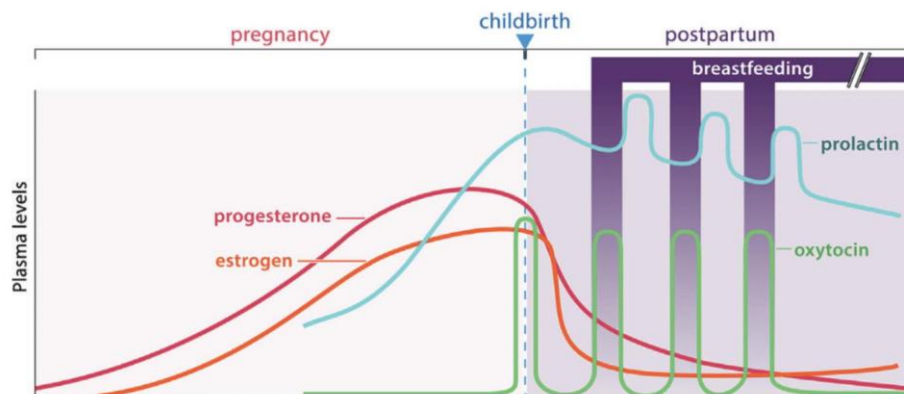
พยาธิสรีรวิทยาของภาวะซึมเศร้าหลังคลอด

กลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าหลังคลอดยังไม่เป็นที่แน่ชัด แต่จากการศึกษาทดลองทางคลินิก พบว่าภาวะซึมเศร้าหลังคลอดเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ reproductive hormones การอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation) การเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท (neurotransmitters) และกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของภาวะซึมเศร้าหลังคลอดอาจเกี่ยวข้องกับพันธุศาสตร์ และ epigenetic ซึ่งเป็นพันธุศาสตร์ด้าน

กระบวนการเหนือพันธุกรรม ที่เป็นองค์ความรู้ทางชีววิทยาโดยเฉพาะ มีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของยีนที่
เกิดจากกระบวนการอื่นนอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับของสายดีเอ็นเอ²

การเปลี่ยนแปลงของ reproductive hormone³

Peripartum period เป็นช่วงระยะเวลาก่อนคลอด 1 เดือนและ 2 – 3 สัปดาห์หลังคลอด ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่
มีการเปลี่ยนแปลงระดับฮอร์โมนอย่างฉับพลันและรุนแรง โดยความผันผวนของ reproductive hormone มีบทบาท
เกี่ยวข้องกับ neurobiology ของความผิดปกติทางอารมณ์หลังคลอด ซึ่งเป็นแนวคิดที่นำไปสู่ “ovarian-steroid-
withdrawal hypothesis” ความผิดปกติของระบบประสาทและต่อมไร้ท่อเกี่ยวข้องกับ ovarian และ lactogenic
hormone (estrogen, progesterone, oxytocin และ prolactin) และ neurosteroid metabolite โดยช่วง
ระยะเวลาระหว่างการตั้งครรภ์ระยะแรก progesterone จะถูกผลิตโดย corpus luteum ซึ่งจะเพิ่มสูงขึ้นถึงระดับ
supraphysiological โดยเพิ่มขึ้นประมาณ 10 เท่าตลอดการตั้งครรภ์ เพื่อรองรับการตั้งครรภ์ ช่วงระหว่างการ
ตั้งครรภ์ช่วงปลาย รกจะผลิต progesterone เป็นส่วนใหญ่ ทำหน้าที่กีดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของมารดา ซึ่ง
จะช่วยป้องกันการคลอดก่อนกำหนด และรกยังเป็นแหล่งผลิต estrogen ที่สำคัญตลอดช่วงระยะเวลาการตั้งครรภ์
ระดับของ estrogen จะเพิ่มขึ้นถึง 100 เท่าจากค่าปกติ ระดับ prolactin เพิ่มขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ช่วงปลายถึง
ระดับ 10 - 20 เท่าจากค่าปกติ และยังคงสูงตลอดการให้นมบุตร ระดับ oxytocin จะเพิ่มขึ้นในระหว่างตั้งครรภ์ช่วง
ปลายและจะมีระดับสูงสุดระหว่างการคลอดบุตร อย่างไรก็ตาม เป็นที่น่าสนใจว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับ
oxytocin ดูเหมือนจะแปรผันมากกว่าเมื่อเทียบกับฮอร์โมนสเตียรอยด์อื่น ๆ ระหว่าง peripartum period ดังแสดง
ในรูปที่ 1 นอกจากนี้ cortisol ถูกสังเคราะห์โดยรก ทำหน้าที่กีดการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของมารดา



รูปที่ 1 ความผันผวนของ reproductive/lactogenic hormone ระหว่าง peripartum period⁴

การลดลงอย่างกะทันหันของระดับ steroid hormone หลังคลอดถือเป็นการกระตุ้นให้เกิดความผิดปกติทาง
อารมณ์ และอาจส่งผลโดยตรงต่อชีววิทยาทางระบบประสาท (neurobiology) ของความผิดปกติหลังคลอด เช่น
ภาวะซึมเศร้าหลังคลอดและโรคจิตหลังคลอด อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่สำคัญแสดงให้เห็นว่า hormone
withdrawal เพียงอย่างเดียวไม่เพียงพอที่จะกระตุ้นอาการซึมเศร้าในผู้หญิงทุกคน แต่ hormone withdrawal ทำให้

เกิดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีประวัติภาวะซึมเศร้าหลังคลอดเท่านั้น ซึ่งบ่งชี้ว่าไม่เพียงแต่ hormone withdrawal ที่ส่งผลให้เกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอด แต่ความไวของ hormone withdrawal อาจมีความสัมพันธ์ในการเกิดภาวะดังกล่าว

Ovarian and lactogenic hormone³

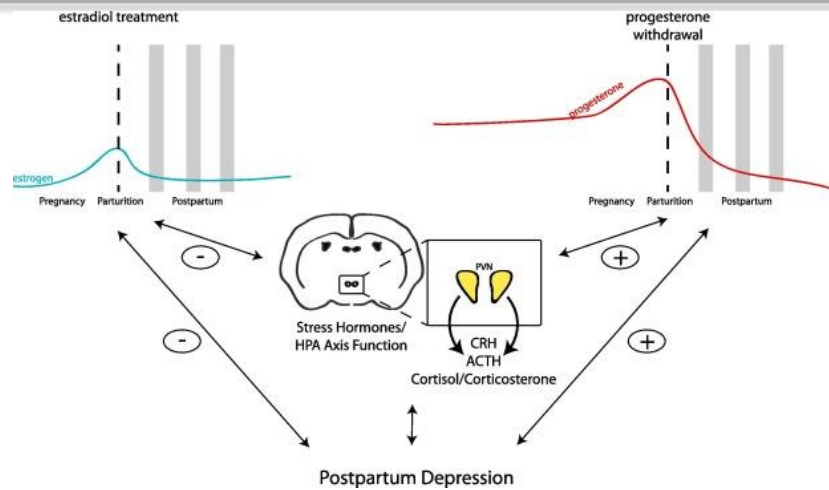
1. Estrogen

Estrogen signaling เป็นสารสื่อประสาทของ receptor subtype หลายชนิด ประกอบด้วย estrogen receptors ชนิด ER α และ ER β ซึ่งเป็น G-protein coupled estrogen receptor 1 (GPER1) โดย Estrogen signaling เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงการถอดรหัสยีน ในขณะที่การส่งสัญญาณผ่าน GPER1 สามารถแสดงออกในรูปแบบ nongenomic action ผ่านการส่งสัญญาณภายในเซลล์

การลดระดับลงอย่างรวดเร็วของ estrogen ช่วงหลังคลอด จะมีผลต่อสารสื่อประสาท คือ Serotonin นั่นคือเมื่อฮอร์โมน Estrogen สูงขึ้น Serotonin ก็จะมีเพิ่มสูงขึ้น ทำให้เกิดอารมณ์ดีตื่นตัว มีความรู้สึกสำราญใจ ซึ่งถ้าสูงมากขึ้นอาจถึงขั้นประสาทหลอน ก้าวร้าว รุนแรง หรือมีอาการของ Schizophrenia ได้ ดังนั้นเมื่อระดับของฮอร์โมน Estrogen ต่ำลงก็จะส่งผลให้ระดับของ Serotonin ต่ำลงด้วย จะทำให้เกิดอาการเบื่อหน่าย นอนไม่หลับ และเป็นสาเหตุให้เกิดภาวะซึมเศร้าได้ โดย estrogen สามารถป้องกันโรคจิตเภท และช่วยลดความรุนแรงของอาการ ซึ่งการออกฤทธิ์ของ estrogen ส่งผลต่ออารมณ์ ความรู้ความเข้าใจ และพฤติกรรม นอกจากนี้พบว่าการรักษาด้วย 17- β estradiol เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ช่วยเพิ่มระดับของ estradiol ในเลือด ส่งผลให้อาการของผู้ป่วยดีขึ้น

2. Progesterone และ Neurosteroid metabolite (Allopregnanolone)

Progesterone ทำงานผ่านการส่งสัญญาณแบบดั้งเดิมผ่าน nuclear progesterone receptors (PRs) ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นยีนที่มีองค์ประกอบ progesterone response elements (PREs) และยังทำงานผ่านการส่งสัญญาณที่ไม่ใช่แบบดั้งเดิมซึ่งเกี่ยวข้องกับ membrane progesterone receptors (mPRs) และสามารถส่งสัญญาณภายในเซลล์ได้ ความสัมพันธ์ระหว่าง Progesterone และความผิดปกติทางอารมณ์หลังคลอดนั้นเกี่ยวข้องกับผลกระทบของ Progesterone ต่อ GABA_A receptors โดย allopregnanolone เป็น neuroactive metabolite ของ progesterone ซึ่ง allopregnanolone ทำหน้าที่เป็น positive allosteric modulator ที่ GABA_A receptors ช่วยเพิ่มผลการยับยั้งของ GABA ดังนั้น allopregnanolone จึงมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอด และยังสามารถออกฤทธิ์เป็น anxiolytic และ antidepressant การเพิ่มขึ้นอย่างมากของระดับ progesterone ตลอดการตั้งครรภ์ตามด้วยการลดลงอย่างกะทันหันหลังการคลอดได้นำไปสู่สมมติฐานที่ว่า การขาดสมดุลของ progesterone และ/หรือ allopregnanolone signaling อาจทำให้เกิดความผิดปกติหลังคลอด โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่เกี่ยวข้องกับ peripartum period อย่างไรก็ตาม ความสัมพันธ์กับภาวะดังกล่าวยังไม่ชัดเจนนัก เนื่องจากมีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับหัวข้อนี้จำกัด



รูปที่ 2 ผลของ reproductive hormone ที่มีต่อการแสดงออกของ HPA axis และ

vice versa ดังนั้น หากฮอร์โมนการสืบพันธุ์ผิดปกติอาจทำให้ระดับฮอร์โมนความเครียดผิดปกติ ส่งผลให้เกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอด ในทำนองเดียวกันหากการทำงานของ HPA axis อาจส่งผลต่อระดับของ reproductive hormone ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอดได้เช่นกัน²

3. Oxytocin

Oxytocin เป็นสารสื่อประสาทของ oxytocin receptor (OTR) ซึ่งเป็น G-protein coupled receptor ทำหน้าที่ควบคุมอารมณ์ สร้างปฏิสัมพันธ์ทางสังคม รวมถึงการเหนี่ยวนำการทำงานของ proinflammatory cytokines, osteoclast genesis, nociception และเหนี่ยวนำ anxiolytic และทำหน้าที่เป็น cardioprotective นอกจากนี้ oxytocin ยังสามารถจับและกระตุ้นการทำงานของ vasopressin receptors (V1a, V1b และ V2) และระดับ Oxytocin จะเพิ่มขึ้นในช่วง peripartum และมีบทบาทสำคัญในการควบคุมอารมณ์และสร้างปฏิสัมพันธ์ระหว่างแม่และเด็ก ซึ่งการลดลงของ oxytocin สามารถใช้ทำนายภาวะซึมเศร้าหลังคลอดได้ อย่างไรก็ตาม ถึงแม้ว่ากลไกของ Oxytocin ต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอดนั้นยังไม่ชัดเจน แต่บทบาทของ oxytocin เป็นที่ยอมรับกันดีในการควบคุมอารมณ์ สร้างปฏิสัมพันธ์ทางสังคม และควบคุมความเครียด ทำให้ negative symptoms ของผู้ป่วยดีขึ้น

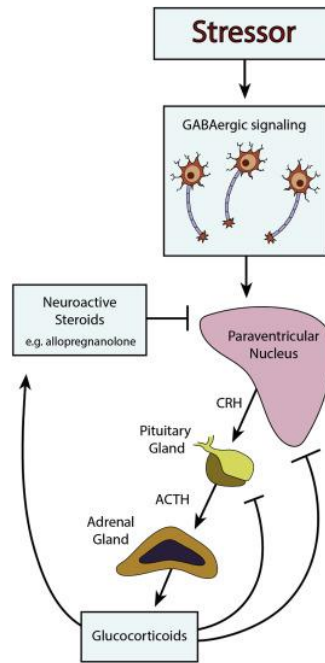
4. Prolactin

เช่นเดียวกับ oxytocin ซึ่ง prolactin มีบทบาทที่ดีในการให้นมบุตรและเกี่ยวข้องกับพฤติกรรมของ มารดา การศึกษาพบว่าผู้ที่มีภาวะซึมเศร้าหลังคลอดมีโอกาสน้อยที่จะให้นมบุตรและมีระดับ prolactin ในเลือดต่ำกว่า และสตรีที่มีภาวะซึมเศร้าหลังคลอดที่ให้นมบุตร ระดับ prolactin ก็ลดลงเช่นกัน นอกจากนี้ยังพบระดับ prolactin ลดลงในสตรีที่มีคะแนนภาวะซึมเศร้าหลังคลอดสูงกว่าและในสตรีที่มีความเสี่ยงที่เพิ่มขึ้นในการพัฒนาภาวะซึมเศร้าหลังคลอด การศึกษาล่าสุดยังแสดงให้เห็นถึงพฤติกรรมการเลี้ยงดูที่ลดลงในผู้ป่วยที่มีระดับ prolactin ลดลง สามารถฟื้นฟูได้ด้วยการรักษาด้วย exogenous prolactin

Stress hormones และการเปลี่ยนแปลงของสารสื่อประสาท^{5,6}

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีแนวโน้มที่จะมีจำนวนเซลล์ประสาท corticotropin-releasing hormone (CRH) ใน Hypothalamic เพิ่มขึ้น และเซลล์ประสาทเหล่านี้จะทำงานแบบ hyperactive จากหลักฐานนี้ได้นำไปสู่การสร้างสมมติฐาน CRH (CRH hypothesis) ของภาวะซึมเศร้า ซึ่งบ่งชี้ว่าการทำงานเกิน (hyperactivity) ของเซลล์ประสาท CRH และ HPA axis ส่งผลทำให้เกิดอาการซึมเศร้า ซึ่งการกระตุ้นการทำงานของ HPA axis ที่มากเกินไป เกิดจากการขาดสมดุลของ frontocortical และ hippocampal ที่เกี่ยวข้องกับการปล่อยสารสื่อประสาทชนิด gamma amino-butyric acid (GABA) ออกฤทธิ์ยับยั้งหรือต้านทาน (Inhibitor) ทำหน้าที่รักษาสมดุลในสมองที่ได้รับการกระตุ้นจากสิ่งเร้าต่าง ๆ ช่วยทำให้สมองเกิดการผ่อนคลาย เป็นตัวการสำคัญในการควบคุมการทำงานของสมอง ซึ่งสมมติฐานการขาดดุลของ GABAergic ของภาวะซึมเศร้าใน hippocampus และ frontal cortex เกิดขึ้นเนื่องจากการปลดปล่อย GABA ที่ลดลง, การแสดงออกของยีนหน่วยย่อย GABA_AR (GABA_A Receptor) ที่ไม่ประสานกันหรือกลไกการส่งสัญญาณที่ผิดปกติ ซึ่งส่งผลต่อการสะสมของ GABA_AR ที่ plasma membrane ส่งผลให้เกิด local hyperexcitability การขาดดุล GABAergic ใน hippocampus ดังกล่าวอาจเกี่ยวข้องกับการสูญเสีย parvalbumin-positive interneurons, การลดลงของ GABAergic บริเวณ synaptic และการลดลง granule cells ที่โตเต็มวัยสำหรับการขาดดุลของ cortex เกิดจากระดับ GABA ที่ลดลงในผู้ป่วย นอกจากนี้ การขาดดุล GABAergic อาจเกิดจากความเครียดเรื้อรัง ซึ่งทำให้การแสดงออกและการทำงานของ GABA_ARs ใน frontal cortex ลดลง อย่างไรก็ตาม GABAergic ของเซลล์ประสาท paraventricular nucleus (PVN) อาจไม่ขึ้นกับการเปลี่ยนแปลงที่เกิดจาก stress-induced shift Cl⁻-reversal potential ของเซลล์ประสาท การปลดปล่อย CRH จาก PVN ที่มากเกินไปส่งผลให้เกิดการปลดปล่อย adrenocorticotrophic hormone (ACTH) จากต่อมใต้สมองส่วนหน้า (anterior pituitary) เพิ่มขึ้น ซึ่งส่งเสริมให้ต่อมหมวกไตหลั่ง glucocorticoid cortisol เพิ่มขึ้นไปด้วย ซึ่งการกระตุ้นการทำงานของ hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA axis) ที่มากเกินไป ทำให้ cortical และ hippocampal เกิดการขาดดุลของ GABAergic

นอกจากนี้ช่วงระยะเวลาระหว่างตั้งครรภ์ CRH สามารถถูกผลิตโดยรกได้ เรียกว่า Placental corticotropin-releasing hormone (pCRH) เป็น potential predictor ของภาวะซึมเศร้าหลังคลอด ซึ่งจะแตกต่างจาก CRH ที่ผลิตจาก hypothalamus แต่มีความคล้ายคลึงกันในแง่ของโครงสร้างปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน (immunoreactivity) และฤทธิ์ทางชีวภาพ (bioactivity) อย่างไรก็ตาม บทบาทของ cortisol ทำหน้าที่ในการควบคุมการตอบสนองเชิงลบ (negative feedback) ของ HPA axis ซึ่งตรงกันข้ามกัน cortisol จะไปกระตุ้นการผลิต CRH ในรก เป็นผลให้ระดับของ pCRH ในพลาสมาของมารดาเพิ่มขึ้นอย่างทวีคูณตลอดการตั้งครรภ์ การหายไปอย่างกะทันหันของรกหลังคลอดส่งผลให้ระดับ pCRH ลดลงอย่างรวดเร็ว ทำให้ระยะหลังคลอดจึงมีเกิดภาวะ pCRH withdrawal ส่งผลให้มีการยับยั้งการปลดปล่อย hCRH ชั่วคราวและความผิดปกติของ HPA axis โดยสิ่งนี้อาจอธิบายถึงการเกิดโรคซึมเศร้าหลังคลอดได้ ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 การออกฤทธิ์ของ GABAergic signaling และ neuroactive steroids ที่ตำแหน่ง paraventricular nucleus ของ hypothalamus⁵

การอักเสบของระบบประสาท (Neuroinflammation)

การตอบสนองต่อการอักเสบสามารถแบ่งออกเป็นสองกลุ่ม ได้แก่ proinflammatory และ anti-inflammatory การเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองต่อการอักเสบเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาการตั้งครรภ์ และการเปลี่ยนแปลงของ neuroinflammation เป็นปัจจัยที่มีอิทธิพลต่อชีววิทยาทางระบบประสาทของภาวะซึมเศร้าหลังคลอด การทำงานของระบบภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลงไปในช่วง peripartum period จะเชื่อมโยงกับภาวะซึมเศร้า จึงนำไปสู่สมมติฐานที่ว่า neuroinflammation อาจมีทำให้เกิดความเปราะบางต่อความผิดปกติทางอารมณ์ใน peripartum period²

Proinflammatory state เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของ chemokines, cytokines และ growth factors เช่น การเพิ่มขึ้นของ interleukin-4 (IL-4), IL-5, IL-10 และ transforming growth factor beta (TGF- β) และการลดลงของ interferon gamma (INF- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) ในขณะที่ anti-inflammatory state ถูกควบคุมโดยการเปลี่ยนแปลงของรกรที่เปลี่ยนแปลงการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันของมารดา ช่วงระยะเวลาตลอดการตั้งครรภ์มีการเปลี่ยนแปลงลักษณะเฉพาะในเซลล์ภูมิคุ้มกัน โดยเพิ่มจำนวนของ regulatory T cells, natural killer cells, macrophages และ granulocytes ซึ่งความผิดปกติของการเปลี่ยนแปลงของการอักเสบในสภาวะปกติเหล่านี้อาจนำไปสู่ความเจ็บป่วยทางจิตเวชหลังคลอด การเพิ่มขึ้นของ proinflammatory cytokine แสดงให้เห็นว่าทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์และอาการอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้า รวมถึงความเหนื่อยล้า วิดกกังวล นอนหลับไม่สนิท และภาวะซึมเศร้า และ cytokine ที่ออกฤทธิ์ในสมองสามารถกระตุ้นให้เกิด "sickness behavior" ซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงทางพฤติกรรมที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อ อันที่ซึ่งสามารถพัฒนา

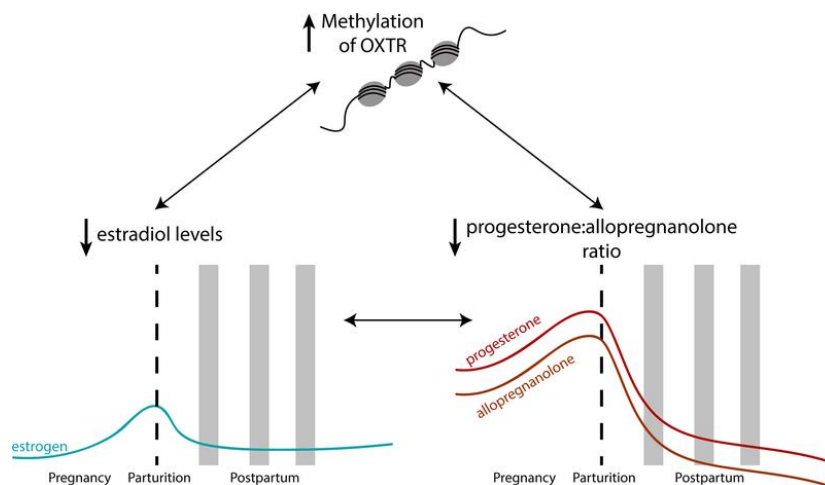
ไปสู่ภาวะซึมเศร้าได้ ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีการเปลี่ยนแปลงในระบบภูมิคุ้มกันส่วนปลาย (peripheral immune system) รวมถึงความบกพร่องของภูมิคุ้มกันระดับเซลล์ (cellular immunity) และการเพิ่มขึ้นของ proinflammatory cytokines รวมถึง IL-1 , IL-6 และ TNF-alpha สัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอด³

นอกจากนี้ Kynurenine pathway ยังเกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าหลังคลอด โดยการอักเสบที่เพิ่มขึ้นจะเพิ่มการผลิตเอนไซม์ indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) ที่กระจายอยู่ทั่วไป การทำงานของ HPA จะส่งเสริมเอนไซม์ดับ tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) ซึ่งเอนไซม์ทั้งสองเปลี่ยน tryptophan (Trp) เป็น Kynurenine (Kyn) ซึ่งจะถูกลดลงเป็นสารที่เป็นพิษต่อระบบประสาท กรด quinolinic และกรด kynurenic เพื่อทำลายเซลล์ประสาท ในทางกลับกัน Trp เป็นสารตั้งต้นของสารสื่อประสาท serotonin การแปลง Trp เป็น Kyn ที่เพิ่มขึ้นส่งผลให้การสังเคราะห์ 5-HT น้อยลง ซึ่งนำไปสู่อาการซึมเศร้า⁷

Epigenetics factors²

นอกจากปัจจัยทางพันธุกรรมแล้ว ยังมีแนวโน้มว่าปัจจัยทาง Epigenetics ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอด โดย Epigenetics หมายถึงการเปลี่ยนแปลงในการแสดงออกของยีนที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของลำดับดีเอ็นเอ แต่ Epigenetics เป็นการเปลี่ยนแปลงในโครงสร้าง chromatin (การดัดแปลง methylation หรือ histone) ที่ส่งผลต่อการแสดงออกของยีน ซึ่งเป็นผลมาจากอิทธิพลของสิ่งแวดล้อมและ cross-talk ระหว่างสิ่งแวดล้อมและพันธุกรรม

การดัดแปลง epigenetic ของ oxytocin receptor (OXTR) gene มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังคลอดแสดงให้เห็นถึงความสัมพันธ์ระหว่าง genotype และ DNA methylation ในผู้ที่พัฒนาเป็นภาวะซึมเศร้าหลังคลอด นอกจากนี้การแปรผันของ DNA methylation ของยีน OXTR มีความสัมพันธ์เชิงลบกับระดับ estradiol ในซีรัม และอัตราส่วนของ allopregnanolone ต่อ progesterone ดังแสดงในรูปที่ 4



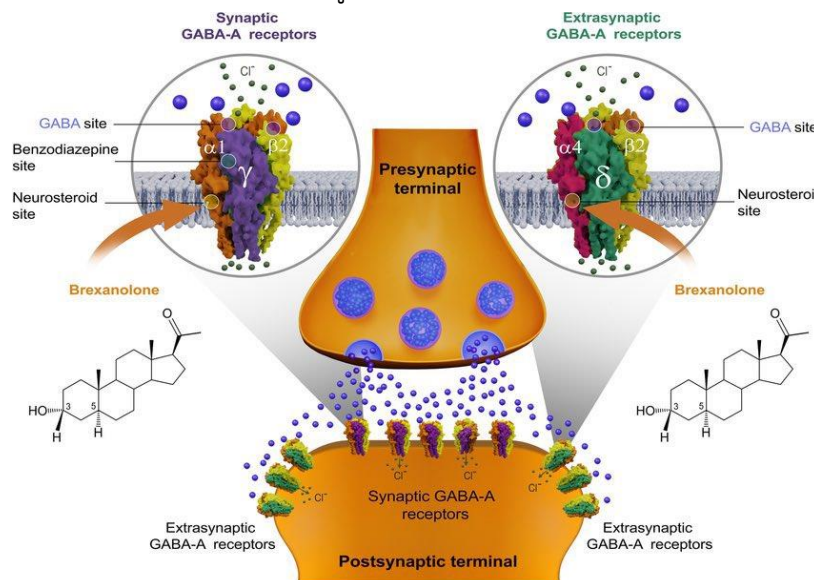
รูปที่ 4 ความแปรปรวนของ DNA methylation ของยีน OXTR สัมพันธ์กับ reproductive hormone ในผู้ที่มีภาวะซึมเศร้าหลังคลอด²

ยา Brexanolone สำหรับรักษาภาวะซึมเศร้าหลังคลอด

Brexanolone เป็นยาชนิดกลุ่ม positive allosteric ที่ออกฤทธิ์ต่อ GABA_A receptor ชนิดแรกที่ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะซึมเศร้าหลังคลอดระดับปานกลางถึงรุนแรง ในผู้ที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์^๘

Brexanolone จัดเป็นยาต้านซึมเศร้ากลุ่มสเตียรอยด์ที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท (Neurosteroid antidepressant) Brexanolone ออกฤทธิ์เป็น positive allosteric modulator ของ GABA_A receptor ซึ่งจับได้ทั้ง synaptic GABA_A receptor และ extrasynaptic GABA_A receptor โดย GABA เป็นกรดอะมิโนที่เป็นสารสื่อประสาทตัวสำคัญ มีฤทธิ์ยับยั้ง (inhibitory neurotransmitter) จะออกฤทธิ์ที่ระบบประสาทส่วนกลาง (Central nervous system) ผ่าน GABA_A และ GABA_B receptors โดย GABA_A receptor ประกอบด้วยหน่วยเมมเบรน 5 หน่วยซึ่งจะสร้างช่องทางให้คลอไรด์ซึมผ่านได้ การจับกันของ GABA กับ GABA_A receptors ทำให้เกิดการเปิดของ transmembrane channel ส่งผลให้คลอไรด์ไหลเข้าสู่เซลล์ เกิดการยับยั้งการทำงานของระบบประสาทในสมอง



รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของยา Brexanolone^๘

Brexanolone ช่วยเพิ่มผลการยับยั้ง โดยส่งเสริมให้ GABA จับกับ GABA_A receptors ให้ดีขึ้น ทำให้ระดับความวิตกกังวลลดลงอย่างรวดเร็วและลดอาการซึมเศร้า นอกจากนี้หากเกิดความเสียหายหรือความผิดปกติของ transmembrane channels ของ GABA_A receptors อาจส่งผลให้เกิดความวิตกกังวลและความผิดปกติทางพัฒนาการทางระบบประสาท (neurodevelopmental disorders) สามารถใช้ brexanolone ในการรักษาเพื่อฟื้นฟูการทำงานของ GABA_A receptors ที่ผิดปกติซึ่งนำไปสู่การบรรเทาอาการซึมเศร้า

นอกจากนี้โครงสร้าง brexanolone เลียนแบบ allopregnanolone ซึ่งเป็น natural progesterone metabolite ที่ผลิตโดย corpus luteum และรกในระหว่างตั้งครรภ์ โดย allopregnanolone ทำหน้าที่เป็น positive allosteric modulator ที่ GABA_A receptors ทำให้เกิดการยับยั้งการทำงานของระบบประสาทในสมอง

ในระหว่างตั้งครรภ์ allopregnanolone จะมีระดับสูงสุดและลดลงอย่างมากหลังคลอด ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของระดับ allopregnanolone ในระหว่างตั้งครรภ์และหลังคลอดเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับอาการที่เกิดจากภาวะซึมเศร้าหลังคลอด ดังนั้น brexanolone ทำให้ความผันผวนของระดับ allopregnanolone คงที่ ส่งผลให้อาการซึมเศร้าหลังคลอดดีขึ้น

สรุป

Brexanolone มีโครงสร้างคล้ายกับ allopregnanolone ซึ่งเป็น natural progesterone metabolite โดยมีกลไกการออกฤทธิ์เป็น positive allosteric ต่อ GABA_A receptor ยานี้ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยา ประเทศสหรัฐอเมริกา ที่มีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาภาวะซึมเศร้าหลังคลอดระดับปานกลางถึงรุนแรง ดังนั้น การใช้ brexanolone ร่วมกับการรักษาด้วยยาต้านซึมเศร้าในปัจจุบันเป็นทางเลือกสำหรับการบรรเทาอาการภาวะซึมเศร้าหลังคลอด แม้ว่า Brexanolone จะมีประสิทธิภาพที่ดี แต่อย่างไรก็ตามยานี้มีราคาสูงมาก และปัจจุบันยังมีการศึกษาที่จำกัด นอกจากนี้การใช้ยาเกินขนาดอาจส่งผลให้เกิดอาการกดประสาทมากเกินไป หมดสติ อีกทั้งผู้ป่วยต้องได้รับการเฝ้าสังเกตอาการกดประสาท หมดสติ และต้องตรวจสัญญาณชีพอย่างต่อเนื่อง มีโอกาสเกิดการเปลี่ยนแปลงของระบบทางเดินหายใจ ดังนั้น การพิจารณาใช้ยา brexanolone จำเป็นต้องศึกษาข้อมูล วิธีการบริหารยา และการเลือกยาให้เหมาะสมกับระดับความรุนแรงของผู้ป่วยแต่ละราย

เอกสารอ้างอิง

1. Hong SA, Buntup D. Maternal Depression during Pregnancy and Postpartum Period among the Association of Southeast Asian Nations (ASEAN) Countries: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(6):5023.
2. Payne Jennifer L, Maguire Jamie. Pathophysiological Mechanisms Implicated in Postpartum Depression. *Front Neuroendocrinol*. 2019;52:165–73.
3. Maguire J. Hormonal and immunological factors in postpartum psychosis. In: *Biomarkers of Postpartum Psychiatric Disorders*. Elsevier. 2019:159–79.
4. Kohl J, Autry AE, Dulac C. The neurobiology of parenting: A neural circuit perspective. *BioEssays*. 2017;39(1):1–11.
5. Meltzer-Brody S, Kaner SJ. Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiology of Stress*. 2020;12:100212.
6. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*. 2011;16(4):383-406.
7. Zhu J, Jin J, Tang J. Inflammatory pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Pharmacol*. 2022;13:4–5.
8. Reddy DS, Mbilinyi RH, Estes E. Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology (Berl)*. 2023;240(9):1841-63.