

การบริหารทางเภสัชกรรมในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสำหรับเภสัชกรชุมชน

Pharmaceutical Care in Depression for Community Pharmacist

ภก.ดร. ถนอมพงษ์ เสถียรลักษณ์

ภ.บ. (บริหารทางเภสัชกรรม), ว.ภ. (เภสัชบำบัด)

Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)

Certified Specialized Residency in Psychiatric Pharmacotherapy

Specialized Fellowship in Psychiatric Disease Pharmacotherapy

วัตถุประสงค์

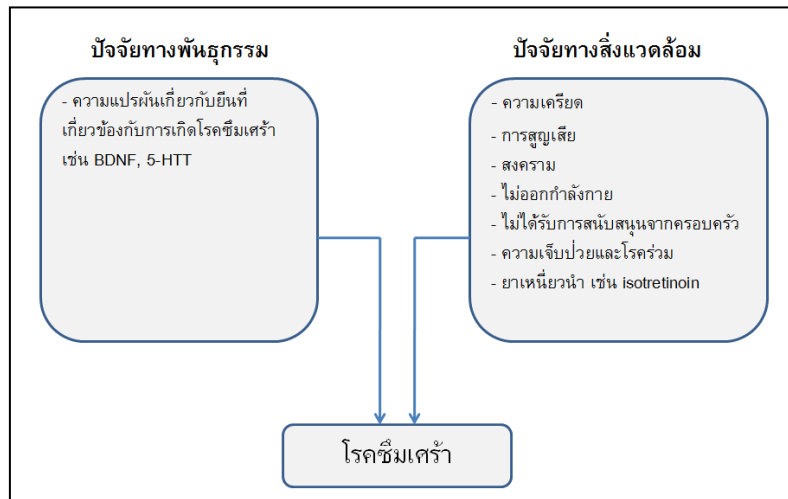
1. มีความรู้เบื้องต้นในการประเมินอาการผู้ป่วยโรคซึมเศร้า
2. มีความรู้เรื่องยาต้านซึมเศร้าทั้งด้านเภสัชวิทยาและการนำมาใช้ทางคลินิก
3. เข้าใจถึงบทบาทของเภสัชกรชุมชนในการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

บทนำ

โรคซึมเศร้า (major depressive disorder) เป็นโรคทางจิตเวชที่พบบ่อย และเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุข ซึ่งก่อให้เกิดภาวะทุพพลภาพได้ โดยตลอดช่วงอายุขัย (lifetime) สามารถพบโรคซึมเศร้าถึงร้อยละ 16.2 ของประชากรทั้งหมด ซึ่งจะพบในเพศหญิงมากกว่าเพศชาย และพบได้ในทุกช่วงอายุ แต่จะพบมากที่สุดในช่วงวัยรุ่นและวัยทำงาน โรคซึมเศร้ามีแนวโน้มการเกิดโรคสูงขึ้นเรื่อยๆ การรักษาโรคซึมเศร้าอย่างมีประสิทธิภาพจึงมีความสำคัญยิ่ง โดยเฉพาะเรื่องของการใช้ยาต้านซึมเศร้า (antidepressants) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และเป็นองค์ความรู้ที่เภสัชกรชุมชนควรมีความรู้ความเข้าใจ เนื่องจากบทบาทของเภสัชกรชุมชนในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสามารถเป็นด่านแรกที่จะช่วยคัดกรองอาการของโรคซึมเศร้าเพื่อแนะนำและส่งต่อไปรักษาที่สถานพยาบาล และยังสามารถให้คำแนะนำการใช้ยาต้านซึมเศร้าอย่างถูกต้องเพื่อเกิดประโยชน์สูงสุดต่อผู้ป่วย อีกทั้งยังเป็นการรองรับนโยบายร้านยาชุมชนอบอุ่นซึ่งจัดให้กลุ่มโรคจิตเวชเป็นหนึ่งในโรคเรื้อรังที่เภสัชกรชุมชนควรมีบทบาทในการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้ บทความนี้จะเน้นถึงการสื่อสารและคัดกรองผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในเบื้องต้น การรักษาโรคซึมเศร้าโดยใช้ยา ความรู้ทางเภสัชวิทยาของยาต้านซึมเศร้า และบทบาทของเภสัชกรชุมชนในการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

สาเหตุการเกิดโรคซึมเศร้า (Etiology of depression)

สาเหตุการเกิดโรคซึมเศร้าเชื่อว่ามาจากหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactors) โดยเฉพาะเรื่องของพันธุกรรม (genetic factors) และสิ่งแวดล้อม (environmental factors) ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดโรคซึมเศร้า¹ (รูปที่ 1) ดังนี้



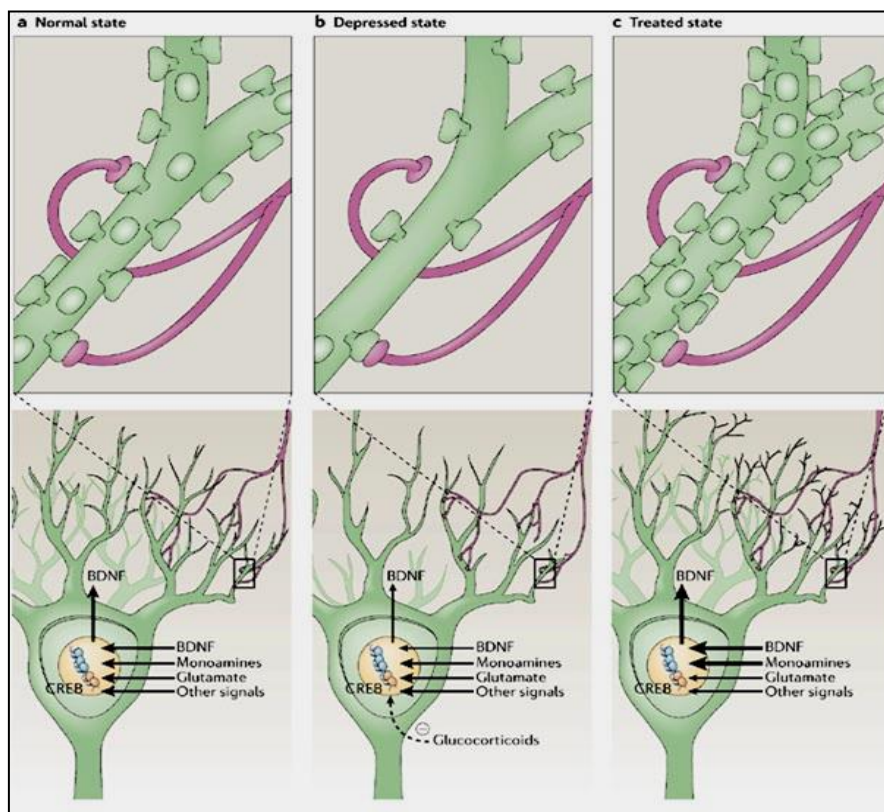
รูปที่ 1 สาเหตุการเกิดโรคซึมเศร้า¹ (BDNF = brain derived neurotrophic factor, 5-HTT= serotonin transporter)

- ปัจจัยด้านพันธุกรรม พบว่าผู้ที่มีญาติสายตรงเป็นโรคซึมเศร้าจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้ามากกว่าคนทั่วไปถึง 3 เท่า ปัจจุบันมีการศึกษาถึงความผิดปกติของยีนหลายชนิดที่ส่งผลเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคซึมเศร้า ตัวอย่างเช่น ความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการทำงานของ serotonin transporter (5-HTT) หรือเกิด brain derived neurotrophic factor (BDNF) polymorphism ผลเหล่านี้ล้วนทำให้สมองส่วนที่ควบคุมเรื่องอารมณ์ เช่น hippocampus หรือ prefrontal cortex มีการทำงานบกพร่องได้¹⁻²

- ปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อม โดยเฉพาะเรื่องของความเครียดซึ่งจะกระตุ้นการหลั่ง cortisol จากต่อมหมวกไต (adrenal cortex) และ cortisol เป็นฮอร์โมนที่มีผลทำให้การสร้างเซลล์ประสาท (neurogenesis) ที่ hippocampus ลดลง ซึ่งมีหลักฐานทางวิชาการแสดงถึงความเกี่ยวข้องระหว่างระดับของ cortisol กับการเกิดโรคซึมเศร้า¹⁻⁵ นอกจากนี้ยังมียาหลายชนิดที่ทำให้เกิดโรคซึมเศร้าได้⁶⁻⁷ เช่น 1) ยาลดความดันโลหิต เช่น methyl dopa, clonidine และ lipophilic beta-blockers เช่น propranolol 2) ยาด้านอักเสบกลุ่มสเตียรอยด์ ความเสี่ยงการเกิดโรคซึมเศร้าขึ้นกับขนาดยาที่ได้รับโดยเฉพาะขนาดยาที่เกิน 40 mg/day ของ prednisolone equivalent⁸⁻⁹ 3) ยารักษาสิว isotretinoin 4) ยาแก้ชักบางชนิด ได้แก่ phenobarbital, levetiracetam และ topiramate 5) ยาในระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ interferon- α (INF- α) 6) ยาด้านไวรัสเอดส์ โดยเฉพาะ efavirenz

พยาธิสรีรวิทยาของโรคซึมเศร้า (Pathophysiology of depression)

ปัจจุบันเชื่อว่าทฤษฎีที่ใช้อธิบายการเกิดโรคซึมเศร้าคือ neuroplasticity hypothesis (หรือ neurotrophic hypothesis)²⁻⁵ กล่าวคือเกิดความผิดปกติหรือสูญเสียความสามารถในการปรับตัวของเซลล์ประสาทเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น โดยเชื่อว่าความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่ควบคุมเรื่องของอารมณ์เริ่มเกิดขึ้นตั้งแต่ในระดับเซลล์ เนื่องจากพบการลดลงของโปรตีนสำคัญในนิวเคลียสของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะ BDNF จึงส่งผลเสียต่อระบบประสาทโดยเฉพาะสมองส่วนที่ควบคุมอารมณ์ คือ hippocampus และ prefrontal cortex ทำให้เซลล์ประสาทในสมองส่วนดังกล่าวสูญเสียการปรับตัวเมื่อเกิดพยาธิสภาพขึ้น การสร้างเซลล์ประสาทลดลง และสูญเสียการทำงานสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาท (neuronal connectivity) ดังรูปที่ 2 ความผิดปกติในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องจะส่งผลให้สมองส่วนดังกล่าวมีลักษณะฝ่อ หรือเหี่ยวลง (hippocampal atrophy) และทำให้สูญเสียการทำงานของสมองส่วนดังกล่าว และเกิดโรคซึมเศร้าในที่สุด ซึ่งจะสอดคล้องกับการให้ยาต้านซึมเศร้าที่จะออกฤทธิ์รักษาโรคซึมเศร้าได้ช้า (delay onset of action) เนื่องจากต้องรอให้เซลล์มีการปรับสภาพ และสร้างเซลล์ประสาทใหม่ขึ้นมา เพื่อให้สมองส่วนที่ฝ่อ หรือเหี่ยวลง กลับมามีปริมาณเซลล์ประสาทใกล้เคียง หรือเท่าเดิม จึงจะมีผลทำให้โรคซึมเศร้าเข้าสู่ภาวะสงบได้



รูปที่ 2 พยาธิสภาพในระดับเซลล์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า¹⁰

อาการแสดงและเกณฑ์การวินิจฉัยโรคซึมเศร้า (Clinical presentation and diagnosis criteria)

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามักมีอาการแสดงหลัก 3 ด้านร่วมกัน 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

เกณฑ์การวินิจฉัย major depressive disorder (MDD) ตาม Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition (DSM-5)¹¹ มีดังนี้

- A. มีอาการต่อไปนี้อย่างน้อย 5 ข้อ โดยอย่างน้อยต้องมีข้อ 1) หรือข้อ 2) หนึ่งข้อ โดยมีอาการนานอย่างน้อย 2 สัปดาห์
 - อารมณ์ซึมเศร้าโดยมีอาการเกือบทั้งวัน
 - ความสนใจในสิ่งต่าง ๆ ลดลงอย่างมาก
 - เบื่ออาหาร น้ำหนักลด หรือกินจุ น้ำหนักเพิ่มขึ้น มากกว่าร้อยละ 5 จากน้ำหนักเดิมใน 1 เดือน
 - นอนไม่หลับหรือนอนมากกว่าปกติ
 - การเคลื่อนไหวที่เพิ่มขึ้น ดูกระสับกระส่าย อยู่เฉยไม่ได้โดยเกิดจากความกดดันของจิตใจ (psychomotor agitation) หรือการเคลื่อนไหวตอบไตที่ช้าลงมาก ดูเฉยๆ (psychomotor retardation)
 - อ่อนเพลีย ไม่มีแรง
 - รู้สึกตนเองไร้ค่า หรือรู้สึกผิดอย่างไม่สมเหตุผล
 - สมาธิลดลง ลังเลใจ
 - คิดเรื่องการตาย หรือการฆ่าตัวตาย
- B. อาการเหล่านี้ทำให้ผู้ป่วยทุกข์ทรมาน หรือทำให้การประกอบอาชีพ การเข้าสังคม หรือหน้าที่ด้านอื่นที่สำคัญบกพร่องลงอย่างชัดเจน
- C. อาการที่เกิดขึ้นไม่ใช่ผลโดยตรงที่เกิดจากสารต่าง ๆ (รวมถึงยาที่นำไปใช้ในทางที่ผิด) หรือจากสภาวะโรคต่างๆ เช่น hypothyroidism
- D. อาการของโรคซึมเศร้าที่เกิดขึ้นไม่มีความเกี่ยวข้องกับโรคจิตเภท (schizophrenia) หรือโรคทางจิตอื่น เช่น schizoaffective disorder
- E. ต้องไม่เคยเกิด manic หรือ hypomanic episode มาก่อน

ทักษะการสื่อสารและหลักการคัดกรองโรคซึมเศร้าเบื้องต้น

การสื่อสารกับผู้ป่วยจิตเวชเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง มีจุดประสงค์เพื่อให้เข้าใจถึงสภาพจิตใจของผู้ป่วย ซึ่งเป็นพื้นฐานสำหรับการสร้างสัมพันธภาพ การให้ข้อมูล ให้คำปรึกษา และปรับประคับประคองจิตใจ โดยเริ่มต้นจากทักษะการฟังซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญมาก เพื่อเข้าใจถึงสภาพจิตใจของผู้ป่วยในขณะนั้นและเป็นการให้ผู้ป่วยได้ระบายความทุกข์ใจ โดยต้องฟังอย่างตั้งใจและควรแสดงการยอมรับผู้ป่วย (acceptance) โดยที่ไม่ตัดสินว่าสิ่งที่ผู้ป่วยพูดเป็นสิ่งที่ถูกหรือผิด ซึ่งการแสดงการยอมรับผู้ป่วยจะช่วยสร้างสัมพันธภาพที่ดีกับผู้ป่วยได้¹² ในขณะที่สื่อสารหรือสัมภาษณ์ผู้ป่วยจิตเวช เกสซ์กรชุมชนจะสามารถทำการคัดกรองผู้ป่วยในเบื้องต้นได้ เช่น เมื่อพบว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงหลักของโรคซึมเศร้า เกสซ์กรสามารถพิจารณาใช้แบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม (9Q) ซึ่งถือเป็นแบบประเมินมาตรฐานของกรมสุขภาพจิต กระทรวงสาธารณสุข¹³ (รูปที่ 3) เพื่อประเมินระดับความรุนแรงของอาการและพิจารณาส่งต่อไปรักษายังสถานพยาบาล

ในช่วง 2 สัปดาห์ที่ผ่านมารวมทั้งวันนี้ ท่านมีอาการเหล่านี้ บ่อยแค่ไหน	ไม่มีเลย	เป็นบางวัน 1-7 วัน	เป็นบ่อย > 7 วัน	เป็นทุกวัน
1. เบื่อ ไม่สนใจอยากทำอะไร	0	1	2	3
2. ไม่สบายใจ ซึมเศร้า ท้อแท้	0	1	2	3
3. หลับยากหรือหลับๆตื่นๆหรือหลับมากไป	0	1	2	3
4. เหนื่อยง่ายหรือไม่ค่อยมีแรง	0	1	2	3
5. เบื่ออาหารหรือกินมากเกินไป	0	1	2	3
6. รู้สึกไม่ดีกับตัวเอง คิดว่าตัวเองล้มเหลวหรือครอบครัวมืดหวัง	0	1	2	3
7. สมาธิไม่ดี เวลาทำอะไร เช่น ดูโทรทัศน์ ฟังวิทยุ หรือทำงานที่ต้องใช้ความตั้งใจ	0	1	2	3
8. พุดซ้ำ ทำอะไรซ้ำลงจนคนอื่นสังเกตเห็นได้ หรือกระสับกระส่ายไม่สามารถอยู่นิ่งได้เหมือนที่เคยเป็น	0	1	2	3
9. คิดทำร้ายตนเอง หรือคิดว่าถ้าตายไปคงจะดี	0	1	2	3
คะแนนรวมทั้งหมด				
คะแนนรวม	การแปลผล			
< 7	ไม่มีอาการของโรคซึมเศร้าหรือมีอาการของโรคซึมเศร้าระดับน้อยมาก			
7-12	มีอาการของโรคซึมเศร้า ระดับน้อย			
13-18	มีอาการของโรคซึมเศร้า ระดับปานกลาง			
≥ 19	มีอาการของโรคซึมเศร้า ระดับรุนแรง			

รูปที่ 3 แบบประเมินโรคซึมเศร้า 9 คำถาม¹³

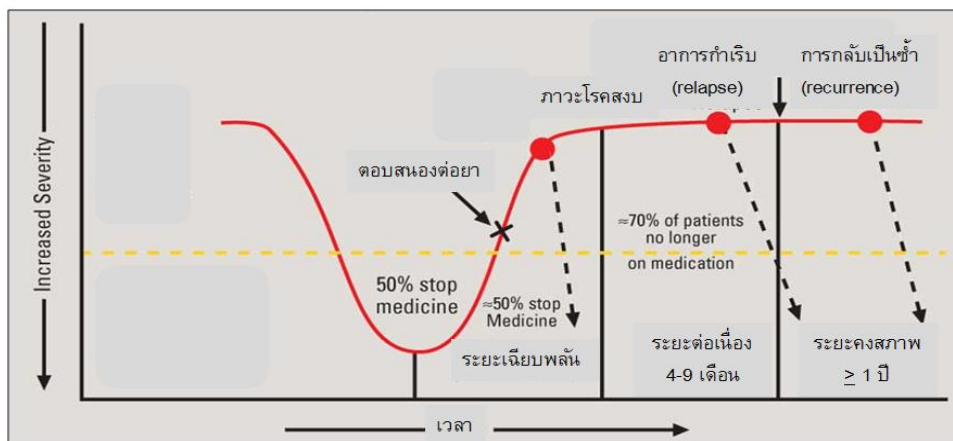
เป้าหมายการรักษาโรคซึมเศร้า (Goal of treatment)¹⁴⁻¹⁷

เป้าหมายสูงสุดของการรักษาโรคซึมเศร้าคือต้องการบรรเทาอาการผู้ป่วยให้กลับมาสู่ภาวะสงบของโรค (remission) กล่าวคือ ทำให้อาการต่างๆ กลับมาเป็นปกติก่อนเริ่มป่วย แต่หากไม่สามารถทำให้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของโรคได้ ผู้ป่วยควรจะต้องมีอาการของโรคซึมเศร้ามลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 และป้องกันการฆ่า

ตัวตายในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงได้ ซึ่งจะจัดว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา (response) เกิดขึ้น ทั้งนี้ ภายหลังจากที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยาหรือเข้าสู่ภาวะสงบของโรคแล้ว สิ่งสำคัญคือป้องกันการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse หรือ recurrent) และทำให้ผู้ป่วยสามารถกลับมาดำเนินชีวิตในด้านต่างๆ ได้เหมือนปกติ ทั้งด้านการทำงาน ด้านสังคม และด้านครอบครัว

แนวทางการรักษาโรคซึมเศร้าโดยการให้ยา (Pharmacotherapy of depression)

การรักษาโรคซึมเศร้าประกอบด้วยการรักษาโดยไม่ใช้ยา (nonpharmacotherapy) เช่น จิตบำบัด (psychotherapy) การช็อตด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) และการรักษาโดยใช้ยา (pharmacotherapy) ซึ่งถือเป็นการรักษาหลักในโรคซึมเศร้า ในที่นี้จะเน้นถึงการรักษาโดยใช้ยา ซึ่งแบ่งการรักษาเป็น 3 ระยะ¹⁴ (รูปที่ 4) คือ ระยะเฉียบพลัน (acute phase) ระยะต่อเนื่อง (continuation phase) และระยะคงสภาพ (maintenance phase) โดยมีรายละเอียดดังนี้



รูปที่ 4 แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าในแต่ละระยะ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14 และ 17)

1. การรักษาในระยะเฉียบพลัน (acute phase) มีเป้าหมายลดอาการของผู้ป่วยให้กลับมาสู่ภาวะสงบของโรค โดยทั่วไปใช้ระยะเวลาประมาณ 6-12 สัปดาห์ ซึ่งการใช้ยาต้านซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าระยะเฉียบพลันมีประเด็นที่ต้องพิจารณา ดังนี้

1.1 ระยะเวลาการออกฤทธิ์ ยาต้านซึมเศร้าออกฤทธิ์ค่อนข้างช้า โดยทั่วไปต้องใช้เวลา 1-2 สัปดาห์จึงเริ่มเห็นผลของยา (onset of action) อาการที่ตอบสนองต่อยาในช่วงแรกมักเป็นอาการด้านร่างกาย เช่น อาการนอนไม่หลับ อาการอ่อนเพลีย และต้องใช้เวลาประมาณ 4-6 สัปดาห์จึงจะเห็นผลเต็มที่ของยา (full effect) โดยเฉพาะเรื่องของอาการด้านอารมณ์ เช่น อารมณ์เศร้า

1.2 การเลือกชนิดของยาต้านซึมเศร้า การให้ยาต้านซึมเศร้าครั้งแรกในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าควรเริ่มด้วยยาชนิดเดียว (monotherapy) โดยเริ่มจากขนาดยาต่ำๆ แล้วค่อยเพิ่มขนาดยาให้ถึงขนาดยาที่ให้ผลการรักษา (therapeutic dose) ซึ่งจากหลักฐานทางวิชาการแสดงให้เห็นว่ายาต้านซึมเศร้าแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน การเลือกชนิดของยาจึงควรพิจารณาถึงปัจจัยอื่นร่วมด้วย เช่น อาการไม่พึงประสงค์

ของยา (adverse drug reactions) อันตรกิริยา (drug interaction) การตอบสนองต่อยาในอดีต ราคา ยา เป็น ต้น โดยหลักการเลือกชนิดของยาต้านซึมเศร้าที่สำคัญสามารถแบ่งได้เป็น 2 วิธี ได้แก่

1.2.1 การเลือกใช้ยาตามหลักฐานทางวิชาการ (evidence-based pharmacotherapy) จากหลักฐานทางวิชาการ ยาต้านซึมเศร้าแต่ละชนิดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน อย่างไรก็ตาม ยังอาจพบว่ามี ความแตกต่างของยาแต่ละชนิดอยู่บ้าง เช่น การศึกษาของ Cipriani A และคณะ¹⁸ เป็นการศึกษาแบบ meta-analysis รวบรวมการศึกษาแบบสุ่ม มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial) จำนวนทั้งหมด 522 การศึกษา มีผู้ป่วยทั้งหมด 116,477 คน โดยเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาต้านซึมเศร้า ทั้งหมด 21 ชนิด โดยรวบรวมทั้งการศึกษาที่เปรียบเทียบกับยาหลอก และเปรียบเทียบระหว่างยาต้านซึมเศร้า แต่ละชนิด (head to head) ในการรักษาในระยะเฉียบพลันในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ผล การศึกษาพบว่ายาต้านซึมเศร้าทุกชนิดมีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนในด้าน การหยุดยาจากทุกสาเหตุ ยาที่ดีกว่ายาหลอก คือ agomelatine และ fluoxetine เมื่อพิจารณาจากผลทั้ง ด้านประสิทธิภาพและการหยุดยาจากทุกสาเหตุจากการศึกษาทั้งหมด แนวโน้มยาที่ให้ผลลัพธ์ที่ดีที่สุด คือ agomelatine และ mirtazapine

1.2.2 การเลือกใช้ยาตามอาการแสดงของผู้ป่วย (symptom-based pharmacotherapy) เป็น การเลือกให้ยาให้เหมาะกับอาการแสดงของผู้ป่วยแต่ละราย โดยอาศัยความรู้พื้นฐานที่เกี่ยวกับบทบาทของสาร สื่อประสาทแต่ละชนิดต่ออาการของโรคซึมเศร้า เช่น ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการนอนไม่หลับ ควรพิจารณา เลือกใช้ยาต้านซึมเศร้าที่มีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน เช่น mirtazapine หรือ agomelatine ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ น้ำหนักมาก อาจพิจารณาให้ยาต้านซึมเศร้าที่ทำให้น้ำหนักลด เช่น fluoxetine หรือ bupropion เป็นต้น

2. การรักษาระยะต่อเนื่อง (continuation phase) เป็นการรักษาหลังจากผู้ป่วยตอบสนองต่อยาหรือ เข้าสู่ภาวะสงบของโรคแล้ว มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกำเริบของโรค (relapse) โดยใช้ยาต้านซึมเศร้าใน ชนิดและขนาดยาเดิมที่ใช้ในระยะเฉียบพลันต่อเนื่องไปอีกอย่างน้อย 4-9 เดือน ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าทุกรายต้อง ได้รับการรักษาทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่องโดยใช้ระยะเวลาการรักษารวมอย่างน้อย 6-9 เดือน

3. การรักษาระยะคงสภาพ (maintenance phase) มีจุดประสงค์เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำ (recurrent) ในผู้ป่วยหลังจากที่ได้รับการรักษาในระยะเฉียบพลันและระยะต่อเนื่อง โดยจะพิจารณาให้การรักษา ระยะนี้ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการกลับเป็นซ้ำ เช่น ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ผู้ป่วยที่มีประวัติกำเริบหลาย ครั้ง ผู้ป่วยสูงอายุ โดยให้การรักษาในระยะนี้อย่างน้อย 1 ปี และอาจพิจารณาให้ยาตลอดชีวิตในผู้ป่วยบางราย

เภสัชวิทยาของยาต้านซึมเศร้า (Pharmacology of antidepressants)¹⁴⁻¹⁷

ยาต้านซึมเศร้าแต่ละกลุ่มมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 1 ส่งผลให้ยาต้าน ซึมเศร้าแต่ละชนิดมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกัน ดังนี้

ตารางที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ของยาต้านซึมเศร้าแต่ละกลุ่ม (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 16,21 และ 22)

Action	TCAs	SSRIs	SNRIs	bupropion	mirtazapine	agomelatine	vortioxetine
5-HT reuptake inhibition	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		
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						
H ₁ receptor antagonist	X				X		
Muscarinic receptor antagonist	X						
Melatonin receptor agonist						X	

1. Tricyclic antidepressants (TCAs) ได้แก่ amitriptyline, nortriptyline, desipramine, imipramine, clomipramine และ doxepin ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT และ NE (5-HT/NE reuptake inhibitor) มีผลเพิ่มระดับ 5-HT และ NE ที่ synaptic cleft ไปออกฤทธิ์ที่ hippocampus และ prefrontal cortex อย่างไรก็ตาม นอกจากฤทธิ์ดังกล่าว TCAs ยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับต่าง ๆ เช่น M₁ H₁ และ α_1 receptor ส่งผลให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ค่อนข้างมาก และการใช้ TCAs เป็นยาต้านซึมเศร้าต้องใช้นาขนาดยาสูง ปัจจุบันจึงไม่เป็นที่นิยมในการรักษาโรคซึมเศร้า

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

3. Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) ได้แก่ venlafaxine, duloxetine, milnacipran และ desvenlafaxine ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์เป็นยาต้านซึมเศร้าด้วยกลไกเหมือน TCAs คือ ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT และ NE โดยไม่มีผลต่อตัวรับชนิดอื่น จึงมีอาการไม่พึงประสงค์ต่ำกว่า TCAs

4. Serotonin antagonist and reuptake inhibitors (SARIs) ได้แก่ trazodone ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT เพื่อให้มีปริมาณ 5-HT ที่สูงไปกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{1A} เพื่อออกฤทธิ์เป็นยาต้านซึมเศร้า และยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} มีผลลดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ 5-HT_{2A} เช่น ภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศ รวมถึงช่วยทำให้คุณภาพการนอนหลับดีขึ้นด้วย แต่ยานี้มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ α_1 จึงต้องระวังความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าด้วย

5. Norepinephrine and dopamine reuptake inhibitors (NDRIs) ได้แก่ bupropion ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ DA และ NE ดังนั้น ยาชนิดนี้จึงไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับ 5-HT อีกทั้งฤทธิ์ของยาในการเพิ่ม DA ที่ brain reward pathway จึงสามารถนำมาใช้เป็นยาช่วยเลิกบุหรี่ได้

6. Noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs) ได้แก่ mirtazapine และ mianserin ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ α_2 ที่ presynaptic noradrenergic/serotonergic neuron มีผลเพิ่มระดับ NE และ 5-HT ตามลำดับ และมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H_1 , $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ และ $5-HT_3$ ด้วย จึงช่วยลดอาการไม่พึงประสงค์จากการเพิ่มขึ้นของ 5-HT ได้หลายอย่าง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน แต่ฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ จะทำให้ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น จึงส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นได้

7. Agomelatine¹⁹⁻²¹ เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ ส่งผลเพิ่มระดับ NE และ DA ที่สมองบริเวณ prefrontal cortex ได้ อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นตัวรับ melatonin ได้ด้วยจึงช่วยบรรเทาอาการนอนไม่หลับในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้

8. Vortioxetine²² เป็นยาด้านซึมเศร้าชนิดใหม่ที่ออกฤทธิ์ได้หลากหลาย (multimodal acting) กล่าวคือ ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT, กระตุ้นตัวรับ $5-HT_{1A}$, กระตุ้นตัวรับ $5-HT_{1B}$ แบบ partial และยับยั้งตัวรับ $5-HT_{1D,3,7}$ ซึ่งฤทธิ์ในการกระตุ้นตัวรับ $5-HT_{1A}$ ที่ prefrontal cortex และฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ $5-HT_3$ มีส่วนสำคัญในการช่วยรักษาอาการพุทพธิปัญญาบกพร่อง

อาการไม่พึงประสงค์ (adverse drug reactions)

อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ของยาด้านซึมเศร้ามักมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของสารสื่อประสาทชนิดต่างๆ ในระบบประสาทส่วนกลางและระบบประสาทส่วนปลาย รวมถึงฤทธิ์ในการกระตุ้นหรือยับยั้งตัวรับแต่ละชนิด (ตารางที่ 2) ซึ่งมีข้อมูลสรุปอาการไม่พึงประสงค์สำหรับยาแต่ละกลุ่ม ดังนี้

1. TCAs มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ M_1 เกิด anticholinergic side effect เช่น ปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะคั่ง หัวใจเต้นเร็ว และฤทธิ์ anticholinergic ต่อระบบประสาทส่วนกลาง จะทำให้เกิดอาการ ง่วง มึน และส่งผลเสียต่อความจำ ดังนั้น จึงควรระวังการใช้ยาในผู้สูงอายุโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคสมองเสื่อม ส่วนการยับยั้งตัวรับ H_1 ทำให้เกิดอาการง่วงนอน และน้ำหนักเพิ่ม และการยับยั้งตัวรับ α_1 ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) และยากลุ่ม TCAs โดยเฉพาะ clomipramine ยังมีผลลด seizure threshold จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยโรคลมชัก อีกทั้งพบว่าการใช้ยาในขนาดสูงอาจเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ จึงควรหลีกเลี่ยงการใช้ TCAs ในผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือด¹⁴⁻¹⁷

2. SSRIs เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่เกิดจากฤทธิ์ของ 5-HT ต่อตัวรับชนิดต่างๆ ทั่วร่างกาย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ความผิดปกติทางเพศ (sexual dysfunction) เช่น อารมณ์ทางเพศลดลง หย่อนสมรรถภาพทางเพศ น้ำหนักลด กรณีใช้ในผู้ป่วยสูงอายุอาจต้องระวังภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia)²³

3. SNRIs เนื่องจากยามีผลเพิ่ม 5-HT เช่นเดียวกับ SSRIs จึงมีอาการไม่พึงประสงค์คล้ายคลึงกับที่พบจากการใช้ SSRIs เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ความผิดปกติทางเพศ อย่างไรก็ตาม SNRIs ยังมีผลเพิ่ม NE ด้วยจึงอาจเกิดภาวะหัวใจเต้นเร็วและความดันโลหิตสูงได้ โดยเฉพาะการใช้ venlafaxine ใน

ขนาดยาสูง (> 225 mg/day) จึงควรระวังการใช้ยาในผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงที่ไม่สามารถคุมความดันโลหิตได้²⁴

4. trazodone มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ H₁ ได้แรง จึงทำให้เกิดอาการง่วงนอน ซึ่งในทางปฏิบัตินิยมนำ trazodone ขนาดต่ำ (25-100 mg/day) มาใช้เป็นยาช่วยหลับ (sedative effect) ในผู้ป่วยที่มีปัญหาอนไม่หลับ โดยที่ยานี้ไม่มีผลรบกวน REM sleep อย่างไรก็ตาม ควรระวังการเกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าจากฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ α_1 ²⁵
5. mirtazapine เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ปากแห้ง น้ำหนักเพิ่ม และง่วงนอน โดยการใช้ยาในขนาดยาสูงขึ้นจะทำให้อาการง่วงนอนลดลงจากการเพิ่มฤทธิ์ของ NE²⁶
6. bupropion พบอาการไม่พึงประสงค์ คือ ปวดศีรษะ นอนไม่หลับ ปากแห้ง และยังอาจส่งผลเพิ่มความดันโลหิตได้จากการเพิ่ม NE และควรหลีกเลี่ยงการใช้ในผู้ป่วยโรคลมชักเนื่องจากมีผลลด seizure threshold²⁷
7. Agomelatine²⁰⁻²¹ เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย คือ ปวดศีรษะ เวียนศีรษะ ง่วงนอน
8. Vortioxetine²² เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัย ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง

เภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics)¹⁴⁻¹⁷

ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาด้านซึมเศร้า เช่น การจับโปรตีนในกระแสเลือด ค่าครึ่งชีวิต การเมแทบอลิซึมและกำจัดยา ดังแสดงตารางที่ 3 ซึ่งยาด้านซึมเศร้าส่วนใหญ่จะถูกเมแทบอลิซึมที่ตับโดยเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) โดยเฉพาะ CYP2D6 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีการแปรผันทางพันธุกรรมสูง (genetic polymorphism) ดังนั้น ผู้ป่วยแต่ละรายจึงอาจตอบสนองต่อยาได้ต่างกัน โดยยากลุ่ม SSRIs ส่วนใหญ่เมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ CYP ได้สารที่ไม่มีผลทางคลินิก (inactive metabolite) ยกเว้น fluoxetine ซึ่งเมแทบอลิซึมผ่านเอนไซม์ CYP2D6 ได้เป็นสารที่ยังออกฤทธิ์คือ norfluoxetine และมีค่าครึ่งชีวิตนานกว่า fluoxetine มาก คือ 1-2 สัปดาห์ ดังนั้นการใช้ยาด้านซึมเศร้าชนิดอื่นที่มีฤทธิ์เพิ่ม 5-HT ภายหลังจากหยุดใช้ยา fluoxetine จึงต้องเฝ้าระวังการเกิด serotonin syndrome ด้วยเสมอ หรือควรจะเริ่มยาด้านซึมเศร้าชนิดใหม่หลังจากหยุดใช้ fluoxetine ไปแล้วอย่างน้อย 4-7 วัน

ตารางที่ 2 อาการไม่พึงประสงค์ของยาต้านซึมเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 17)

	Anticholinergic side effect	sedation	Orthostatic hypotension	seizures	Conduction abnormalities
SSRIs					
Escitalopram	0	0	0	0	0
Fluoxetine	0	0	0	++	0
Fluvoxamine	0	0	0	++	0
Paroxetine	+	+	0	++	0
Sertraline	0	0	0	++	0
SNRIs					
Venlafaxine	+	+	0	++	+
Duloxetine	+	0	+	0	0
TCA's					
<i>Tertiary amines</i>					
Amitriptyline	++++	++++	+++	+++	+++
Clomipramine	++++	++++	++	++++	+++
Doxepin	+++	++++	++	+++	++
Imipramine	+++	+++	++++	+++	+++
<i>Secondary amines</i>					
Desipramine	++	++	++	++	++
Nortriptyline	++	++	+	++	++
Other antidepressants					
Bupropion	+	0	0	++++	+
Trazodone	0	++++	+++	++	+
Mirtazapine	+	++	++	0	+

++++ สูง, +++ ปานกลาง, ++ ต่ำ, + ต่ำมาก, 0 ไม่มีฤทธิ์

ตารางที่ 3 ข้อมูลด้านเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านซึมเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 14-17, 21 และ 22)

	Bioavailability (%)	Plasma protein binding	metabolism	Elimination t1/2 (hr)	Clinically important metabolite
SSRIs					
Escitalopram	80	56	2C19, 3A4	27-32	none
Fluoxetine	95	94	2D6, 2C9	4-6 day*	norfluoxetine
Fluvoxamine	53	77	2D6, 1A2	15-26	none
Paroxetine	<i>d</i>	95	2D6	24-31	none
Sertraline	36	99	2D6, 3A4, 2C9/19	27	none
SNRIs					
Venlafaxine	45	27-30	2D6, 3A4	5	o-desmethylvenlafaxine
Duloxetine	50	90	2D6, 1A2	12	none
TCA's					
<i>Tertiary amines</i>					
Amitriptyline	30-60	90-97	2D6,1A2,2C19,3A4	9-46	Nortriptyline
Clomipramine	36-62	97	2D6,1A2,2C19,3A4	20-24	Desmethylclomipramine
Doxepin	13-45	68-82	2D6,1A2,2C19,3A4	8-36	Desmethyldoxepin
Imipramine	22-77	63-96	2D6,1A2,2C19,3A4	6-34	Desipramine
<i>Secondary amines</i>					
Desipramine	33-51	73-92	2D6	11-46	2-hydroxydesipramine
Nortriptyline	46-70	87-95	2D6	16-88	10-hydroxynortriptyline
Other antidepressants					
Bupropion	<i>d</i>	82-88	2B6	10-21	Hydroxybupropion Threohydrobupropion Erythrohydrobupropion
Trazodone	<i>d</i>	92	2D6	6-11	Meta-chlorophenylpiperazine
Mirtazapine	50	85	2D6, 3A4	20-40	none
Agomelatine	5-10	85-95	1A2	2.3	none
Vortioxetine	75	98	2D6, 3A4	66	none

d = no data available, * มีค่าครึ่งชีวิตของ active metabolite (norfluoxetine) นาน 1-2 สัปดาห์

อันตรกิริยาของยาต้านซึมเศร้า¹⁴⁻¹⁷

- อันตรกิริยาทางเภสัชจลนศาสตร์ของยาต้านซึมเศร้าเกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึมของยาเป็นหลัก เนื่องจากยาต้านซึมเศร้าหลายชนิด โดยเฉพาะกลุ่ม SSRIs มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP หลายชนิดจึงมีผลทำให้ระดับยาในกระแสเลือดของยาชนิดอื่นเปลี่ยนแปลงได้²⁴ (ตารางที่ 4) ตัวอย่างเช่น fluoxetine มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP 2D6 ที่แรง จึงเป็นข้อห้ามใช้ร่วมกับยาบางชนิดที่เมแทบอลิซึมผ่าน CYP 2D6 เป็นหลัก เช่น thioridazine เนื่องจากมีผลเพิ่มระดับยา thioridazine และเสี่ยงต่อภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะรุนแรง หรือการใช้ fluoxetine ร่วมกับ lipophilic beta blockers เช่น propranolol และ metoprolol ซึ่งไม่ถือเป็นข้อห้ามใช้แต่ต้องเฝ้าระวังการเกิดภาวะหัวใจเต้นช้า นอกจากนี้ fluoxetine ยังสามารถยับยั้ง CYP2C9 มีผลเพิ่ม

ระดับยาบางชนิดที่เมแทบอลิซึมผ่าน CYP2C9 เช่น warfarin ทำให้เสี่ยงต่อภาวะเลือดออกและต้องคอยติดตามอย่างใกล้ชิด ทั้งนี้ ยาในกลุ่ม SSRIs ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP ก่อนข้างต่ำและเกิดอันตรกิริยาต่ำ คือ sertraline และ escitalopram

ตารางที่ 4 ฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 ของ ยาด้านซึมเศร้า (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 28)

	1A2	2C9/10	2C19	2D6	3A3/4
SSRIs					
Citalopram	0	0	0	++	0
Escitalopram	0	0	0	++	0
Fluoxetine	0	++	++	+++	+
Fluvoxamine	+++	+++	+++	0	+++
Sertraline	0	0	0	+	0
paroxetine	0	0	0	+++	0
SNRIs					
Duloxetine	0	0	0	++	0
Venlafaxine	0	0	0	0	0
Other antidepressants					
bupropion	?	?	?	+++	?
nefazodone	0	0	0	0	+++

+++ ฤทธิ์มาก (>150%), ++ ฤทธิ์ปานกลาง (50-150%), + ฤทธิ์ต่ำ (20-50%), 0 ฤทธิ์น้อยมากหรือไม่มีฤทธิ์(<20%), ? ไม่มีข้อมูล

- อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ของยาด้านซึมเศร้า มักเกิดจากฤทธิ์ของยาผ่านทางตัวรับชนิดต่างๆ โดยเฉพาะยากลุ่ม TCAs ซึ่งออกฤทธิ์ผ่านตัวรับหลายชนิด จึงต้องระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า ฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน ฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก รวมถึงยาที่ลด seizure threshold ส่วน trazodone ควรระวังการใช้ร่วมกับยาชนิดอื่นที่เกิดความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่า อันตรกิริยาทางเภสัชพลศาสตร์ที่สำคัญอีกชนิดคือ serotonin syndrome²⁹ ซึ่งเกิดจากการใช้ยาที่มีฤทธิ์เพิ่มระดับ 5-HT ร่วมกัน กรณีเกิดอาการรุนแรงอาจถึงขั้นเสียชีวิตได้ อาการแสดงของ serotonin syndrome ประกอบด้วย 3 ส่วนหลัก (clinical triad) คือ การเปลี่ยนแปลงทางสภาวะจิต (alteration of mental status) เช่น สับสน วุ่นวาย การเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic hyperactivity) เช่น อุณหภูมิร่างกายสูง หัวใจเต้นเร็ว หายใจเร็ว ความดันโลหิตสูง เหงื่อออก และการเปลี่ยนแปลงทางระบบประสาทกล้ามเนื้อ (neuromuscular hyperactivity) เช่น มือสั่น แข็งเกร็ง กระตุก หากพบภาวะ serotonin syndrome แนวทางแก้ไขคือ หยุดยาที่คาดว่าสาเหตุ ร่วมกับการรักษาแบบประคับประคองตามอาการเช่น ให้ยาลดไข้ และพิจารณาให้ยาด้านฤทธิ์ 5-HT กลุ่ม 5-HT_{2A} receptor antagonists เช่น cyproheptadine

บทบาทของเภสัชกรชุมชนในการบริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า

เภสัชกรชุมชนมีบทบาทสำคัญในการให้บริหารทางเภสัชกรรมแก่ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า เนื่องจากมีโอกาสพบผู้ป่วยโรคซึมเศร้าได้ตั้งแต่เริ่มมีอาการตลอดจนถึงช่วงที่ใช้ยาด้านซึมเศร้าในการรักษาระยะยาว และการใช้

ยาต้านซึมเศร้ามีข้อควรคำนึงหลายประการและพบปัญหาจากการใช้ยาได้บ่อยครั้ง โดยเฉพาะเรื่องความร่วมมือในการใช้ยา (nonadherence) เกสซ์กรชุมชนจึงควรทำการประเมินผู้ป่วยในทุกๆ ด้าน โดยสรุปเป็นหัวข้อต่างๆ ดังนี้

1. ทักษะคิดต่อโรคซึมเศร้า ปัจจุบันยังพบปัญหาเรื่องทัศนคติของผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วย (caregiver) ต่อโรคซึมเศร้าที่ผิด เช่น คิดว่าโรคซึมเศร้าเป็นโรคที่เกิดจากความอ่อนแอ ผู้ป่วยจึงไม่ยอมยอมรับว่าตนเองเป็นโรคเนื่องจากจะทำให้ตนเองกลายเป็นคนอ่อนแอ ปัญหาที่ตามมา คือ ผู้ป่วยจะไม่ยอมเข้ารับการรักษา หน้าที่ของเกสซ์กรชุมชน คือ ให้คำปรึกษาและปรับทัศนคติให้ถูกต้องเกี่ยวกับโรคซึมเศร้า เพื่อให้ผู้ป่วยยอมเข้าสู่การรักษา

2. การคัดกรองโรคซึมเศร้าเบื้องต้น ปัจจุบันเกสซ์กรชุมชนมีโอกาสพบกับผู้ป่วยที่มาขอปรึกษาเนื่องจากมีอาการซึมเศร้ามากขึ้นเรื่อยๆ เกสซ์กรชุมชนจึงต้องมีความรู้ในเรื่องของอาการหลักของผู้ป่วยโรคซึมเศร้า และแนวทางการใช้แบบประเมิน 9Q ดังได้กล่าวข้างต้น เพื่อประเมินถึงความรุนแรงและความจำเป็นในการส่งตัวผู้ป่วยไปรักษาที่สถานพยาบาล

3. ความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วย (adherence) เป็นข้อมูลสำคัญที่ต้องประเมินผู้ป่วยทุกครั้ง เนื่องจากมีความสำคัญต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้ยาของผู้ป่วยอย่างมาก และเป็นปัญหาที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคซึมเศร้า เนื่องจากผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีปัจจัยหลายอย่างที่อาจเหนี่ยวนำให้เกิดความไม่ร่วมมือจากการใช้ยาได้ง่าย เช่น สภาวะจิตใจของผู้ป่วย การออกฤทธิ์ช้าของยาต้านซึมเศร้า อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดจากยา ช่วงที่พบปัญหาความไม่ร่วมมือในการใช้ยาได้บ่อย คือ ช่วงแรกหลังรับประทานยาต้านซึมเศร้าซึ่งยายังไม่ออกฤทธิ์แต่เกิดอาการไม่พึงประสงค์บางประการทำให้ผู้ป่วยไม่สบายใจและหยุดยาในที่สุด อีกช่วงที่พบปัญหาได้บ่อย คือ หลังจากที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษา หากไม่ได้รับคำแนะนำที่ถูกต้อง ผู้ป่วยหลายรายอาจคิดว่าตนเองหายจากโรคจึงได้หยุดยาเองซึ่งทำให้เสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำของโรค การประเมินความร่วมมือในการใช้ยานอกจากการสอบถามจากผู้ป่วยแล้วควรสอบถามถึงญาติหรือผู้ที่อาศัยร่วมกับผู้ป่วย และเช็คจำนวนเม็ดยาจากยาเดิมผู้ป่วย เพื่อให้การประเมินมีความถูกต้องและน่าเชื่อถือได้มากที่สุด

4. ประสิทธิภาพจากยา มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินว่าขณะนี้ผู้ป่วยเข้าสู่ภาวะสงบของโรคหรือไม่ มีการตอบสนองต่อยาดี (response) หรือตอบสนองเพียงบางส่วน (partial response) หรือไม่ตอบสนองต่อยา (nonresponse) เนื่องจากการที่ผู้ป่วยยังไม่สามารถเข้าสู่ภาวะสงบของโรคหรือยังมีบางอาการของโรคซึมเศร้าหลงเหลืออยู่ (residual symptoms) เช่น นอนไม่หลับ จัดว่าเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเกิดการกำเริบของโรคซึมเศร้าได้ ทั้งนี้ต้องพิจารณาถึงยาต้านซึมเศร้าที่ผู้ป่วยได้รับว่ามีความเหมาะสมหรือไม่ ทั้งชนิด ขนาดยาที่ได้รับ และระยะเวลาการใช้ยา (โดยพิจารณาว่าถึงระยะเวลาที่ยาออกฤทธิ์เต็มที่หรือไม่ โดยทั่วไปคือ 4-6 สัปดาห์หลังได้รับยาในขนาดยาที่ให้ผลในการรักษา)

5. อาการไม่พึงประสงค์จากยา ต้องทำการประเมินทุกครั้งที่พบผู้ป่วย เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นอาจรุนแรงถึงขั้นเสียชีวิตได้ เช่น ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจาก TCAs หรือเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ยอมร่วมมือในการรักษา เช่น ปวดศีรษะ น้ำหนักเพิ่ม สมรรถภาพทางเพศลดลง รวมถึงอาการไม่พึง

ประสงค์บางชนิดเป็นผลให้ผู้ป่วยไม่สามารถเข้าสู่ภาวะสงบของโรค ทำให้เกิดการกลับเป็นซ้ำของโรคในที่สุด เช่น อาการนอนไม่หลับ

6. อันตรกิริยา เป็นปัญหาที่พบได้บ่อย และมีความสำคัญมาก เกสซักรต้องทำการประเมินอย่างละเอียด ทั้งอันตรกิริยาระหว่างต้านซึมเศร้ากับยาชนิดอื่น (drug-drug interaction) อันตรกิริยาระหว่างยากับอาหาร (drug-food interaction) อันตรกิริยาระหว่างยากับตัวโรค (drug-disease interaction) และสามารถวิเคราะห์ถึงอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นว่ามีผลกระทบทางคลินิกหรือไม่ เนื่องจากบางครั้งแม้จะเกิดอันตรกิริยาแต่อาจไม่มีผลกระทบในทางคลินิกและยังสามารถให้ร่วมกันได้ ในทางตรงข้ามหากอันตรกิริยาที่เกิดขึ้นมีความสำคัญทางคลินิก ควรแก้ไขปัญหาที่เกิดขึ้นทันที และควรสอบถามถึงยาทั้งหมดที่ผู้ป่วยได้รับ เพราะหลายครั้งพบว่าผู้ป่วยได้รับยามาจากสถานพยาบาลหลายแห่ง หรือซื้อจากร้านยาต่างๆ เช่น ได้รับยาลดความดันโลหิต metoprolol ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์ของ NE อาจส่งผลกระทบต่อประสิทธิภาพของยาต้านซึมเศร้าบางชนิดที่ออกฤทธิ์ผ่าน NE ได้ (pharmacodynamic drug-drug interaction) รวมถึงตัวยาเองอาจมีผลเหนี่ยวนำให้โรคซึมเศร้าแย่ลงได้ (drug-disease interaction) หรือซื้อยาแก้ปวด tramadol จากร้านยา รับประทานร่วมกับ fluoxetine อาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome ได้

ตัวอย่างกรณีศึกษา

ผู้ป่วยหญิง อายุ 33 ปี มาขอซื้อยานอนหลับ เนื่องจากนอนหลับยาก ใช้เวลา 2-3 ชั่วโมงจึงจะหลับ และมีตื่นกลางดึกบ่อยครั้ง มีอาการนาน 1-2 สัปดาห์ ผู้ป่วยไม่มีโรคประจำตัวและขณะนี้ไม่ได้ใช้ยาใดๆ จากการซักประวัติเพิ่มเติม พบว่า อาการนอนไม่หลับสัมพันธ์กับภาวะเครียด เนื่องจากผู้ป่วยมีปัญหาทะเลาะกับสามี ผู้ป่วยมีความกังวลกับอาการนอนไม่หลับ เนื่องจากทำให้รู้สึกเหนื่อย ไม่สดชื่น เบื่อหน่าย ท้อแท้ มีร้องไห้ช่วงดึกเกือบทุกคืน ไม่มีสมาธิในการทำงาน เกสซักรจึงให้ผู้ป่วยทำแบบประเมิน 9Q ได้ 12 คะแนน

แนวทางการแก้ไขปัญหาก็ให้ผู้ป่วย ควรเริ่มจากการรับฟังเพื่อวิเคราะห์ปัญหาและสาเหตุของปัญหา ผู้ป่วยรายนี้มาด้วยอาการนอนไม่หลับ อย่างไรก็ตาม เมื่อซักประวัติจะเห็นว่าผู้ป่วยมีอาการแสดงที่เข้าได้กับโรคซึมเศร้า คือ อาการด้านอารมณ์ ด้านร่างกาย และด้านพุทธิปัญญา เมื่อประเมินด้วย 9Q มีคะแนนเท่ากับ 12 คะแนน มีความรุนแรงอยู่ในระดับน้อย ส่วนสาเหตุอาจเกิดจากปัญหาทะเลาะกับสามี ซึ่งควรวิเคราะห์และซักถามผู้ป่วยว่าสาเหตุที่เกิดขึ้นคาดว่าจะแก้ปัญหได้ในทันทีหรือไม่ เนื่องจากผู้ป่วยที่มีอารมณ์ซึมเศร้า หากแก้ไขสาเหตุได้อาจทำให้กลับมาเป็นปกติโดยไม่ต้องใช้ยารักษาหรือให้เพียงยาบรรเทาอาการนอนไม่หลับชั่วคราวแก่ผู้ป่วย ในทางตรงข้าม หากไม่สามารถแก้ไขสาเหตุในขณะนี้ได้และไม่ได้รับการรักษาอาจทำให้อาการแย่ลง จึงควรแนะนำให้ผู้ป่วยปรึกษาจิตแพทย์เพื่อทำการประเมินและรักษาอย่างเหมาะสม กรณีที่ผู้ป่วยยังไม่สะดวกหรือไม่สามารถไปตรวจกับจิตแพทย์ได้ทันที อาจพิจารณาให้ยาบรรเทาอาการนอนไม่หลับชั่วคราวสำหรับผู้ป่วยก่อนที่จะไปพบจิตแพทย์ได้ เช่น trazodone 25-100 mg รับประทาน ก่อนนอนครึ่งชั่วโมง

บทสรุป

โรคซึมเศร้าเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขและมีแนวโน้มการเกิดโรคสูงขึ้นเรื่อยๆ ปัจจุบันยังพบปัญหาในการรักษาโรคซึมเศร้าได้สูง โดยเฉพาะเรื่องของการใช้ยาต้านซึมเศร้า ในฐานะเภสัชกรชุมชนซึ่งสามารถเป็นด่านแรกในการคัดกรองผู้ป่วยโรคซึมเศร้าและให้การดูแลอย่างต่อเนื่องในระยะยาว ควรมีความรู้ความเข้าใจในเรื่องของโรคซึมเศร้าและแนวทางการใช้ยาต้านซึมเศร้าอย่างเหมาะสม ตลอดจนทักษะในการสื่อสารและให้คำแนะนำการใช้ยา เพื่อสามารถประเมินปัญหาจากการใช้ยาและแก้ปัญหาที่เกิดขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยได้รับประสิทธิภาพและความปลอดภัยจากยาต้านซึมเศร้าอย่างเต็มที่ และเข้าสู่ภาวะสงบของโรคได้ต่อไป

คำสำคัญ: โรคซึมเศร้า, ยาต้านซึมเศร้า, การบริหารทางเภสัชกรรม, เภสัชกรชุมชน

เอกสารอ้างอิง

1. Wong ML, Licinio J. Research and treatment approaches to depression. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 343-51.
2. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression. *CNS Drugs* 2011; 25(11): 913-31.
3. Belmaker RH, Agam G. Mechanism of disease: Major depressive disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 55-68.
4. Sahay A, Hen R. Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nat Neurosci* 2007; 10: 1110-5.
5. Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-44.
6. Patten SB, Love EJ. Drug-induced depression, incidence, avoidance and management. *Drug Saf* 1994; 10 (3): 203-19.
7. Kotlyar M, Dysken M, Adson DE. Update on drug-induced depression in the elderly. *Am J Geriatr Pharmacother* 2005; 3: 288-300.
8. Dubovsky AN, Arvikar S, Stern TA, et al. The neuropsychiatric complications of glucocorticoid use: steroid psychosis revisited. *Psychosomatics* 2012; 53: 103-15
9. Patten SB, Neutel CI. Corticosteroid-induced adverse psychiatric effects: incidence, diagnosis, and management. *Drug Saf* 2000; 22(2): 111-122.
10. Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 137-51
11. American Psychiatric Association. Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5TM. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
12. ชัชวาล ศิลปะกิจ. ทักษะการสื่อสารในเวชปฏิบัติ. ใน: มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, บรรณาธิการ. จิตเวชศาสตร์ รามาธิบดี. พิมพ์ครั้งที่ 4. กรุงเทพฯ: ภาควิชาจิตเวชศาสตร์, 2558. หน้า 401-417.
13. <http://www.prdmh.com/แบบประเมินโรคซึมเศร้า-9-คำถาม-9Q.html>
14. American Psychiatric association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1-118.
15. Mann JJ. Drug therapy: The medical management of depression. *N Engl J Med* 2005; 353: 1819-34.

16. Jackson CW, Cates ME. Major depressive disorder. In Chisholm-Burns MA, Wells BG, Schwinghammer TL, et al. *Pharmacotherapy: principles and practice* 3rd ed. New York: McGrawHill; 2013: 677-93.
17. Teter CJ, Kando JC, Wells BG, Hayes PE. Major depressive disorder. In Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*. 9th ed. New York: McGrawHill; 2014: 1047-66.
18. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66.
19. San L, Arranz B. Agomelatine: A novel mechanism antidepressant action involving the melatonergic and serotonergic system. *Eur Psychiatry* 2008; 23: 396-402.
20. Racagni G, Riva MA, Popoli M. The interaction between the internal clock and antidepressant efficacy. *Int clin psychopharmacol* 2007; 22 (suppl 2): S9-S14.
21. Dolder CR, Nelson M, Snider M. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1822-31.
22. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2014; 28: 855-74.
23. Draper B, Berman K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: Issues relevant to the elderly. *Drugs Aging* 2008; 25(6): 501-19.
24. Shelton RC. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: Similarities and differences. *Primary Psychiatry* 2009; 16 (suppl 4): 25-35.
25. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14: 536-46.
26. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: A review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009; 23 (5): 427-52.
27. Dhillon H, Yang LP.H, Curran M. Bupropion: A review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs* 2008; 68 (5): 653-89.
28. Preskorn SH, Borges-Gonzales S, Flockhart D. Clinically relevant pharmacology of neuropsychiatric drugs approved over the last three years: part II. *J Psychiatr Pract* 2006; 12(5): 312-6.
29. Boyer EW, Shannon M. Current concepts: The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1112-20.