

## Interesting topic

### เรื่อง Depression and Coronary artery disease

วันอังคารที่ 13 กรกฎาคม 2547 เวลา 13.30 – 15.00 น.

ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี

ผศ.นพ.สุรชัย เกื้อศิริกุล ประธาน

นพ.พีรพล ภัทรนุภาพร ผู้นำเสนอ

แนวความคิดเรื่องความสัมพันธ์ของกายและจิต มีมาตั้งแต่สมัยก่อนประวัติศาสตร์ โดยมีความเข้าใจว่าโรคเกิดมาจากจิต วิทยุณานที่ชั่วร้ายหรือพลังบางอย่าง ถัดมาถึงในยุคของ Socrates และ Hippocrates ที่กล่าวว่าทั้งร่างกายและจิตวิทยุณานของมนุษย์ต้องการการรักษา มาจนถึงมีการบัญญัติศัพท์ Psychosomatic medicine ที่เน้นถึงความสัมพันธ์ของร่างกายและจิตใจ มาจนถึงปัจจุบันได้เปลี่ยนเป็น psychological factors affecting medical condition

ตามความเห็นขององค์การอนามัยโลกและธนาคารโลก โรคซึมเศร้าถูกจัดอยู่ในกลุ่มที่ก่อเกิดทุพพลภาพอันดับ 4 และมีการเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว มีการคาดหมายว่าในปี 2020 โรคซึมเศร้าจะเป็นสาเหตุการตายและ/หรือภาวะทุพพลภาพอยู่เป็นอันดับ 2 โดยโรคระบบหลอดเลือดหัวใจจะอยู่เป็นอันดับ 1

มีการศึกษาและเกิดความสนใจมานานว่าโรคทั้ง 2 โรคนี้มีความเชื่อมโยงเกี่ยวข้องกันหรือไม่ โรคซึมเศร้าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและ/หรือ ผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจมีความเสี่ยงสูงกว่าคนทั่วไปที่จะเป็นโรคซึมเศร้า

ความสงสัยในความสัมพันธ์นี้เริ่มมีการศึกษาอย่างเป็นทางการโดย Malzberg ตีพิมพ์ใน *American Journal of Psychiatry* ในปี 1937 โดยเปรียบเทียบอัตราการตายของผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้าใน New York State civil hospital กับ ในกลุ่มประชากรทั่วไป พบอัตราการตายสูงขึ้นในกลุ่มที่มีโรคระบบหลอดเลือดหัวใจและโรคติดเชื้อที่พักอยู่ในโรงพยาบาลมากกว่ากลุ่มประชากรทั่วไป หลังจากนั้นมีการศึกษาตามมาถึงปัจจุบันที่สรุปได้ว่าทั้ง 2 โรคนี้มีความสัมพันธ์กัน โดยโรคซึมเศร้าเป็นปัจจัยส่งเสริมก่อให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคหลอดเลือดหัวใจก็เป็นปัจจัยเสริมที่ก่อให้เกิดโรคซึมเศร้าได้เช่นกัน

### โรคหลอดเลือดหัวใจนำไปสู่โรคซึมเศร้า

Tsuang et al. , Norton and Whalley และ Rabins et al. ศึกษาเปรียบเทียบผู้ป่วยโรคซึมเศร้ากับคนธรรมดาในปี 1980 พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจเป็นจำนวนมากกว่า งานวิจัยที่ทำในมอนทรีออล แคนาดา พบว่าผู้ป่วยโรคหัวใจที่ซึมเศร้ามีโอกาสเสียชีวิตภายใน 6 เดือนถัดมาสูงกว่าผู้ที่ไม่เป็นโรคซึมเศร้ามากถึง 4 เท่า อย่างน้อย 1 ใน 6 ของผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดจะเกิดโรคซึมเศร้าตามมา และมากกว่า 3 ใน 4 จะยังคง

ซึมเศร้าใน 3 เดือนถัดมา ยังมีหลักฐานว่าโรคซึมเศร้าเพิ่มอัตราการตายเร็วขึ้นเป็น 4 เดือนหลังเกิด กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ผู้ป่วยมากกว่า 25% มีภาวะรุนแรงและการกำเริบซ้ำของโรคซึมเศร้า 27-65% มีโรคซึมเศร้า หลักฐานที่แสดงว่าโรคซึมเศร้ามีผลต่อการพยากรณ์โรคในโรคหลอดเลือดหัวใจ โดยเฉพาะอย่างยิ่งหลังจากผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายมีการเพิ่มขึ้น โดยเชื่อว่าอาจเกิดจากการที่ไปเพิ่ม platelet reactivity ลด heart rate variability ลด use of coronary revascularization procedures และผู้ป่วยในกลุ่มนี้มักจะไม่ค่อยทำตามคำแนะนำในการดูแลตัวเอง

Frasure-smith และคณะ (1993,1995) รวบรวมการตรวจทางจิตเวชในผู้ป่วย 222 คนที่เป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด ประเมินอาการภายใน 5-15 วันหลังมีอาการ พบว่า 16% มีหลักฐานของโรคซึมเศร้า สอดคล้องกับรายงานที่มีว่า 15-20% ของผู้ป่วยหลังกล้ามเนื้อหัวใจตายจะเกิดโรคซึมเศร้า ในการศึกษาผู้ป่วยจะได้รับการติดต่ออีกครั้งที่เวลา 6, 12, 18 เดือนหลังจากออกจากโรงพยาบาลและภายใน 6 เดือนของการศึกษานี้ประมาณ 17% ของผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเสียชีวิตเทียบกับ 3% ของผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคซึมเศร้า แสดงให้เห็นว่าภาวะซึมเศร้าเพิ่มอัตราการตายอย่างชัดเจนในช่วง 6 เดือนแรกหลังเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

Frasure-smith และคณะยังศึกษาเพิ่มเติมโดยวัดอาการซึมเศร้าโดยใช้ beck Depression Inventory พบว่า 6 เดือนหลังกล้ามเนื้อหัวใจตาย ผู้ป่วยที่มีคะแนนมากกว่า 10 แต่ไม่มีอาการ มีอัตราการตายเท่ากับผู้ที่ไม่มีอาการซึมเศร้าเลย ที่ 12 เดือนผู้ที่มีคะแนนมากกว่า 10 มีอัตราการตายมากกว่าผู้ที่ไม่ได้เป็นโรคซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญ และที่ 18 เดือนอัตราการตายไม่น้อยกว่าผู้ที่เป็นโรคซึมเศร้า

ตัวบ่งชี้ความเสี่ยงต่อการเกิดโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหัวใจ คือ ความรุนแรงของการบกพร่องในหน้าที่หลังจากกล้ามเนื้อหัวใจตาย ภาวะโรคทางกายทั้งหมด [Gonzalez et al, Ladwig et al, Travella et al and Charlson and Peterson, 2002] ประวัติการเป็นกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาก่อน [Cay et al, Ladwig et al , Lesperance et al] ประวัติมีพยาธิสภาพทางจิตในครอบครัว [Gonzalez et al] และการมีการสนับสนุนทางสังคมที่อยู่ในเกณฑ์ต่ำ [Brummett et al]

หลังการผ่าตัด coronary artery bypass graft (CABG) พบว่าโรคซึมเศร้าจะเพิ่มอัตราการตายอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ก่อนผ่าตัดมีภาวะซึมเศร้าอยู่แล้วหลังผ่าตัดก็ยังคงมีอาการอยู่ อาการซึมเศร้าพบได้ถึง 40% ภายใน 6 เดือนหลังผ่าตัด นอกจากนี้โรคซึมเศร่ายังเป็นปัจจัยที่มีผลต่อการกลับเข้ามาพักใน รพ. ที่สูงขึ้นด้วย

มีการศึกษาผู้ป่วยเข้าทำการรักษาด้วย coronary artery bypass graft (CABG) จำนวน 817 คน โดยคัดผู้ป่วยที่มีโรคทางจิตเวชรวมทั้งโรคซึมเศร้าออก พบว่าหลังจากติดตามผู้ป่วย 15% หรือ 122 คนเสียชีวิต ผู้ป่วยที่มีโรคซึมเศรารุนแรงถึงปานกลางเพิ่มความเสี่ยงต่อการเสียชีวิต โดยมีอัตรา adjusted hazard ratio เท่ากับ 2.4 ในกลุ่มที่มีอาการซึมเศรารุนแรงและ 2.2 ในกลุ่มอาการซึมเศร้าปานกลาง

## โรคซึมเศร้านำไปสู่โรคหลอดเลือดหัวใจ

Anda และคณะ (1993) ติดตามผู้ป่วยมากกว่า 2,800 คนเป็นระยะเวลาเฉลี่ย 12.4 ปี ได้แสดงให้เห็นว่า ผู้ป่วยที่มีอารมณ์ซึมเศร้าและ/หรือความรู้สึกสิ้นหวังมีความเสี่ยงมากขึ้นต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งที่ส่งผลให้เสียชีวิตและไม่เสียชีวิต ตามรายงานของ Gonzalez และคณะ (1996) พบว่าอาการซึมเศร้าพบได้มากในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจ โดยประมาณ 23% ของผู้ป่วยมีอาการเข้าได้กับเกณฑ์วินิจฉัยโรคซึมเศร้าตาม DSM IV

การศึกษาในบัลติมอร์ในปี 1996 เป็น cohort ของ epidemiologic Catchment Area ทำการศึกษาประชากร 1,551 คน ที่ปราศจากโรคทางกายรวมทั้งโรคหัวใจทำการติดตามไปเป็นเวลา 13 ปี พบว่าในกลุ่มนี้คนที่เป็โรคซึมเศร้ามมีโอกาสเกิดเป็นโรคหัวใจมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้เป็นมากถึง 4 เท่าโดยได้ควบคุมปัจจัยอื่นที่อาจมีผลต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจแล้ว โดยไม่เพียงแต่ควบคุมปัจจัยเสี่ยงทางกายเท่านั้นยังควบคุมปัจจัยทางด้านจิตเวชด้วย โรคซึมเศร้าในการศึกษานี้ใช้ DSM IIIในการวินิจฉัย และการศึกษานี้ยังรายงานว่โรคซึมเศร้าเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด 4.54 เท่าและแม้แต่ภาวะไม่สุขสบายใจ (dysphoric) ก็เพิ่ม odds ratio ต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจตาย 2 เท่าขึ้นไป

Fordและคณะรายงานผู้ชาย 1,198 คนที่เคยเป็นนักเรียนแพทย์ในมหาวิทยาลัย John Hopkins ศึกษาไปต่อเนื่องประมาณ 35 ปี พบว่าผู้ชายที่มีโรคซึมเศร้ามี่ relative risk ของโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายที่สูงขึ้น เมื่อเทียบกับคนที่ไม่ม่โรคซึมเศร้า (relative risk=1.68, 95% confidence interval=1.03–2.74)

## **ลักษณะพฤติกรรมแบบ Type A และโรคหลอดเลือดหัวใจ**

ลักษณะแบบ type A มีความสัมพันธ์อย่างชัดเจนกับการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ คือรูปแบบที่มีลักษณะ โกรธง่าย ไม่มีความอดทน มีความไม่เป็นมิตร ชอบแข่งขัน เร่งรัดกับเวลา มีการศึกษาตั้งแต่กลางปี 1970 ถึง 1980 พบว่าบุคลิกลักษณะนี้จะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด และการเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ มากขึ้นเป็น 2 เท่า ความไม่เป็นมิตร (Hostility) เป็นลักษณะแก่นกลางของ type A ที่มีความสัมพันธ์อย่างหนักแน่นกับโรคหลอดเลือดหัวใจ มีความสัมพันธ์คือจะลด parasympathetic modulation ของการเต้นของหัวใจ เพิ่มระดับของ catecholamine ที่หมุนเวียน มักมีความดันโลหิตสูง และเพิ่มความเข้มข้นของไขมันในเลือด ในทางตรงกันข้ามกับลักษณะ submissive จะเป็นตัวป้องกันการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคในผู้หญิง

## ความสัมพันธ์ในเชิงพยาธิสภาพระหว่างโรคซึมเศร้าและโรคหลอดเลือดหัวใจ

### ความสัมพันธ์ระหว่าง Hypothalamic–pituitary–adrenal–sympathetic

การเปลี่ยนแปลงทางต่อมไร้ท่อและระบบประสาทอัตโนมัติที่สัมพันธ์กับโรคซึมเศร้าเช่น การหลั่ง Cortisol มากกว่าปกติ,ภาวะบกพร่องในการควบคุม plasma cortisol ,การเปลี่ยนแปลงในความเข้มข้นของ CRH และ ACTH และความผิดปกติในการควบคุม catecholamines มีผลต่อการควบคุมในระบบหลอดเลือดหัวใจ ความผิดปกติใน HPA axis มีผลต่อความผิดปกติต่อระบบประสาท sympathetic เช่นเดียวกัน และความสัมพันธ์ของ HPA axis และ sympathetic nervous system ก็มีผลต่ออาการข้างเคียงต่อโรคในระบบหัวใจ Brown et al แสดงให้เห็นว่า CRH ออกฤทธิ์ที่สมองโดยกระตุ้น sympathetic outflow และในขณะเดียวกัน norepinephrine และ epinephrine ออกฤทธิ์ที่  $\beta$ -adrenergic receptors ที่หัวใจส่งผลให้มีการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและการบีบตัว ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจะเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจถึงแม้ว่าจะมีหรือไม่มีโรคหัวใจก็ตาม และในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ซึมเศราก็จะพบว่าม้อัตราการเต้นของหัวใจสูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ซึมเศร้า

### ความผิดปกติในระบบภูมิคุ้มกัน

การอักเสบเป็นอีกกลไกหนึ่งของโรคซึมเศร้าที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจโคโรนารี โดยจะเพิ่มตัวจับ (marker) สำหรับ subacute inflammation เช่นเม็ดเลือดขาว, C-reactive protein (CRP), interleukin 6, และ tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) มีความเชื่อที่ว่าโรคซึมเศร้าหรือความเครียดเรื้อรังจะเพิ่มการอักเสบมากขึ้น มีการศึกษาพบหลักฐานว่าโรคซึมเศร้ามีการเพิ่มระดับของCRPอย่างชัดเจนในผู้ป่วยชายและอาจใช้อธิบายโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยชาย มีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าการรักษาด้วย aspirin จะช่วยลดโอกาสการเกิดโรคทางระบบหลอดเลือดหัวใจในกลุ่มนี้ได้และการรักษาด้วย statin ไม่เพียงแต่จะลดระดับไขมันเท่านั้นแต่ยังลดระดับ CRP ด้วยเช่นกัน

จากรายงานวิจัยในปี 2004 Lesperance และคณะ ทำการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีการเพิ่มขึ้นของ soluble intercellular adhesion molecule-1(sICAM-1), E-selectin และ monocyte chemo-attractant protein1 ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิด cellular infiltration ที่สัมพันธ์กับโรคหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerotic) ในขณะเดียวกันการเกิด atherosclerosis ในเส้นเลือดสมองก็เป็นปัจจัยร่วมที่ทำให้เกิดโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคซึมเศร้าที่เริ่มเกิดในคนอายุมากที่เชื่อว่าจะมีภาวะเส้นเลือดสมองผิดปกติร่วมด้วย เนื่องจากมีการศึกษาหลังเสียชีวิตของผู้ป่วยสูงอายุที่เป็นโรคซึมเศร้ามีการเพิ่มขึ้นของ ICAM ในสมองบริเวณ Dorsolateral prefrontal cortex

การศึกษาแบบ meta-analysis ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่ไม่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วย พบลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่เข้าได้ในส่วนของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันคือมี ระดับที่สูงขึ้นของ circulating levels ของ IL-6 และ soluble IL-2 receptor และพบจำนวนที่มากขึ้นของ lymphocytes

expressing activation markers (e.g., IL-2 receptor). นอกจากนี้ยังมีการเพิ่มขึ้นของ acute-phase proteins และ soluble adhesion molecules

### ความผิดปกติในระบบเลือด

Anda และคณะ (1993) ตั้งสมมติฐานไว้ว่าเกร็ดเลือดอาจเป็นกลไกสำคัญที่ใช้อธิบายความสัมพันธ์ของโรคหลอดเลือดหัวใจและโรคซึมเศร้าได้

ความผิดปกติในการรวมกลุ่มของเกร็ดเลือด (Platelet aggregation) ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้านำไปสู่การเกิดการสร้าง thrombus ซึ่งเป็นตัวที่มีบทบาทสำคัญในการเพิ่มความเสียหายของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ การศึกษาโดย Musselman และคณะพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีการรวมกลุ่มเกร็ดเลือดมากกว่ากลุ่มคนทั่วไป มี reactivity ของเกร็ดเลือดมากกว่าและมีการกระตุ้นเกร็ดเลือดที่มากกว่า และยังพบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้ามีค่าของจำนวนเม็ดเลือดขาว ไฟบริโนเจน และ factor VIIc มากกว่าคนทั่วไป นอกจากนี้ยังมีความเข้มข้นของเกร็ดเลือด factor IV และ beta thromboglobulin สูงกว่าคนทั่วไปเช่นกัน

### Heart rate variability

heart rate variability คือปริมาณการขึ้นลงจากค่ากลางการเต้นของหัวใจ ซึ่งให้ข้อมูลสำคัญในทางคลินิก กล่าวคือ การลดค่า heart rate variability หลังการมีกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดพบว่ามีผลสำคัญและเป็น independent factor ในการเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยโรคหัวใจมากขึ้น

มีการศึกษาโดย Eitan และคณะ (2004) เปรียบเทียบ cardiac autonomic modulation ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่สุขภาพกายดี กับ ผู้ป่วยผ่าตัดเปลี่ยนหัวใจที่สุขภาพจิตดี กับ กลุ่มที่สุขภาพกายดีและสุขภาพจิตดี พบว่า 2 กลุ่มแรกมีค่า heart rate variability ต่ำกว่ากลุ่มแรกอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น autonomic dysregulation และการลด cardiac vagal modulation ที่พบในโรคซึมเศร้าอาจเป็นการก่อให้เกิดเพิ่ม arrhythmic activity และการตายอย่างเฉียบพลัน

### Acute mental stress

Acute mental stress มีผลอย่างมีนัยสำคัญต่อการไหลเวียนเลือดในเส้นเลือดโคโรนารี ซึ่งมีความสำคัญต่อผู้ที่โรคหลอดเลือดหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ภาวะความกลัว ความตื่นเต้น และโดยเฉพาะอย่างยิ่งความโกรธ จะลดการไหลเวียนของเลือดผ่านเส้นเลือดที่อาจมีการตีบอยู่แล้ว กระตุ้นให้เกิดหดตัวอย่างเฉียบพลันของเส้นเลือด การเคลื่อนไหวที่ผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจเวนตริคิวลาร์ซ้าย เกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด การฝึกผ่อนคลายสามารถเปลี่ยนแปลงภาวะที่มีการกระตุ้นอัตโนมัติได้ มีการศึกษาในผู้ที่เสียชีวิตหลังเหตุการณ์ major California earthquake ผู้ที่เสียชีวิตได้รับผลมาจากภาวะเครียดเฉียบพลัน ความตายสัมพันธ์กับความเครียดทางอารมณ์มากกว่าการออกกำลังกาย และยังมีการศึกษาอื่นอีกที่เชื่อว่า 20-40% ของภาวะหัวใจตายเฉียบพลันเกิดจากความเครียดทางอารมณ์

ในกลุ่มที่มีอาการปวดอาจรวมถึงการเจ็บหน้าอกจะพบ Anxiety และ depression ร่วมด้วย ได้บ่อยๆและจะไปเพิ่มความรุนแรงและความถี่ของอาการปวด ลดความทนทานต่ออาการ และเพิ่มความทุกข์ทรมานมากขึ้น emotional distress สัมพันธ์กับการลดลงของการสร้าง beta endorphin ทำให้ threshold ต่ออาการเจ็บหน้าอกแบบ angina ที่สัมพันธ์กับ ischemia ก็มีการลดลงเช่นกัน

## การรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจ

### การเลือกใช้ยา

#### ยาด้านเศร้ากลุ่ม Tricyclic

ยาในกลุ่มนี้ไม่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นตัวเลือกแรกในการรักษา เนื่องจากมีฤทธิ์ข้างเคียงที่ส่งผลต่อหัวใจทำให้เกิด orthostatic hypotension พบได้มากกว่า 20% ของผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มนี้ อันเป็นฤทธิ์ข้างเคียงที่สำคัญเพราะจะส่งผลให้มี haemodynamic instability และสามารถทำให้เกิดอุบัติเหตุได้บ่อยในผู้สูงอายุมากไปกว่านั้นสามารถนำไปสู่การเกิดกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดได้ด้วยถ้ามีภาวะ reflex tachycardia คงอยู่ สามารถทำให้เกิดภาวะ prolong conduction สามารถเกิดภาวะ torsades de pointes ยังอาจทำให้เกิดภาวะ arrhythmia ได้อีกด้วย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับยาจะประสบกับภาวะ sinus tachycardia เนื่องมาจากการเพิ่มขึ้นของค่า norepinephrin พื้นฐาน มีการศึกษาการใช้ยาในผู้ป่วยโรคหัวใจแต่ส่วนใหญ่จะใช้จำนวนผู้เข้าศึกษาจำนวนไม่มากและระยะเวลาการศึกษาใช้ไม่นาน จึงเชื่อว่าถ้าใช้ในระยะเวลาสั้นๆจะปลอดภัย (มีการศึกษาการใช้ nortriptyline ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าสูงอายุที่เป็น cardiac conduction disease จำนวน 10 คน พบว่าในช่วงที่รักษาเป็นเวลา 10 วัน ไม่พบฤทธิ์ข้างเคียงและกราฟหัวใจในวันที่ 7 และ 10 ไม่มีความแตกต่างของ heart rate, PR interval, QRS duration, or QTc interval เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน) ดังนั้นในกลุ่ม tricyclic ด้วยกัน nortriptyline ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในกราฟหัวใจและ orthostatic hypotension น้อยกว่าใน imipramine และยาตัวอื่นๆในกลุ่มเดียวกัน

#### SSRI

มีการประมาณการเกิดฤทธิ์ข้างเคียงต่อหัวใจไว้ว่าเกิดน้อยกว่า 0.0003% ผลทางซีโรโทนิน ผู้ป่วยที่หัวใจล่างซ้ายทำงานบกพร่องและโรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคที่เกี่ยวข้องกับกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดมาก่อนคือลดอัตราการเต้นของหัวใจ 2-4 ครั้งต่อนาที และ เพิ่ม left ventricular ejection fraction โดยไม่มีผลต่อ cardiac conduction, ความดันโลหิตหรือการเต้นผิดจังหวะ นอกจากนี้ SSRI ยังอาจเพิ่ม heart rate variability

**Fluoxetine** การศึกษา double-blind, placebo-controlled trial ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวน 54 คนที่เป็น recent myocardial infarction (mean  $\pm$  SD age 54.1  $\pm$  11.3 yrs) แบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้ยา fluoxetine โดยมีการเพิ่มขนาดตามอาการได้ถึง 60 มิลลิกรัม เทียบกับกลุ่มที่ได้ placebo

ผลลัพธ์ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในค่า left ventricular ejection fraction, heart rate, PR interval, QRS interval, และ QTc interval, เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐานที่สัปดาห์ที่ 25 ฤทธิ์ข้างเคียงเช่นเจ็บหน้าอกและการกลับเข้ามารักษาในโรงพยาบาลไม่แตกต่างกันใน 2 กลุ่ม.

**Citalopram** ไม่มีผลต่อ PQ, QRS, QT ไม่มีผลต่อ cardiac conduction และ repolarizationไม่ว่าจะใช้รักษาในระยะสั้นหรือในระยะยาว มีผลต่อกราฟหัวใจเพียงอย่างเดียวคืออาจลดจำนวนการเต้นของหัวใจเล็กน้อย (ลดลงน้อยกว่าหรือเท่ากับ 8 ครั้งต่อนาที)

**Paroxetine** มีการศึกษาโดย Nelson และคณะ (1999) เทียบ paroxetine และ nortriptyline ในการรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ พบว่าทั้ง 2 ตัวให้ประสิทธิภาพในการลดอารมณ์ซึมเศร้าเท่าเทียมกัน แต่ ผู้ป่วยสามารถทนต่อ paroxetine ได้มากกว่าและมีโอกาสเกิดฤทธิ์ข้างเคียงต่อหัวใจน้อยกว่า โดย nortriptyline มีผลต่ออาการทางหัวใจมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษาของ **Pollock, B G** และคณะในปี 2000 เปรียบเทียบผลของยาทั้ง 2 ตัวนี้ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่เป็นโรคซึมเศร้าด้วยพบว่า paroxetine มีผลลดการกระตุ้นการทำงานของเกร็ดเลือดและมีผลต่อ platelet factor 4 และระดับ beta thromglobulin ในพลาสมา ส่งผลให้มีการลดลงของการรวมตัวของเกร็ดเลือดในหลอดเลือด และอาจส่งผลในแง่บวกในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้ากลุ่มนี้

**Sertraline** ในปี 1999 The Sertraline Anti-Depressant Heart Attack Trial (SADHAT) ศึกษาการให้ sertraline ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่เข้าพักรักษาเนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน พบว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าและไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต และ PR intervals, QRS intervals, QTc intervals, left ventricular ejection fraction เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน ต่อมาในปี 2002 the Sertraline Antidepressant Heart Attack randomized trial (SADHART Study) ศึกษาเปรียบเทียบการให้ยา sertraline ในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจหรือกล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีโรคซึมเศร้าพบว่ามีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการรักษาโดยไม่มีภาวะคุกคามต่อชีวิตผู้ป่วย และพบว่าในผู้ป่วยซึมเศร้าที่รอดจากโรคกล้ามเนื้อหัวใจตายเฉียบพลันหลังได้ sertraline ยังมีการชักนำให้เกิดอัตราการฟื้นฟูของค่า heart rate variability อีกด้วย

**Trazodone** สัมพันธ์กับการเกิด ventricular ectopic activity และ orthostatic hypotension มีการประเมินการใช้ยาในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำนวน 46 คนที่อายุเฉลี่ย 57.6 ที่มีโรคหัวใจร่วมด้วย การศึกษาแบบ prospective เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ไม่พบความผิดปกติใน conduction และไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญของ PR, QRS หรือ QTc intervals อาการง่วงนอนเป็นฤทธิ์ข้างเคียงที่พบมากที่สุด

**Mirtazapine** ในการศึกษาของ the myocardial Infarction and Depression-Intervention trial (Mind-IT) แสดงผลผู้ป่วยโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดที่เข้าพักรักษาในโรงพยาบาลพบว่า เมื่อมีการใช้ยาต้านเศร้าในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจตายที่มีโรคซึมเศร้าโดยเฉพาะอย่างยิ่งใช้ mirtazapine นอกจากรักษาโรคซึมเศร้าแล้วยังสามารถปรับปรุงการพยากรณ์โรคหัวใจได้

**Bupropion** ในขนาดที่สูงอาจทำให้เกิดการเพิ่มความดันโลหิต และ ventricular ectopic activity จนถึงปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาการใช้ในโรคหลอดเลือดหัวใจ

**Venlafaxine** ในขนาดสูงสัมพันธ์กับการเพิ่มความดันโลหิต ยังไม่มีการศึกษาการใช้ในโรคหลอดเลือดหัวใจ

### **Mind body therapy**

ด้วยความรู้ที่ว่าร่างกายและจิตใจมีผลต่อกันและกัน การรักษาด้วยการเพิ่มความสามารถของจิตใจจะส่งผลต่อสภาวะร่างกายและอาการที่เป็นอยู่ได้ มีวิธีการอยู่หลายอย่างในกลุ่มของ mind-body therapy เช่น การนั่งสมาธิ, โยคะ, การฝึกผ่อนคลายกล้ามเนื้อ, ดนตรีบำบัด, ศิลปะบำบัด, การสะกดจิต, จิตบำบัด ฯลฯ ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหัวใจร่วมด้วยก็จัดว่าเป็นโรคที่มีทั้งภาวะกายและจิตอยู่ร่วมกัน ดังนั้นนอกจากการรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว การเสริมการรักษาหรือฟื้นฟูด้านจิตใจก็จะส่งผลดีต่อผู้ป่วยด้วย

ในปี 1996 การศึกษาแบบ meta analysis พบว่าการเพิ่มการรักษาด้วย psychosocial (เช่น กลุ่มหรือจิตบำบัดรายบุคคล การฝึกการผ่อนคลาย การจัดการกับความเครียด การปรับปรุงพฤติกรรมแบบ type A) เสริมเข้าไปในการบำบัดหัวใจมีผลลดอัตราการตายมากถึง 41% และลดการกำเริบซ้ำของโรคหัวใจภายใน 2 ปีที่ทำการสำรวจต่อเนื่อง

การศึกษาแบบ meta analysis ในปี 1999 ได้ตรวจสอบประสิทธิภาพของ psychoeducational interventions (health education and stress management) จำนวน 37 การศึกษาพบว่าการลดอัตราการตายจากโรคหัวใจ 34% ลดอัตราการเกิดกล้ามเนื้อหัวใจตายซ้ำ 29% และยังมีผลทางบวกต่อพฤติกรรมกินการออกกำลังกาย น้ำหนัก การสูบบุหรี่ โคเลสเตอรอล และความดันโลหิต และยังมีข้อมูลอีกว่าผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจจำนวน 94 คน ที่ได้ร่วมทำการจัดการความเครียดพบหลักฐานการลดลงของโรคหลอดเลือดหัวใจในเวลา 5 ปีที่ติดตามเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบทั่วไป

มีหลายการศึกษาที่แนะนำว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจร่วมด้วยจะได้รับประโยชน์จากโปรแกรมบำบัดฟื้นฟูหัวใจ (cardiac rehabilitation) โดยการปรับปรุงทักษะการแก้ปัญหาและภาพลักษณ์ของตนเอง ลดปัจจัยเสี่ยงทางชีวภาพเช่นการสูบบุหรี่หรือการแยกตัวจากสังคม โดยการให้การสนับสนุนทางด้านสภาวะอารมณ์และปรับปรุงคุณภาพชีวิต แต่มักจะพบว่า



ผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้ามักจะเป็นกลุ่มที่ออกจากโปรแกรมนี้มากกว่าผู้ป่วยที่ไม่มีโรคซึมเศร้า ดังนั้นจึงควรกระตุ้นให้ผู้ป่วยกลุ่มนี้มาเข้ารับการรักษาบำบัดเพิ่มมากขึ้น

## สรุป

ความสัมพันธ์ของโรคซึมเศร้าและโรคหัวใจยังคงมีการศึกษาอย่างต่อเนื่อง เพราะทั้ง 2 โรคนี้เป็นภาวะโรคที่อยู่ในอันดับต้นๆของประชากรทั่วไป ส่งผลต่อภาวะสุขภาพและอัตราการตายที่เพิ่มมากขึ้น โรคซึมเศร้าเพิ่มความเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ และเพิ่มอัตราการตายในผู้ป่วยหลอดเลือดหัวใจ มีการพยากรณ์โรคที่แย่ลง เพิ่มอัตราการเข้ามาพักรักษาตัวในโรงพยาบาลมากขึ้น เพิ่มความเสี่ยงในการกำเริบซ้ำของโรค มีการพบความสัมพันธ์ทางพยาธิสภาพที่ทั้ง 2 โรคนี้มีร่วมกัน และยังคงมีงานวิจัยทางชีวโมเลกุลที่ยังมีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง

การรักษาโรคซึมเศร้าในผู้ป่วยที่มีหลอดเลือดหัวใจโดยเฉพาะการเลือกใช้ยาต้องเลือกใช้ด้วยความระมัดระวังเนื่องจากยาด้านเศร้าจะมีอาการข้างเคียงที่มีผลต่อหัวใจไม่ว่าทางตรงหรือทางอ้อม ยาในกลุ่ม tricyclic จึงมักไม่ได้รับเลือกเป็นตัวเลือกอันดับแรก ยาในกลุ่ม SSRI มักได้รับการแนะนำให้เลือกใช้เนื่องจากมีฤทธิ์ข้างเคียงต่อหัวใจต่ำ ผู้ป่วยมีความทนทาน (tolerability) ต่อการใช้ยาได้ดีขึ้น มีงานวิจัยใหม่ๆที่พยายามแสดงให้เห็นประโยชน์ของ SSRI ในแง่ที่มีผลในการรักษาพยาธิสภาพร่วมของโรคทั้ง 2 เช่นลดการทำงานของเกร็ดเลือด, เพิ่ม heart rate variability ซึ่งก็จะมีประโยชน์ในการรักษามากยิ่งขึ้น

และเนื่องจากโรคทั้ง 2 โรคนี้ไม่ได้เป็นเพียงโรคทางกายอย่างเดียวแต่เป็นโรคทางจิตใจร่วมด้วย การรักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียวอาจไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยได้รับประโยชน์เต็มที่ที่มีการศึกษาวิจัยที่แสดงให้เห็นชัดเจนว่าการรักษาด้านจิตใจหรือ mind-body therapy ก็จะมีส่วนช่วยผู้ป่วยได้มากขึ้น

## References

1. Alan J. Thomas , Rajesh N. Kalaria and John T. O'Brien. Depression and vascular disease: what is the relationship?. *Journal of Affective Disorders, Volume 79, Issues 1-3, April 2004, Pages 81-95*
2. Alexander H. Glassman and Peter A. Shapiro. Depression and the Course of Coronary Artery Disease. *Am. J. Psychiatry*, Jan 1998; 155: 4 - 11
3. Angela J. Grippo and Alan Kim Johnson. Biological mechanisms in the relationship between depression and heart disease . *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Volume 26, Issue 8, December 2002, Pages 941-962*
4. Anne D Walling. Depression After Coronary Artery Bypass Surgery. *American Family Physician*. Kansas City: Mar 15, 2004. Vol. 69, Iss. 6; p. 1533
5. B.G. Pollock, F. Laghrissi-Thode and W.R. Wagner, Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 20 (2000), pp. 137–140
6. B. Malzberg, Mortality among patients with involuntal melancholia. *Am J Psychiatry* 93 (1937), pp. 1231–1238
7. Blumenthal JA, Babyak M, Wei J, et al. Usefulness of psychosocial treatment of mental stress-induced myocardial ischemia in men. *Am J Cardiol* 2002;89:164-8
8. Bruce Rudisch and Charles B. Nemeroff. Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression. *Biological Psychiatry, Volume 54, Issue 3, 1 August 2003, Pages 227-240*
9. Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2001;88:337-341.
10. D.E. Ford, L.A. Mead, P.P. Chang *et al.*, Depression is a risk factor for coronary artery disease in men: the precursors study. *Arch Intern Med* 158 (1998), pp. 1422–1426.
11. Daniel E Ford, Thomas P Erlinger. Depression and C-Reactive Protein in US Adults: Data From the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Archives of Internal Medicine*. Chicago: May 10, 2004. Vol. 164, Iss. 9; p. 1010 (5 pages)
12. Dietch JT, Fine M. The effect of nortriptyline in elderly patients with cardiac conduction disease. *J Clin Psychiatry* 1990;51:65-57.
13. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA, et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA*. 2000;283:506-511

14. Dusseldorp E, van Elderen T, Maes S, Meulman J, Kraaij V. A meta-analysis of psychoeducational programs for coronary heart disease patients. *Health Psychol* 1999;18:506-19.
15. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*, 1995; 91(4): 999-1005.
16. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation*. 1995;91:999-1005.
17. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA*. 1993;270:1819-1825.
18. Frasure-Smith N, Lesperance F, Gravel G, et al. Social support, depression, and mortality during the first year after myocardial infarction. *Circulation*. 2000;101:1919-1924.
19. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina (the SADHART trial). *JAMA* 2002;288:701-9.
20. Himmelhoch JM, Schechtman K, Auchenbach R. The role of trazodone in the treatment of depressed cardiac patients. *Psychopathology* 1984;17(suppl 2):51-63
21. I. Connerney, P.A. Shapiro, J.S. McLaughlin, E. Bagiella and R.P. Sloan, Relation between depression after coronary artery bypass surgery and 12 month outcome. *Lancet* 358 (2001), pp. 1766–1771
22. Kop WJ, Gottdiener JS, Tangen CM, Fried LP, McBurnie MA, Walston J, Newman A, Hirsch C, Tracy RP: Inflammation and coagulation factors in persons >65 years of age with symptoms of depression but without evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2002; 89:419–424
23. Lesperance F, Frasure-Smith N, Theroux P, Irwin M. The Association Between Major Depression and Levels of Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1, Interleukin-6, and C-Reactive Protein in Patients With Recent Acute Coronary Syndromes. *American Journal of Psychiatry* [NLM - MEDLINE]. Feb 2004. Vol. 161, Iss. 2; p. 271
24. Linden W, Stossel C, Maurice J. Psychosocial interventions for patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1996;156:745-52.
25. Mark W Ketterer, Gregory Mahr, Jie J Cao, Michael Hudson, et al. Psychosomatics. Washington: May/June 2004. Vol. 45, Iss. 3; pg. 185, 12 pgs
26. Maes M: Major depression and activation of the inflammatory response system Miller GE, Stetler CA, Carney RM, Freedland KE, Banks WA: Clinical depression and inflammatory risk markers for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2002; 90:1279–1283

27. Michael J. Zellweger, Remo H. Osterwalder, Wolf Langewitz and Matthias E. Pfisterer. Coronary artery disease and depression. *European Heart Journal*, Volume 25, Issue 1, January 2004, Pages 3-9
28. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996;153:1313-1317.
29. M.B. Gonzalez, T.B. Snyderman, J.T. Colket, R.M. Arias, J.W. Jiang, C.M. O'Connor *et al.*, Depression in patients with coronary artery disease. *Depression* 4 (1996), pp. 57–62
30. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction. Prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation*, 1996; 94(12): 3123-9.
31. R. Anda, D. Williamson, D. Jones *et al.*, Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S. adults. *Epidemiology* 4 (1993), pp. 285–294.
32. Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998;279:287-
33. Roose SP, Glassman AH, Giardina EV, Johnson LL, Walsh BT, Bigger JT. Cardiovascular effects of imipramine and bupropion in depressed patients with congestive heart failure. *J Clin Psychopharmacology* 1987;7:247-51.
34. Roose SP, Glassman AH, Attia E, Woodring S, Giardina EV, Bigger JT. Cardiovascular effects of fluoxetine in depressed patients with heart disease. *Am J Psychiatry* 1998;155:660-5
35. Roose SP, Glassman AH, Giardina EV, et al. Nortriptyline in depressed patients with left ventricular impairment. *JAMA* 1986;256:3253-7.
36. Roose SP, Glassman AH, Giardina EV, Walsh BT, Woodring S, Bigger JT. Tricyclic antidepressants in depressed patients with cardiac conduction disease. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:273-5.
37. Sheline YI, Freedland KE, Carney RM. How safe are serotonin reuptake inhibitors for depression in patients with coronary heart disease? *Am J Med* 1997;102:54-9
38. Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, et al. The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 1989;140:1785-1789.
39. S.L. Rasmussen, K.F. Overo and P. Tanghoj, Cardiac safety of citalopram: prospective trials and retrospective analyses. *J Clin Psychopharmacol* 19 (1999), pp. 407–415
40. Shapiro PA, Lesperance F, Frasura-Smith N, et al. An open-label preliminary trial of sertraline for treatment of major depression after acute myocardial infarction (the SADHAT trial). *Am Heart J* 1999;137:1100-6.

41. Stein PK, Carney RM, Freedland KE, et al. Severe depression is associated with markedly reduced heart rate variability in patients with stable coronary heart disease. *J Psychosom Res.* 2000;48:493-500.
42. Strik JJ, Honig A, Lousberg R, et al. Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of patients with major depression after first myocardial infarction: findings from a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 2000;62:783-9
43. van den Brink RH, van Melle JP, Honig A, et al. Treatment of depression after myocardial infarction and the effects on cardiac prognosis and quality of life: rationale and outline of the myocardial infarction and depression-intervention trial (MIND-IT). *Am Heart J* 2002;144:219-25
44. Welin C, Lappas G, Wilhelmsen L. Independent importance of psychosocial factors for prognosis after myocardial infarction. *J Intern Med.* 2000;247:629-639.
45. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, et al. Patients with depression are less likely to follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2000;160:1818-1823.
46. Ziegelstein RC. Depression in patients recovering from a myocardial infarction. *JAMA.* 2001;286:1621-1627.
47. จำลอง ดิษยวณิช,พริ้มเพรา ดิษยวณิช. ความเครียด ความวิตกกังวลและสุขภาพ.เชียงใหม่: เชียงใหม่โรงพิมพ์แสงศิลป์:2545.