

Articles from Ramamental

Antidepressant Augmentation

2011-12-08 06:12:57 admin

แพทย์หญิงสุทธิพร เจนณวาสิน

โดยทั่วไปผู้ป่วยโรคซึมเศร้าควรมีอาการลดลงอย่างน้อย 40-50% ในช่วง 6 สัปดาห์แรกของการได้ยา จึงจะถือว่าการรักษานั้นประสบความสำเร็จ¹ ซึ่งอาการที่น้อยลงอาจดูจากเครื่องมือต่างๆที่ใช้วัด เช่น Beck Depression Inventory , Hamilton Rating Scale for Depression หรือ the Inventory Depressive Symptomatology เป็นต้น แต่นี่ก็เป็นเพียงเป้าหมายขั้นต่ำเท่านั้น เป้าหมายที่แท้จริงคือต้องการให้ผู้ป่วยมี complete remission ซึ่งหมายถึงมี score ที่วัดได้จากเครื่องมือต่างๆไม่ต่างจากคนปกติ² การที่ผู้ป่วยไม่สามารถมี full remission จะเป็นการเพิ่มความเสี่ยงต่อการ relapse รวมทั้งสูญเสียความสามารถในด้านการงานและสังคม ฉะนั้นการทบทวนและปรับเปลี่ยนแผนการรักษาในผู้ป่วยที่ได้เพียง partial remission จึงเป็นสิ่งจำเป็น

สิ่งที่ควรคำนึงในผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา

เนื่องจากโรคซึมเศร้าเป็น heterogenous condition จึงไม่น่าแปลกที่การรักษาเพียงชนิดเดียวอาจไม่ได้ผล และมีผู้ป่วยบางกลุ่มที่มีแนวโน้มจะตอบสนองต่อการรักษาบางชนิด ในกลุ่มผู้ที่มักไม่ตอบสนองต่อ tricyclic antidepressant ก็ยังแยกเป็นกลุ่มย่อยได้อีก เช่น psychotic depression ซึ่งต้องใช้ antipsychotic ร่วมด้วยหรือต้องใช้ ECT พวก bipolar depression ก็ต้องใช้ mood stabilizer ร่วมกับยากกลุ่ม MAOI หรือ bupropion และพวกที่เป็น atypical depression ก็มักตอบสนองต่อยากลุ่ม SSRI, bupropion หรือ MAOI³

ปัจจัยที่อาจทำให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่ดีขึ้น เช่น การมีความผิดปกติอื่นใน Axis I ร่วมด้วย การมีความผิดปกติในบุคลิกภาพที่รุนแรง การมีโรคเรื้อรังทางกายที่รุนแรง และการใช้สารเสพติด

ถ้าไม่มีปัญหาในเรื่องการวินิจฉัย การเลือกใช้ในขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม รวมทั้งได้รักษาปัจจัยร่วมอื่นๆไปแล้ว ปัญหาที่สำคัญอีกอันที่ต้องพิจารณาคือ compliance โดยต้องพิจารณาว่าผู้ป่วยไม่กินยาเพราะซึมเศร้ามากจนบกพร่องในการทำกิจวัตรต่างๆ หรือผู้ป่วยตั้งใจที่จะไม่ยอมกินยา ซึ่งถ้าเป็นกรณีแรกก็อาจช่วยโดยให้จัดยาไว้ในที่ที่เห็นง่าย หรือใช้โน้ตช่วยเตือนความจำแต่ถ้าเป็นกรณีหลัง การได้พูดคุยถึงปัญหา ให้ความรู้ หรือทำจิตบำบัดร่วมด้วยมักช่วยให้ดีขึ้นได้ นอกจากนี้ยังต้องพิจารณาถึงสภาพแวดล้อมและเศรษฐฐานะของผู้ป่วยร่วมด้วย⁴

การพิจารณาใช้ยามากกว่าหนึ่งตัว

ในที่นี้จะใช้คำว่า augmentation เมื่อหมายถึงการเพิ่มสารอีกตัวเพื่อทำให้ประสิทธิภาพของยาเดิมดีขึ้น โดยอาจเป็นการเสริมกันในแง่ pharmacodynamic หรือ pharmacokinetic ก็ได้ ซึ่งปัจจุบันมีสารที่มีการศึกษาและใช้กันอยู่แล้วได้แก่ thyroid hormone , lithium , stimulant, buspirone และ pindolol ดังตารางที่ 1³ ส่วนสารที่ยังใช้กันไม่แพร่หลายนักหรือยังอยู่ระหว่างการทดลองก็เช่น gonadal hormones, anticonvulsants, monoaminergic agonists และพวก glucocorticoids เช่น dexamethasone หรือ steroid synthesis inhibitor เช่น ketoconazole ซึ่ง² ตัวหลังนี้คิดว่าอาจใช้ได้ในผู้ป่วยที่มี hypercortisolism รายละเอียดอยู่

ในตารางที่ 2⁴

สิ่งที่จะใช้เสริมเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษานอกจากจะเป็นยาหรือสารต่างๆแล้วยังอาจมีสิ่งอื่นเช่น phototherapy , sleep deprivation หรือ psychotherapy

สำหรับการใช้ยาด้านเศร้า 2 ตัวร่วมกันซึ่งปัจจุบันเป็นที่นิยมไม่ว่าจะเป็นการใช้ SSRI ร่วมกับ TCA, bupropion, nefazodone หรือ mirtazapine ก็ยังไม่มีที่ยืนยันแน่ชัดว่าจะมีประสิทธิภาพดีกว่าการใช้ยาด้านเศร้าตัวเดียวที่เป็น broad spectrum เช่น clomipramine หรือ venlafaxine แต่พบว่าการใช้ TCA ร่วมกับ MAOI จะไม่ได้ผลดีกว่าการใช้ MAOI ตัวเดียว⁴

บางครั้งการใช้ยาร่วมกันก็เพื่อให้ผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาเร็วขึ้น เพื่อลดเวลาที่ต้องอยู่โรงพยาบาล และเวลาที่ผู้ป่วยต้องทนทุกข์ทรมานรวมทั้งต้องเสียหน้าที่การทำงาน³

ตารางที่ 1⁴ : Common and Better Studied Augmentation Strategies

Augmentation Decade Proposed

Strategy Introduced Mechanism(s) of Action

Stimulant 1960s Potentiation of noradrenergic neurotransmission

Increase of blood TCA levels(?)

Thyroid 1970s Potentiation of noradrenergic neurotransmission

Correction of subclinical hypothyroidism

Down-regulation of intracellular thyroid activity

Lithium 1980s Potentiation of serotonergic neurotransmission

Modulation of phosphatidyl-inositol pathway

Bupirone 1990s Partial 5-HT_{1A} receptor agonism (somatodendritic, heteroreceptor, and postsynaptic)

2-adrenergic antagonism [via metabolite, 1-(2-pyrimidinyl) piperazine]

Pindolol 1990s Selective 5-HT_{1A} antagonism (somatodendritic)

ตารางที่ 2⁴ : Potential, Experimental, or Targeted Augmentation Strategies

Strategy Comment/Limitation

Antidepressant combinations Popular but unproven

Estrogen Probable only useful for peri-or postmenopausal women

Testosterone Worrisome side effects for women

Dexamethasone Probably indicated only to suppress persistent hypercortisolism

Ketoconazole Same as above

Dopamine agonists Possibly effective for retarded depressions

เมื่อไรจึงควรเพิ่มยาตัวที่ 2 ?

Fava และคณะพบว่าหลังรักษาด้วย fluoxetine 20 mg/d. เป็นเวลา 8 สัปดาห์ การเพิ่มขนาดยาเป็น 40 หรือ 60 mg/d. จะได้ผลดีกว่าการเพิ่ม Lithium หรือ desipramine โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มี partial respond ก่อนสัปดาห์ที่ 85

ส่วน Nierenberg และคณะ พบว่าการไม่ตอบสนองเลยหลังจากได้ยา fluoxetine 4 สัปดาห์ เป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญว่าควรจะมีการเปลี่ยนการรักษา6

และ Quitkin กับคณะก็พบว่าผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเลยในเวลา 4 สัปดาห์ มักจะไม่ตอบสนองเมื่อให้ยานานขึ้น ซึ่งเขาศึกษาใน imipramine และ phenelzine เป็นหลัก7

ดังนั้นโดยทั่วไปการให้ยาในขนาดปกติ 4 สัปดาห์ ตามด้วยขนาดสูงสุดที่ให้ได้อีก 1-2 สัปดาห์ แล้วไม่ได้ผลก็น่าจะพิจารณาเปลี่ยนการรักษาได้4

เพิ่มยาตัวที่ 2 หรือจะเปลี่ยนไปใช้ยาอีกตัวหนึ่งดี ?

การเพิ่มยาตัวที่ 2 น่าจะมีข้อดี 2 ข้อคือ

1. เลี่ยงอาการที่จะกำเริบขึ้นในช่วงที่หยุดยาตัวแรก เพื่อไปใช้ยาตัวใหม่
2. การตอบสนองที่เร็วกว่าเพราะไม่ต้องเสียเวลาในการค่อยๆ หยุดยาตัวแรก แล้วค่อยๆปรับขนาดของ

ยาตัวที่ 2 หรือบางกรณีต้องมีช่วง wash out ก่อนให้ยาตัวที่ 2

แต่ก็มีข้อเสียคือ

1. ต้องเสียค่ายามากขึ้น
2. ความไม่มั่นใจในแง่ของประสิทธิภาพ เพราะยาด้านเศร้าที่ FDA ยอมรับทุกตัวมีหลักฐาน ยืนยันประสิทธิภาพแน่ชัดกว่าการให้ยา 2 ตัว และมีการศึกษาพบว่า การเปลี่ยนยาด้านเศร้าเป็น ตัวใหม่อีกตัวหนึ่ง จะให้ผลดีอย่างน้อยก็เท่ากับการเพิ่มยาตัวที่ 23 นอกจากนี้หลายการศึกษา พบว่าการเปลี่ยนยา SSRI ตัวหนึ่งเป็น SSRI ตัวอื่น มักได้รับการตอบสนองที่ดีพอสมควร8-10
3. เสี่ยงต่อผลข้างเคียงมากขึ้น และเสี่ยงต่อ drug interaction

ขณะนี้ยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดแต่แพทย์บางคนจะให้การเปลี่ยนยาเมื่อผู้ป่วยไม่ตอบสนองเลย (ค่า HAM-D ลดลงน้อยกว่า 20 %) และให้การเพิ่มยาตัวที่ 2 เมื่อผู้ป่วยมีการตอบสนองบ้าง

การเลือกยาที่จะให้เสริมยาด้านเศร้า

ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลว่าผู้ป่วยประเภทใดจะตอบสนองดีต่อยาเสริมตัวใด และยังไม่มีการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาที่ใช้เสริมแต่ละตัว การเลือกใช้จึงควรพิจารณาถึงข้อมูลที่ยืนยันประสิทธิภาพ ผลข้างเคียงและความสะดวกในการใช้ ตลอดจนค่าใช้จ่าย

1) lithium¹¹

มีการศึกษาและยืนยันในแง่ของประสิทธิภาพมากที่สุด ในจำนวนยาที่ใช้เสริมทั้งหมด อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ได้ TCA จึงอาจมีข้อสงสัยถึงประสิทธิภาพเมื่อใช้ร่วมกับ SSRI และถ้าพิจารณาในแง่สารสื่อประสาท ซึ่งเชื่อกันว่า lithium จะมีผลต่อ serotonin การใช้ร่วมกับ SSRI จึงไม่น่าจะได้ประโยชน์มากนัก และอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงจาก serotonin ที่เพิ่มขึ้นด้วย

นอกจากนี้ lithium ยังมีข้อเสียคืออาจเกิดผลข้างเคียงหรือเป็นพิษได้แม้ในขนาดที่ต่ำ และต้องตรวจเลือดบ่อยๆ เพื่อระดับยา ระดับไทรอยด์ฮอร์โมน และการทำงานของไต

2) ไทรอยด์ฮอร์โมน¹²

เป็นยาอีกตัวที่ใช้กันมานาน แม้การศึกษาแบบ double-blind, controlled ส่วนใหญ่จะพบว่าได้ผลดี และมีการศึกษาอันหนึ่งที่เปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ lithium พบว่าได้ผลพอกกัน แต่ก็มีการศึกษาบางอันที่พบว่าไม่ได้ผล นอกจากนี้ยังพบไม่น้อยที่การให้ไทรอยด์ฮอร์โมนได้ผล เพราะผู้ป่วยมี subclinical thyroidism ฉะนั้นจึงควรตรวจระดับของ TSH เสมอในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านเศร้า และควรนึกถึง thyroid dysfunction ในผู้ป่วยหญิงอายุน้อย ได้รับ lithium มา และผู้ที่มีอาการ อ่อนเพลีย น้ำหนักเพิ่ม ทนหนาวไม่ค่อยได้ ซึ่งถ้าจะให้เพื่อเป็น hormone replacement ก็ควรจะให้ T4 แทนที่จะเป็น T3

ข้อดีของไทรอยด์ฮอร์โมนคือมักตอบสนองเร็วภายในไม่กี่วัน โดยมากไม่เกิน 3 สัปดาห์ รวมทั้งเชื่อว่าขนาดที่ใช้กันคือ 25 microgram/day มักไม่ทำให้เกิดผลข้างเคียง แต่ข้อเสียคือต้องตรวจทางห้องปฏิบัติการเป็นระยะๆ

3) buspirone¹³

ออกฤทธิ์เป็น partial agonist ต่อทั้ง 5HT_{1A} ที่เป็น autoreceptor และ postsynaptic เชื่อว่าจะเพิ่ม dopamine, norepinephrine และ การกระตุ้นที่ postsynaptic 5HT_{1A} receptor จะให้ผลคล้าย serotonin มีหลักฐานบ่งชี้ว่ามีฤทธิ์ต้านเศร้า แม้จะยังไม่มีการศึกษาเทียบกับยาต้านเศร้ามามาตรฐาน แต่ก็มีรายงานไม่น้อยพบว่าเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านเศร้า จะทำให้ผู้ที่เคยไม่ตอบสนองกลับมามีการตอบสนองได้ โดยการศึกษาส่วนใหญ่ทำในผู้ที่ได้ SSRI

ยาดังนี้มีข้อดีในแง่ความปลอดภัยและสะดวกเพราะไม่ต้องมีการตรวจทางห้องปฏิบัติการ

จาก anecdotal report และ open studies พบว่า buspirone ได้ผลพอกกับ lithium และไทรอยด์ฮอร์โมน อย่างไรก็ตามยังต้องรอการศึกษาแบบ double-blind, controlled เพื่อยืนยัน

4) BDZ¹³

ส่วนใหญ่เป็นการใช้เพื่อช่วยลดอาการต่างๆ เช่น กังวล กระสับกระส่ายหรือนอนไม่หลับ ยังไม่มีรายงานว่าสามารถเปลี่ยนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองเพียงบางส่วนต่อยาต้านเศร้าให้ตอบสนองดีขึ้นได้

5) pindolol¹⁴

การศึกษาต่างๆส่วนใหญ่ทั้ง open และ double-blind บ่งชี้ว่าสามารถเพิ่มความเร็วในการตอบสนองต่อยาต้านเศร้า และยังเปลี่ยนผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองเป็นตอบสนองได้ โดยเชื่อว่า pindolol คอยควบคุมระดับของ serotonin ใน extracellular space, และการให้ pindolol เสริมเข้าไปจะยับยั้งการลดของ serotonergic neuronal activity จากการใช้ SSRI ในช่วงแรกโดย pindolol จะ block 5 HT autoreceptor

ยาตัวนี้มักไม่พบผลข้างเคียงมากนักในขนาดที่ใช้คือ 2.5 mg วันละ 3 ครั้ง แต่ก็มีความเสี่ยงถ้าใช้ในผู้ที่มีโรคหอบหืด และยังอาจทำให้เกิด bradycardia และ orthostatic hypotension ได้

โดยทั่วไปจะเห็นผลภายใน 2 สัปดาห์หลังให้ยา

6) การให้ยาต้านเศร้า 2 ตัวร่วมกัน

เป็นที่นิยมกันมาก โดยเฉพาะการให้ยาที่ออกฤทธิ์ต่อ serotonin ร่วมกับยาที่ออกฤทธิ์ต่อ noradrenaline และก็มีการศึกษาพอควรที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพของการใช้ SSRI ร่วมกับ TCA หรือ SSRI กับ bupropion¹⁵ แต่ข้อเสียที่สำคัญก็คือ SSRI สามารถเพิ่มระดับของ TCA ในเลือดได้ จึงอาจทำให้เกิด arrhythmia หรือ delirium ได้

7) dopaminergic agents และ stimulants¹⁶

มีการใช้กันน้อยเพราะกลัวเรื่องการติดยา ทั้งที่จริงๆแล้วพบการติดยาน้อยมาก อย่างไรก็ตามยังขาดข้อมูลเรื่องประสิทธิภาพและผลเสียที่อาจเกิดเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านเศร้า ในผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ความดันเปลี่ยนแปลง, activation หรือ psychosis ได้ โดยเฉพาะเมื่อให้ยาขนาดสูง

8) ยากันชัก¹⁷

แม้ว่า valproate และ carbamazepine จะมีรายงานว่ามียุทธธึเป็น mood stabilizer และ antidepressant แต่ก็มักไม่นิยมใช้เพื่อต้านเศร้า เนื่องจากผลข้างเคียงมากและขาดการศึกษาสนับสนุนเรื่องประสิทธิภาพ

เมื่อเรานี้มีรายงานถึงยากันชักตัวใหม่คือ lamotrigine และ gabapentin ว่ามียุทธธึ antimanic และ antidepressant แต่ก็ยังไม่มีการศึกษาในเรื่อง augmentation

ทั้งหมดนี้สรุปไว้ในตารางที่ 3¹⁷

ตารางที่ 3¹⁷ : Clinical Considerations for Selecting Antidepressant Augmentation Strategies*

Treatment Level of Supporting Safety Tolerability Cautions or Special

Evidence Monitoring

Lithium +++ ++ ++ Lithium levels, thyroid function. and

renal function monitoring

Thyroid +++ ++ ++ Thyroid function monitoring

Buspirone ++ +++ +++ No specific safety concerns or need for special laboratory monitoring

Pindolol ++ + ++ Blood pressure and heart rate monitoring. Caution in patients with asthma, severe allergies, and cardiac conduction problems

Dopamine agonists + + + Abuse, regulatory concerns. Activation, and stimulants nausea, blood pressure changes

Anticonvulsants + + ++ Pharmacokinetic interactions

Antidepressant + + + Safety varies according to combination. combinations Risk of drug interactions requires plasma monitoring

*Symbols: +++ = very positive, ++= positive, + = problematic.

ควรจะให้ยาเสริมไปนานเท่าใด ?

ขณะนี้ยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะบอกได้ เว้นแต่ lithium, ซึ่งโดยตัวมันก็มีฤทธิ์ต้านเศร้า และอาจป้องกันการเกิดซ้ำของโรคได้ จึงอาจให้นานกว่ายาที่ใช้เสริมตัวอื่น หรืออาจให้ไปตลอดก็ได้¹⁴

เอสโตรเจนกับบทบาทในการลดอาการซึมเศร้า

เป็นที่ทราบกันแล้วว่า เอสโตรเจนมีผลต่อ acetylcholine, serotonin และ catecholamine¹⁸⁻¹⁹ (ราย

ละเอียดในตารางที่ 4) จึงคิดว่าเอสโตรเจนน่าจะมีผลต่อ cognition และอารมณ์ด้วยแม้ว่าปัจจุบันจะยังมีการศึกษาไม่มากนัก

เอสโตรเจนเป็น transcription factor²⁰ ซึ่งสามารถเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนในส่วนต่างๆของร่างกายรวมทั้งสมอง จึงอาจเป็นไปได้ว่ามันจะช่วยเสริมฤทธิ์กันกับสารที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาทบางตัว, ทำให้เกิด biological response บางอย่างต่อยา หรือเป็น gene regulator ที่ทำให้ยามีฤทธิ์ในการรักษา และโดยที่เอสโตรเจนมีผลต่อส่วนต่างๆของร่างกายต่างกัน ผลของมันต่อสมองจึงอาจต่างไปจาก peripheral tissues ซึ่งทั้งหมดนี้คงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ขณะนี้ดูจะไม่มีข้อสงสัยแล้วว่าระดับของเอสโตรเจนมีผลต่ออารมณ์ จากรายงานมากมายว่าผู้หญิงมีการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ในช่วงต่างๆของชีวิตที่ระดับฮอร์โมนตัวนี้เปลี่ยนแปลง เช่น ช่วงมีประจำเดือน, หลังคลอดบุตร, กำลังได้รับยาคุมกำเนิดหรือช่วงใกล้หมดประจำเดือน เป็นต้น ซึ่งการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์ในช่วงต่างๆเหล่านี้มักจะไม่รุนแรงจนเข้าเกณฑ์วินิจฉัย

โรคซึมเศร้าของ DSM IV และมีหลายการศึกษา กล่าวว่า การให้เอสโตรเจนจะทำให้อาการดังกล่าวทุเลาได้ จึงควรให้ยาต้านเศร้าเฉพาะเมื่ออาการรุนแรงมากจนเป็น mood disorder^{18, 19}

การศึกษาหลายอันในระยะหลังนี้กล่าวว่าผู้หญิงจะมีโอกาสเกิด major depression ได้มากใน 3 ช่วง คือ วัยรุ่น หลังคลอด และช่วงใกล้หมดประจำเดือน (perimenopause) ไม่ใช่ช่วงที่หมดประจำเดือนแล้วอย่างที่มีมักจะเข้าใจกัน^{18, 19, 21} และผู้ที่เคยเป็น major depression แล้วในช่วง perimenopause ก็มีโอกาสมากที่จะพบซ้ำอีก ²² ซึ่งการให้เอสโตรเจนอย่างเดียวในรายที่อาการไม่มาก และไม่เคยมีประวัติเป็น major depression มาก่อน กับการให้เอสโตรเจนร่วมกับยาต้านเศร้าในรายที่อาการมากหรือเคยมีประวัติโรคซึมเศร้ามามาก่อน มักทำให้อาการดีขึ้น

เอสโตรเจนในแง่ของการให้ร่วมกับยาต้านเศร้า เพื่อให้ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาไม่ดีนั้น ตอบสนองดีขึ้นยังไม่มีการศึกษามากนัก มักศึกษากับยาต้านเศรากลุ่มเก่าๆ ใช้เอสโตรเจนในขนาดสูง และผลการศึกษาก็ยังไม่แน่ชัดพอที่จะยืนยันประสิทธิภาพในแง่นี้ นอกจากนี้ยังพบว่าอาจทำให้เกิด mania หรือ rapid cycling ในบางราย²³⁻²⁵

อย่างไรก็ตามมีการศึกษาของ NIMH workshop ที่ยังไม่ได้ดีพิมพ์พบว่าการให้เอสโตรเจนร่วมกับ fluoxetine ทำให้ผู้ป่วยตอบสนองดีขึ้นประมาณ 3 เท่า²⁶

ตารางที่ 4²⁶

Effect of Estrogen on Serotonin

Increases number of serotonin transporters

Decreases monoamine oxidase activity

Permissive for serotonin-2 receptor down-regulation by antidepressants

May normalize the blunted serotonin receptor responsiveness of postmenopausal women

Effect of Estrogen on Acetylcholine

Enhances acetylcholine synthesis

Alters choline acetyl transferase activity

Alters muscarinic receptors in hypothalamus and preoptic area

Changes electrical firing response to acetylcholine in hypothalamus

Effect of Estrogen on Catecholamines

Alters tyrosine hydroxylase activity

Alters norepinephrine turnover and plasma MHPG metabolite levels

Alters norepinephrine reuptake

Decreases monoamine oxidase activity

Alters catechol-o-methyl transferase activity

Changes 2 receptor binding sensitivity

Changes 2 receptor binding sensitivity

Alters sensitivity of D2 dopamine receptors

สรุป

แม้ข้อมูลที่มีอยู่จนถึงปัจจุบันนี้ จะยังไม่สามารถทำให้เรามีหลักเกณฑ์ที่เป็นมาตรฐานว่าควรจะทำอย่างไรในผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองหรือตอบสนองเพียงบางส่วนต่อยาต้านเศร้า และยังมีหลายคำถามที่จะต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาคำตอบ, เช่น จะเปลี่ยนยาหรือจะให้ยาตัวที่ 2 เสริมเข้าไป, ถ้าเปลี่ยนยาแล้วยังไม่ได้ผลจะเปลี่ยนอีกหรือใช้ยาเสริม, ถ้าใช้ยาเสริมจะเลือกตัวใด และให้นานเท่าใด เป็นต้น

อย่างไรก็ตามเราก็ได้ทราบว่าเรามีทางเลือกหลายทาง โดยในส่วนของยาที่จะใช้เสริม ตัวที่มีการ

ศึกษามากพอควรคือ lithium, thyroid, buspirone, stimulants และ pindolol ซึ่งการจะเลือกตัวใด คงต้องพิจารณา

จากข้อมูลต่างๆในเรื่องประสิทธิภาพ, ผลข้างเคียง, ความปลอดภัย, ความสะดวก ตลอดจนค่าใช้จ่าย

REFERENCES

1. Prien RG, Carpenter LL, Kupfer DJ. The definition and operational criteria for treatment outcome of major depressive disorder: a review of the current research literature. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:796-800
2. Frank E, Prien RF, Jarrett RB, et al. Conceptualization and rationale to consensus definitions of terms in major depressive disorder: response, remission, recovery, relapse, and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 45: 851-885
3. Thase Me, Rush AJ. Treatment resistant depression. In: Bloom FE, Kupfer DJ. eds, *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*. New York. NY: Raven Press, 1995; 1081-1097
4. Thase ME, Howland RH, Friedman ES. Treating antidepressant nonresponders with augmentation strategies: an overview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 5) : 5-12
5. Fava M, Rosenbaum JF, Grossbard SJ, et al. Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression : a double blind, controlled study. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 1372-1374

6. Nierenberg AA, Fava M, Alpert J, et al. Early non-response to fluoxetine predicts poor eight week outcome. *Am J Psychiatry* 1995; 152 : 1500-1503
7. Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, et al. Chronological milestones to guide drug changes: when should clinicians switch antidepressants? *Arch Gen Psychiatry* 1996; 4:257-267
8. Brown WA, Harrison W. Are patients who are intolerant to one SSRI intolerant to another? *Psychopharmacol Bull* 1992; 25: 253-256
9. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov STH, et al. Response to an open trial of a second SSRI in major depression. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 : 114-115
10. Thase ME, Blomgren SL, Birkett MA, et al. Fluoxetine treatment of patients with major depressive disorder who failed initial treatment with sertraline. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 16-21
11. Rouillon F, Gorwood P. The use of lithium to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 5) : 32-39
12. Joffe RT. The use of thyroid supplements to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 5) : 26-29
13. Joffe RT, Levitt AJ, Sokolov TH. Augmentation strategies : focus on anxiolytics. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 7) : 25-31
14. Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(suppl 5): 16-23
15. Bodkin JA, Lasser RA, Wines JD, et al. Combining serotonin reuptake inhibitors and bupropion in partial responders to antidepressant monotherapy. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 : 137-145
16. Nierenberg AA, Dougherty D, Rosenbaum JF.. Dopaminergic agents and stimulants as antidepressant augmentation strategies. *J Clin Psychiatry* 1998 ; 59 (suppl 5): 60–63
17. Sussman N, Joffe RT. Antidepressant augmentation : Conclusion and recommendations. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 5) : 70-73
18. Janowsky DS, Halbreich U, Rausch J. Association among ovarian hormones, other hormones, emotional disorder and neurotransmitters. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and Women: Sex, Gender and Hormones*. Washington, DC: American psychiatric Press; 1996 : 85-106
19. Sherwin BB. Menopause : early aging and elderly women. In: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, eds. *Psychopharmacology and Women : Sex, Gender and Hormones*. Washington, DC: American psychiatric Press; 1996 : 225-240

20. Stahl SM. Estrogen Makes the Brain a sex organ [Brainstorms]. J Clin Psychiatry 1997; 58: 421-422
21. Weissman MM. Epidemiology of Major depression in women. In: Syllabus and Proceedings Summary of the 1996 annual meetin of the American Psychiatric Association; May 4-9, 1996; New York, NY. No. 5C: 285
22. Parry B. Reproductive related depressions in women: phenomena of hormonal kindling? In: Hamilton JA, Harberger PN, eds, Postpartum Psychiatric Illness: A Picture Puzzle. Philadelphia, Pa: University of Pennsylvania Press; 1992 : 200-218
23. Klaiber EL, Broverman DM, Vogel W, et al. Estrogen therapy for severe persistent depression in women. Arch Gen Psychiatry 1979; 36 : 550-554
24. Oppenheim G, Estrogen in the treatment of depression: neuropharmacological mechanisms. Biol Psychiatry 1983; 18 : 721-725
25. Shapira B, Oppenheim G, Zohar J. Lack of efficacy of estrogen supplementation to imipramine in resistant female depressives. Biol Psychiatry 1985; 20 : 576-579
26. Stahl MS. Basic psychopharmacology of antidepressants. Part 2: Estrogen as an adjunct to antidepressant treatment. J Clin Psychiatry 1998; 59 (suppl 4) 15-24



Ramamental
Ramathibodi Mental Health Homepage



ภาควิชาจิตเวชศาสตร์
รพ.รามาธิบดี (โรงพยาบาลรามาธิบดี)



คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, Mahidol University.

Tweet

