

## บทบาทของ Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors ในโรคจิตเวชศาสตร์

เดชา ลลิตอนันต์พงศ์ \*

**Lalitanantpong D, Roles of Serotonin - Specific Reuptake Inhibitors in Psychiatric disorder.  
Chula Med J 2001 Mar; 45(3): 261 - 70**

*Serotonin play important roles in the pathogenesis of various psychiatric disorders such as major depressive disorder, obsessive compulsive disorder, suicide, panic disorder, attention deficit and hyperactivity in children, schizophrenia, phobic disorder, post traumatic stress disorder, substance related disorder, bulimia, personality disorder and some nonpsychiatric disorders. Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors (SSRIs ) have been shown the efficacy to reduce the symptoms of these conditions by inhibit the reuptake of serotonin in neural synaptic cleft and then enhance the serotonin level in central nervous system. SSRIs may play the important roles for the treatment of many psychiatric disorders and some nonpsychiatric disorders in the future.*

**Key words :** *Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors, SSRIs, Psychiatric disorder, Antidepressants, Mental disorder, Fluoxetine, Paroxetine, Sertraline, Fluvoxamine, Citalopram, Major depressive disorder, Obsessive compulsive disorder.*

Reprint request : Lalitanantpong D, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine,  
Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. December 15, 2000.

**เดชา ลลิตอนันต์พงศ์. บทบาทของ Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors ในโรคจิตเวชศาสตร์.  
จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2544 มี.ค; 45(3): 261 - 70**

สารสื่อประสาท พวก Serotonin มีบทบาทสำคัญอย่างมากในกลไกการเกิดโรคทางจิตเวชศาสตร์หลาย ๆ โรค เช่น *major depressive disorder, obsessive compulsive disorder, suicide, panic disorder, attention deficit and hyperactivity in children, schizophrenia, phobic disorder, post traumatic stress disorder, substance related disorder, bulimia, personality disorder* และในโรคทางฝ้ายกายบางโรค. Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors (SSRIs) มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคดังกล่าวได้ดี ในมีกลไกโดยการยับยั้งการดูดซึมกลับของ serotonin ใน synaptic cleft และจะเพิ่มระดับของ serotonin ใน central nervous system. SSRIs อาจจะมีบทบาทสำคัญในการรักษาโรคทางจิตเวชศาสตร์และโรคอื่นๆ ได้ในอนาคต

สารสื่อประสาทพวก serotonin มีบทบาทอย่างมาก ในกลไกการควบคุมพฤติกรรม โรคหลายโรคทางจิตเวชศาสตร์ เกิดจากความผิดปกติของ สาร serotonin เช่น โรคซึมเศร้า โรคจิตเภท โรควิตกกังวล โรคย้ำคิดย้ำทำ ข้อมูลในปัจจุบัน พบว่า Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors มีประสิทธิภาพอย่างมาก ในการรักษาโรคดังกล่าว นอกจากนี้ ยังมีผลข้างเคียงค่อนข้างต่ำ ผลข้างเคียงที่อาจพบได้คือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน เวียนศีรษะ Serotonin syndrome, Extrapyramidal symptoms

การค้นพบ Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors (SSRIs) เป็นความก้าวหน้าในการรักษาโรคทางจิตเวชศาสตร์ อย่างมาก ใน 30 ปีที่ผ่านมา มีการประยุกต์นำไปใช้ในการรักษาโรคทางจิตเวชศาสตร์ หลายโรค ซึ่งล้วนแต่มีรายงานถึง ประสิทธิภาพในการรักษา และ ผลข้างเคียงที่ต่ำ ทำให้ผู้ป่วยร่วมมือใช้ยาเป็นเวลานานขึ้น จึงสามารถป้องกันการเกิดอาการซ้ำได้ <sup>(1)</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์

ยับยั้งการดูดซึมกลับของสาร Serotonin ในปลายประสาท โดยไม่มีผลต่อ Norepinephrine หรือ Dopamine และไม่มีผลต่อ cholinergic, histamine, adrenergic ทำให้ระดับ Serotonin สูงขึ้นเวลาที่ใช้จนได้ผลรักษา ประมาณ 7-14 วัน

### ผลข้างเคียง

1. ระบบประสาทส่วนกลาง ทำให้มีเมื่อง headache, nervousness, insomnia, drowsiness, anxiety tremor, Dizziness อาการจะเป็นมากในระยะแรกๆ ของการใช้ยา
2. ระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิด Nausea, Diarrhea, Dry mouth, Anorexia
3. อื่น ๆ เช่น Excessive Sweating, Weight Loss และมีผลเมื่อใช้กับยาชนิดอื่น เช่น MAOI ให้เกิด Serotonin Syndrome คือ มีอาการทาง neuromuscular symptom เช่น restlessness, tremor, rigidity, head-shaking, และ unsteady gait นอกจากนี้ ยังอาจจะมีไข้สูง, hyper-reflexia, myoclonic response และ cardiac arrhythmia

## การใช้ Serotonin-Specific Reuptake Inhibitors ในการรักษาโรคต่าง ๆ

### 1. โรคซึมเศร้า (Depressive disorder)

Tricyclic antidepressants เช่น Amitriptyline เป็นมาตรฐานการรักษาโรคซึมเศร้า ซึ่งเป็นที่ยอมรับในปัจจุบัน การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง SSRIs เช่น Fluoxetine 20 mg ต่อวัน และ Amitriptyline 50 -250 mg ต่อวัน ถึงการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้า เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยจำนวน 157 คน พบว่า Fluoxetine มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า major depression ซึ่งมีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย ไม่แตกต่างไปจาก Amitriptyline และมีผลข้างเคียงที่ต่ำกว่า ในผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการหลงผิด Delusion ร่วมด้วยพบว่า Fluvoxamine มีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้า และ อาการหลงผิดด้วย <sup>(2)</sup> อย่างไรก็ตาม ผลการรักษาด้วย SSRIs เช่น Fluoxetine อาจทำให้เกิดอาการอารมณ์ครั้นเครง หรือ mania ได้ <sup>(3)</sup>

อาการซึมเศร้าที่เกิดจากโรคทางอายุรกรรม Post-stroke depression และ Parkinsonism

อาการ Depression พบได้บ่อย และ เป็น complication ที่รุนแรงหลังการเกิด stroke การศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่า ผู้ป่วย stroke อย่างน้อย 30 % มีอาการ depression ทั้งในระยะต้น และระยะยาวของการเกิด stroke ไม่แนะนำให้ใช้ tricyclic antidepressants ในการรักษา post-stroke depression เนื่องจากมีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก และทำให้การวินิจฉัยโรคนี้ค่อนข้างยาก โดยเฉพาะในระยะสัปดาห์แรกที่มีอาการ <sup>(4)</sup> การรายงานผลการรักษาด้วยการใช้ Citalopram ว่ามีประสิทธิภาพ และผลข้างเคียงต่ำ ในการรักษาอาการ post-stroke pathological crying <sup>(5)</sup> ส่วน Parkinsonism ยังไม่มีรายงานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ SSRIs ในการรักษาโรคนี้ แม้ว่า SSRIs อาจมีผลข้างเคียงในเรื่องของการเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ การใช้ยา Fluoxetine ขนาด 40 mg/ วัน ก็ไม่เป็นการกระตุ้น (exacerbate) ให้เกิดอาการ Parkinson กำเริบ และ Fluoxetine ยังสามารถบรรเทาอาการ orthostatic hypotension ในผู้ป่วยโรค Parkinson ได้อีกด้วย <sup>(6)</sup>

## 2. การฆ่าตัวตาย (Suicide)

พฤติกรรมกรรมการฆ่าตัวตาย สัมพันธ์กับการลดการทำงานของระบบ serotonergic ในสมอง<sup>(7)</sup> การให้ SSRIs จะเพิ่มสาร Serotonin ในสมอง จึงสามารถลดอัตราการฆ่าตัวตายได้ การศึกษาการใช้ Paroxetine 40 mg ต่อวัน กับยาหลอก ในการป้องกันพฤติกรรมกรรมการฆ่าตัวตายซ้ำ ผู้ป่วยที่พยายามฆ่าตัวตายที่ไม่ได้ป่วยเป็นโรคซึมเศร้า 91 คน เป็นเวลา 1 ปี ผลการศึกษา พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ Paroxetine มีอัตราการฆ่าตัวตายซ้ำเพียง 17 % เปรียบเทียบกับยาหลอกที่มีถึง 36%<sup>(8)</sup> และแม้ว่า SSRIs จะถูกผู้ป่วยนำไปใช้เกินขนาด อันตรายจาก SSRIs ค่อนข้างต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับ Tricyclic antidepressants

## 3. โรคย้ำคิดย้ำทำ (Obsessive Compulsive disorder)

Clomipramine ซึ่งเป็นมาตรฐานในการลดอาการย้ำคิด และย้ำทำ พบว่าการเปลี่ยนแปลงระดับความเข้มข้นของ 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) ซึ่งเป็น metabolite ของserotonin สัมพันธ์กับอาการที่ตอบสนองดีขึ้นกับการใช้ Clomipramine ในกลุ่ม SSRIs ในการประเมิน pharmacokinetic ความปลอดภัย และ ประสิทธิภาพของ Sertraline ในกลุ่มเด็กอายุ 6 ถึง 12 ปี จำนวน 29 คน และ กลุ่มวัยรุ่น อายุ 13 ถึง 17 ปี จำนวน 32 คน ที่ป่วยด้วยโรคซึมเศร้า major depression, และโรคย้ำคิดย้ำทำ obsessive-compulsive disorder (OCD), โดยได้รับ Sertraline ขนาด 50 mg วันละครั้ง เป็นเวลา 35 วัน พบว่าผู้ป่วยไม่มีผลข้างเคียงใดที่รุนแรง และพบว่า Sertraline ทำให้อาการดีขึ้น ทั้งอาการซึมเศร้า และอาการย้ำคิดย้ำทำ<sup>(9)</sup> SSRIs ที่มีรายงานการรักษาโรคย้ำคิดย้ำทำที่ได้ผล ได้แก่ Paroxetine<sup>(10)</sup>, Fluvoxamine, Fluoxetine<sup>(11)</sup>

## 4. โรคแพนิค (Panic disorder)

การกระตุ้นการทำงานของระบบ serotonergic เช่นการให้ methchlorophenylpiperazine [mCPP] หรือ fenfluramine ซึ่งเป็น serotonin agonists อาจทำให้เกิดอาการ paniclike states การศึกษาการเปรียบเทียบถึง

ประสิทธิภาพของการใช้ Paroxetine (20 – 60 mg ต่อวัน), Clomipramine, (50 –150 mg ต่อวัน), การไม่ใช้ยา โดยการฝึก Cognitive therapy และ กลุ่มยาหลอก ในการรักษาผู้ป่วยโรค Panic disorder จำนวน 131 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า Paroxetine มีประสิทธิภาพสูงกว่าการรักษาด้วยวิธี Cognitive therapy ซึ่งเป็นกลุ่มที่ประสิทธิภาพไม่แตกต่างไปจากยาหลอก และมีผู้ป่วย drop out สูงสุดถึง 26 % ในกลุ่มที่ใช้ Paroxetine ผู้ป่วยจำนวน 66% ไม่มีอาการ แพนิคเลย และเป็นกลุ่มที่ได้ผลการรักษาเร็วที่สุด<sup>(12)</sup> การศึกษาอื่นๆ สนับสนุนว่า SSRIs เช่น Paroxetine<sup>(13)</sup>, Fluoxetine<sup>(14)</sup>, Fluvoxamine<sup>(15)</sup>, Sertraline<sup>(16)</sup> ต่างก็มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค Panic disorder นอกจากนี้ฤทธิ์ต้านเศร้ายังสามารถรักษาโรคซึมเศร้า ที่อาจเกิดร่วมได้ด้วย

## 5. โรคสมาธิสั้นในเด็ก (Attention-deficit hyperactivity disorder)

การใช้ Methylphenidate ซึ่งเป็นยามาตรฐานในการโรคสมาธิสั้น อาจทำให้เกิดผลข้างเคียงในระยะยาวต่อเด็ก เช่น การพัฒนาการช้า หรือน้ำหนักต่ำกว่าปกติ<sup>(17)</sup> การรักษาเด็กและวัยรุ่น จำนวน 19 คน ที่เป็น attention-deficit hyperactivity disorder ด้วย Fluoxetine hydrochloride เป็นเวลา 6 สัปดาห์ พบว่าจำนวน 60 % มีอาการดีขึ้น โดยไม่มีผลต่อ appetite หรือน้ำหนักของเด็ก

## 6. โรคจิตเภท (Schizophrenia)

สารกลุ่มหลอนประสาท เช่น Lysergic acid diethylamide (LSD) ซึ่งมีลักษณะทางเคมีคล้ายกับ serotonin และจะจับกับ serotonin receptor sites เป็นรูปแบบของการเกิดอาการวิกลจริต ยาที่สามารถลดการทำงานของ serotonin เช่น reserpine, ritanserin, และ clozapine สามารถลดอาการ psychosis ได้ ในกลุ่ม SSRIs การศึกษา การใช้ Fluoxetine 20 mg ต่อวัน ในผู้ป่วยใน schizophrenic เรื้อรังจำนวน 8 คน เป็นเวลา 11 สัปดาห์ พบว่าสามารถลดพฤติกรรมก้าวร้าว และ เพิ่มการ

ความถี่ในการเข้าสังคม Fluoxetine สามารถใช้ร่วมกับยาต้านโรคจิต ในผู้ป่วยโรคจิตเภท<sup>(18)</sup> สามารถลดการเกิดอาการ Negative symptoms ได้<sup>(19)</sup> และไม่เพิ่มการเกิดผลข้างเคียงทาง Extrapyrimal symptoms<sup>(20)</sup> ผลการศึกษาใกล้เคียงกันสนับสนุนการใช้ Paroxetine<sup>(21)</sup>, Fluvoxamine<sup>(22)</sup>, Sertraline<sup>(23)</sup>, Citalopram<sup>(24)</sup> ในผู้ป่วยโรคจิตเภท เช่นกัน

### 7. โรคกลัว (Phobic disorder)

นอกจากความผิดปกติของระบบ Noradrenergic แล้ว Serotonin ก็เป็นอีกกลไกหนึ่งของสาเหตุการเกิดโรคกลัว เช่น Simple Phobia, Social Phobia การศึกษาการใช้ Fluoxetine 20 mg ต่อวัน ในผู้ป่วย social phobia จำนวน 16 คน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า ผู้ป่วย 81.2% ตอบสนองต่อยาได้ดี โดยสามารถลด social anxiety และ phobic avoidance ได้ นอกจากนี้ยังพบว่า Fluvoxamine<sup>(25)</sup>, Citalopram<sup>(26)</sup>, Paroxetine, หรือ Sertraline ได้ผลในการรักษา และมีความปลอดภัยในการใช้ในกลุ่มเด็กและวัยรุ่น ซึ่งพบโรคกลัวได้บ่อย<sup>(27)</sup>

### 8. Posttraumatic stress disorder

การทำงานของ Serotonin ที่ผิดปกติ เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิด Posttraumatic stress disorder<sup>(28)</sup> Posttraumatic stress disorder (PTSD) มักจะเกิดร่วมกับภาวะติดสุรา alcohol dependence ซึ่งอาจเป็นโรคที่มีความสัมพันธ์กัน (comorbidity) การศึกษาผลของ Sertraline ในผู้ป่วย comorbid PTSD และ alcohol dependence จำนวน 9 ราย เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ซึ่งผู้ป่วยนอกจากจะมีอาการเกี่ยวกับ PTSD ลดลงแล้ว ยังสามารถอดสุราได้นานขึ้น<sup>(29)</sup> ส่วน Chronic PTSD มีการรายงานผลการรักษาทางผ่านศึก จำนวน 24 ราย ด้วยการให้ Fluvoxamine ซึ่งผลการรักษาสามารถลดอาการ insomnia, nightmare, anxiety, intrusive recollection, guilt feeling และ tiredness

### 9. โรคที่สัมพันธ์กับการใช้สารเสพติด (Substance related disorder)

*กลุ่มติดสารแอมเฟตามีน (Amphetamine dependence)*

ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจจะมีปัญหาทางจิตเวช เช่นโรคซึมเศร้าร่วมด้วย การใช้ SSRIs สามารถลดอาการซึมเศร้า<sup>(30)</sup> การใช้ Fluoxetine ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่เกิดในผู้ใช้ Amphetamine ควรระวังการเกิดผลข้างเคียง อาจเกิดอาการทางผิดปกติในเรื่องการเคลื่อนไหวของการกล้ามเนื้อหรือ Fluoxetine Akathisia ได้<sup>(31)</sup> แต่ในกลุ่มผู้ป่วยที่ติด Cocaine พบว่า Fluoxetine ไม่มีประสิทธิภาพในการลดความอยากยา (Craving)<sup>(32)</sup>

*กลุ่มติดสุรา (Alcohol dependence)*

ปัจจุบันยังไม่มียาที่มีข้อมูลสนับสนุนของการใช้ SSRIs อย่างเดียวว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคติดสุรา จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การใช้ alcohol จะลดลงเมื่อ ในสมองมี ระดับของ serotonin สูงขึ้น<sup>(33)</sup> มีรายงานว่า การใช้ Citalopram, Fluoxetine, and Fluvoxamine สามารถลดความต้องการที่จะดื่ม และบรรเทาอาการ alcohol-related anxiety และ depression โดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงที่ผู้ป่วยกำลังอยู่ในภาวะ detoxification<sup>(34)</sup>

### 10. โรควิวลิเมีย (Bulimia)

โรคที่มีปัญหาเกี่ยวกับการทานอาหาร ทานอาหารมาก กลัวอ้วน มีพฤติกรรมทำให้ตนเองอาเจียนออกมา Fluoxetine ร่วมกับการรักษาแบบ Cognitive Behavioral ได้รับการยอมรับว่า เป็นมาตรฐานการรักษาโรคนี้ การศึกษา double-blind trial เปรียบเทียบระหว่าง Fluoxetine (60 และ 20 mg/วัน) กับยาหลอก เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ป่วยนอกหญิง bulimic 387 คน พบว่า Fluoxetine ขนาด 60 mg/วัน สามารถลดความถี่ของพฤติกรรม binge-eating และ vomiting episodes ต่อสัปดาห์ ได้ดีกว่ายาหลอก และขนาด 20 mg /วัน SSRIs ตัวอื่นที่มีผลสนับสนุนการรักษาโรค Bulimia ได้แก่ Fluvoxamine สามารถป้องกันการเกิดอาการซ้ำได้<sup>(35)</sup>

## 11. ปัญหาบุคลิกภาพ (Personality disorder)

การเพิ่มระดับ serotonin ในสมอง สามารถลด aggression และ Poor impulse control ได้ดี รายงานการใช้ Fluoxetine ได้ผลมีฤทธิ์อาการก้าวร้าว และการควบคุมอารมณ์ได้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านบุคลิกภาพ ที่มีอาการดังกล่าว<sup>(36)</sup> นอกจากนี้ อาการก้าวร้าว อาจจะสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้า เมื่อได้รับการรักษาด้วยยาต้านเศร้าแล้ว นอกจากทำให้อารมณ์เศร้าลดลงแล้ว ทำให้ผู้ป่วยควบคุมอารมณ์ได้ดีขึ้น ลดความก้าวร้าวลง<sup>(37)</sup> การศึกษาการใช้ Sertraline (50-150 mg/วัน) หรือ Citalopram (20-60 mg/วัน) เป็นเวลา 24 สัปดาห์ สามารถลด frequency ของปัญหา paranoid, borderline, avoidant และ dependent personality disorder ที่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วยได้ผลทั้งสองกลุ่ม<sup>(38)</sup>

## 12. โรคอื่นๆ

### อาการหลังเร็ว (Premature Ejaculation)

Ejaculatory dysfunction เป็นปัญหา male sexual disorder ที่พบบ่อยที่สุด และ premature ejaculation ก็เป็น ejaculatory dysfunction ที่พบบ่อยที่สุด ผลการใช้ Fluoxetine ในการรักษา premature ejaculation, erectile dysfunction ในชายพบว่า Fluoxetine ขนาด (5-10 mg/วัน) มีประสิทธิภาพในการเพิ่ม latency ก่อนการ ejaculation ในกลุ่มผู้ป่วย premature ejaculation<sup>(39)</sup> เมื่อเปรียบเทียบในกลุ่ม SSRIs ด้วยกัน Paroxetine จะสามารถ delay ejaculation ได้นานที่สุด ตามด้วย Fluoxetine และ Sertraline. ส่วน Fluvoxamine ไม่มีประสิทธิภาพด้านนี้<sup>(40)</sup>

### กลุ่มอาการหมดประจำเดือน (Menopausal syndrome)

ในสตรีที่มีอายุมากกว่า 45 ปีโดยทั่วไป ร่างกายปริมาณของ estrogen ในร่างกายจะลดลง การใช้ Estrogen replacement therapy (ERT) สามารถบรรเทาปัญหา cognitive และช่วย mood-enhancing effect ซึ่งอาจจะมีฤทธิ์ทางด้านต้านเศร้าด้วย การทดลองใช้ การใช้ Fluoxetine อย่างเดียว เทียบกับการใช้ Fluoxetine ร่วมกับ ERT พบว่าผลในฤทธิ์ด้านเศร้า ไม่แตกต่างกัน<sup>(41)</sup> ดังนั้น

ผู้ป่วย Menopause ที่มีอาการซึมเศร้าอย่างเดียวอาจไม่จำเป็นต้องได้รับ Hormone ทดแทน นอกจากนี้ Fluoxetine<sup>(42)</sup>, Paroxetine<sup>(43)</sup>, Flovoxamine<sup>(44)</sup>, Sertraline<sup>(45)</sup> มีรายงานถึงประสิทธิภาพในการรักษาอารมณ์เศร่าก่อนมีประจำเดือน ในสตรี premenstrual dysphoric disorder โรคปวดเรื้อรัง (Chronic pain disorder)

SSRIs เช่น Fluoxetine, Sertraline, Paroxetine, Fluvoxamine และ Citalopram, มีรายงานว่าสามารถใช้รักษา Chronic pain disorder ได้เหมือนกับ Tricyclic antidepressants<sup>(46)</sup> Fluoxetine ไม่สามารถลดอาการปวดจาก Diabetic neuropathy ได้ แต่ Fluoxetine จะได้ผลดี และผลข้างเคียงต่ำในกรณีลดอาการปวดจาก rheumatic pain conditions.<sup>(47)</sup>

### โรคปวดศีรษะ (Headache)

การศึกษาการใช้ Fluoxetine 20 mg/ วัน ในการรักษาโรคปวดศีรษะ chronic daily headache (CDH) 64 ราย และ migraine 58 ราย เป็นเวลา 3 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ Fluoxetine จะมีอารมณ์แจ่มใสขึ้นมากกว่ากลุ่มยาหลอก ความถี่ของการปวดศีรษะในแต่ละวันน้อยลง แต่ความรุนแรงของความปวดไม่ต่างกันมาก<sup>(48)</sup> ส่วนการศึกษาผลของ Paroxetine 10-50 mg / วัน ใน CDH จำนวน 48 ราย ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหลายชนิด ในเวลา 3-9 เดือน พบว่าผู้ป่วยมีจำนวนครั้งการปวดศีรษะต่อเดือนลดลง 92 % แต่พบผลข้างเคียงในเรื่องของ fatigue, insomnia และ urogenital disturbances<sup>(49)</sup> Fluvoxamine มีประสิทธิภาพในการลดความถี่ปวดศีรษะ ได้ดีในผู้ป่วยที่ไม่มีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย<sup>(50)</sup> และ การเปรียบเทียบผลการป้องกันอาการปวดศีรษะด้วยการใช้ Amitriptyline ซึ่งมีประสิทธิภาพดี แต่ Citalopram ไม่สามารถป้องกันอาการปวดศีรษะได้<sup>(51)</sup>

### โรคสมองเสื่อม (Alzheimer's disease)

โรคสมองเสื่อม เป็นโรคที่ผู้ป่วยมีปัญหาด้าน Cognitive function ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อย ที่มีปัญหาด้านพฤติกรรม เช่น พฤติกรรมถดถอย (Regression), พฤติกรรมก้าวร้าว (Violence), หลงผิด (Delusion), ซึมเศร้า (Depres-

sion) ยาด้านโรคซึมเศร้า โดยทั่วไป มักมีผลข้างเคียงด้าน Anticholinergic ซึ่งทำให้อาการทางด้าน Cognitive function เป็นมากขึ้น อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการใช้ SSRIs ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ มีรายงานถึงประสิทธิภาพในการรักษา อาการซึมเศร้าผู้ป่วยได้ไม่ค่อยดีนัก<sup>(52)</sup>

## สรุป

ยาด้านเศร้ากลุ่ม SSRIs เป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูง และมีผลข้างเคียงต่ำกว่า ยาด้านเศร้ากลุ่มเดิมค่อนข้างมาก มีประสิทธิภาพในการรักษาโรค ได้ค่อนข้างกว้าง ทั้งในกลุ่มโรคทางจิตเวชศาสตร์ โรคทางอายุรกรรม ที่มีปัญหา ด้านจิตเวช หรือ โรคทางอายุรกรรมบางโรคโดยตรง ยากลุ่มนี้จึงมีแนวโน้มว่าจะเป็นยากลุ่ม First line drug สำหรับผู้ป่วยในอนาคต

## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้สนับสนุนทุนพัฒนาอาจารย์ใหม่/นักวิจัยใหม่ กองทุนรัชดาภิเษกสมโภช ประจำปี 2542

## อ้างอิง

1. Versiani M, Ontiveros A, Mazzotti G, Ospina J, Davila J, Mata S, Pacheco A, Plewes J, Tamura R, Palacios M. Fluoxetine versus Amitriptyline in the treatment of major depression with associated anxiety (anxious depression): a double-blind comparison. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999 Nov; 14(6): 321-7
2. Zanardi R, Franchini L, Serretti A, Perez J, Smeraldi E. Venlafaxine versus Fluvoxamine in the treatment of delusional depression: a pilot double-blind controlled study. *J Clin Psychiatry*, 2000 Jan; 61(1): 26 - 9
3. Stoll AL, Mayer PV, Kolbrener M, Goldstein E, Suplit B, Lucier J, Cohen BM, Tohen M. Antidepressant-associated mania: a controlled comparison with spontaneous mania. *Am J Psychiatry*, 1994 Nov; 151(11): 1642 - 5
4. Gustafson Y, Nilsson I, Mattsson M, Astrom M, Bucht G. Epidemiology and treatment of post-stroke depression. *Drugs Aging*, 1995 Oct; 7(4): 298 - 309
5. Andersen G, Vestergaard K, Riis JO. Citalopram for post-stroke pathological crying. *Lancet*, 1993 Oct 2; 342(8875): 837 - 9
6. Montastruc JL, Pelat M, Verwaerde P, Brefel-Courbon C, Tran MA, Blin O, Rascol O, Senard JM. Fluoxetine in orthostatic hypotension of Parkinson's disease: a clinical and experimental pilot study. *Fundam Clin Pharmacol*, 1998; 12(4): 398 - 402
7. Verkes RJ, Van der Mast RC, Kerkhof AJ, Fekkes D, Hengeveld MW, Tuyl JP, Van Kempen GM. Platelet serotonin, monoamine oxidase activity, and [3H] Paroxetine binding related to impulsive suicide attempts and borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*, 1998 May 15; 43(10): 740 - 6
8. Verkes RJ, Van der Mast RC, Hengeveld MW, Tuyl JP, Zwinderman AH, Van Kempen GM. Reduction by Paroxetine of suicidal behavior in patients with repeated suicide attempts but not major depression. *Am J Psychiatry*, 1998 Apr; 155(4): 543 - 7
9. Alderman J, Wolkow R, Chung M, Tuyl JP, Zwinderman AH, Van Kempen GM. Sertraline treatment of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder or depression: pharmacokinetics, tolerability, and efficacy

- [see comments]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1998 Apr; 37(4): 386 - 94
10. Ravindran AV, Lapiere YD, Anisman H. Obsessive-compulsive spectrum disorders: effective treatment with Paroxetine. *Can J Psychiatry*, 1999 Oct; 44(8): 805 - 7
  11. Flament MF, Bisslerbe JC. Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder: comparative studies. *J Clin Psychiatry*, 1997; 58 Suppl 12: 18-22
  12. Bakker A, van Dyck R, Spinhoven P, van Balkom AJ. Paroxetine, clomipramine, and cognitive therapy in the treatment of panic disorder. *J Clin Psychiatry*, 1999 Dec; 60(12): 831 - 8
  13. Boer JA, Slaap BR. Review of current treatment in panic disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998 Apr; 4(1): S25 - 30
  14. Tiller JW, Bouwer C, Behnke K. Moclobemide and Fluoxetine for panic disorder. International Panic Disorder Study Group. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 1999; 1(1): S7 - 10
  15. Hoehn-Saric R, McLeod DR, Hipsley PA. Effect of Fluvoxamine on panic disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1993 Oct; 13(5): 321 - 6
  16. Pohl RB, Wolkow RM, Clary CM. Sertraline in the treatment of panic disorder: a double-blind multicenter trial. *Am J Psychiatry*, 1998 Sep; 155(9): 1189 - 95
  17. Findling RL, Dogin JW. Psychopharmacology of ADHD: children and adolescents. *J Clin Psychiatry*, 1998; 59 Suppl 7(7): 42 - 9
  18. Hwang MY, Martin AM, Lindenmayer JP, Stein D, Hollander E. Treatment of schizophrenia with obsessive-compulsive features with serotonin reuptake inhibitors. *Am J Psychiatry*, 1993 Jul; 150(7): 1127
  19. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Fluoxetine as an adjunct to conventional antipsychotic treatment of schizophrenia patients with residual symptoms. *J Nerv Ment Dis*, 2000 Jan; 188(1): 50 - 3
  20. Goff DC, Midha KK, Sarid-Segal O, Hubbard JW, Amico E. A placebo-controlled trial of Fluoxetine added to neuroleptic in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 1995 Feb; 117(4): 417 - 23
  21. Angheliescu I, Szegei A, Schlegel S, Weigmann H, Hiemke C, Wetzel H. Combination treatment with clozapine and Paroxetine in schizophrenia: safety and tolerability data from a prospective open clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1998 Dec; 8(4): 315-20
  22. Szegei A, Angheliescu I, Wiesner J, Schlegel S, Weigmann H, Hartter S, Hiemke C, Wetzel H. Addition of low-dose Fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 1999 Jul; 32(4): 148 - 53
  23. Thakore JH, Berti C, Dinan TG. An open trial of adjunctive Sertraline in the treatment of chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, 1996 Sep; 94(3): 194 - 7
  24. Salokangas RK, Saari-Jarvi S, Taiminen T, Kallioniemi H, Lehto H, Niemi H, Tuominen J, Ahola V, Syvalahti E. Citalopram as an adjunct in chronic schizophrenia: a double-blind placebo-controlled study. *Acta Psychiatr*



- Scand, 1996 Sep; 94(3): 175 - 80
25. DeVane CL, Ware MR, Emmanuel NP, Brawman-Mintzer O, Morton WA, Villarreal G, Lydiard RB. Evaluation of the efficacy, safety and physiological effects of Fluvoxamine in social phobia. *Int Clin Psychopharmacol*, 1999 Nov; 14(6): 345 - 51
26. Bouwer C, Stein DJ. Use of the selective serotonin reuptake inhibitor Citalopram in the treatment of generalized social phobia. *J Affect Disord*, 1998 Apr; 49(1): 79 - 82
27. Mancini C, Van Ameringen M, Oakman JM, Farvolden P. Serotonergic agents in the treatment of social phobia in children and adolescents: a case series. *Depress Anxiety*, 1999; 10(1): 33 - 9
28. Davis LL, Suris A, Lambert MT, Heimberg C, Petty F. Post-traumatic stress disorder and serotonin: new directions for research and treatment. *J Psychiatry Neurosci*, 1997 Nov; 22(5): 318 - 26
29. Brady KT, Sonne SC, Roberts JM, Sertraline treatment of comorbid posttraumatic stress disorder and alcohol dependence. *J Clin Psychiatry*, 1995 Nov; 56(11): 502 - 5
30. Sills TL, Greenshaw AJ, Baker GB, Fletcher PJ. Acute Fluoxetine treatment potentiates amphetamine hyperactivity and amphetamine-induced nucleus accumbens dopamine release: possible pharmacokinetic interaction. *Psychopharmacology (Berl)*, 1999 Feb; 141(4): 421 - 7
31. Teicher MH, Klein DA, Andersen SI, Wallace P. Development of an animal model of Fluoxetine akathisia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1995 Dec; 19(8): 1305 - 19
32. Grabowski J, Rhoades H, Elk R, Schmitz J, Davis C, Creson D, Kirby K. Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled double-blind trials. *J Clin Psychopharmacol*, 1995 Jun; 15(3): 163 - 74
33. Zhou FC, McKinzie DL, Patel TD, Lumeng L, Li TK. Additive reduction of alcohol drinking by 5-HT1A antagonist WAY 100635 and serotonin uptake blocker Fluoxetine in alcohol-preferring P rats. *Alcohol Clin Exp Res*, 1998 Feb; 22(1): 266 - 9
34. Lejoyeux M. Use of serotonin (5-hydroxytryptamine) reuptake inhibitors in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol Suppl*, 1996 Mar; 1(): 69 - 75
35. Fichter MM, Kruger R, Rief W, Holland R, Dohne J. Fluvoxamine in prevention of relapse in bulimia nervosa: effects on eating-specific psychopathology. *J Clin Psychopharmacol*, 1996 Feb; 16(1): 9 - 18
36. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry*, 1997 Dec; 54(12): 1081 - 8
37. Black KJ, Sheline YI. Personality disorder scores improve with effective pharmacotherapy of depression. *J Affect Disord*, 1997 Mar; 43(1): 11 - 8
38. Ekselius L, von Knorring L. Personality disorder comorbidity with major depression and response to treatment with Sertraline or Citalopram. *Int Clin Psychopharmacol*, 1998

- Sep; 13(5): 205 - 11
39. Haensel SM, Klem TM, Hop WC, Slob AK. Fluoxetine and premature ejaculation: a double-blind, crossover, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 1998 Feb; 18(1): 72 - 7
40. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with Fluoxetine, Fluvoxamine, Paroxetine, and Sertraline. *J Clin Psychopharmacol*, 1998 Aug; 18(4): 274 - 81
41. Amsterdam J, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin F, Reimherr F, Rosenbaum J, Beasley C. Fluoxetine efficacy in menopausal women with and without estrogen replacement. *J Affect Disord*, 1999 Sep; 55(1): 11 - 7
42. Romano S, Judge R, Dillon J, Shuler C, Sundell K. The role of Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Clin Ther*, 1999 Apr; 21(4): 615-33, discussion 613
43. Yonkers KA, Gullion C, Williams A, Novak K; Rush AJ. Paroxetine as a treatment for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 1996 Feb; 16(1): 3 - 8
44. Freeman EW, Rickels K, Sondheimer SJ. Fluvoxamine for premenstrual dysphoric disorder: a pilot study. *J Clin Psychiatry*, discussion 60 1996; 57 Suppl 8(): 56 - 9
45. Pearlstein TB, Halbreich U, Batar ED, Brown CS, Endicott J, Frank E, Freeman EW, Harrison WM, Haskett RF, Stout AL et al. Psychosocial functioning in women with premenstrual dysphoric disorder before and after treatment with Sertraline or placebo. *J Clin Psychiatry*, 2000 Feb; 61(2): 101 - 9
46. Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chronic pain: a review of current literature. *Harv Rev Psychiatry*, 2000 Jan - Feb; 7(5): 257 - 77
47. Rani PU, Naidu MU, Prasad VB, Rao TR, Shobha JC. An evaluation of antidepressants in rheumatic pain conditions. *Anesth Analg*, 1996 Aug; 83(2): 371 - 5
48. Saper JR, Silberstein SD, Lake AE 3<sup>rd</sup>, Winters ME. Double-blind trial of Fluoxetine: chronic daily headache and migraine. *Headache*, 1994 Oct; 34(9): 497 - 502
49. Foster CA, Bafaloukos J. Paroxetine in the treatment of chronic daily headache. *Headache*, 1994 Nov - Dec; 34(10): 587 - 9
50. Manna V, Bolino F, Di Cicco L. Chronic tension-type headache' mood depression and serotonin: therapeutic effects of Fluvoxamine and mianserine. *Headache*, 1994 Jan; 34(1): 44 - 9
51. Bendtsen L, Jensen R, Olesen J. A non-selective (Amitriptyline)' but not a selective (Citalopram)' serotonin reuptake inhibitor is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996 Sep; 61(3): 285 - 90
52. Magai C, Kennedy G, Cohen CI, Gomberg D. A controlled clinical trial of Sertraline in the treatment of depression in nursing home patients with late-stage Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2000 Winter; 8(1): 66 - 74

## กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ประเภทที่ 3 (ศึกษาด้วยตนเอง) ได้ จากการอ่านบทความเรื่อง “บทบาทของ Serotonin-Specific Reuptake inhibitors ในโรคจิตเวชศาสตร์” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้ว ใส่ชื่อพร้อมซองเปล่าติดแสตมป์จำนวนของถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
บรรณารักษ์จุฬาลงกรณ์เวชสาร  
และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร  
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง  
เขตปทุมวัน กทม. 10330

ท่านจะได้รับเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

### คำถาม - คำตอบ

1. ในผู้ป่วย Post-stroke depression ไม่ควรเลือกใช้ยาต้านเศร้ากลุ่ม Tricyclic เช่น Amitriptyline เพราะ
  - ก. ไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา
  - ข. มีผลข้างเคียงค่อนข้างมาก
  - ค. กระตุ้นให้ผู้ป่วยทำร้ายตนเอง
  - ง. อาการดังกล่าว หายได้เอง ไม่ต้องรักษา
2. กลไกในการป้องกันการฆ่าตัวตาย ของ SSRIs คือ
  - ก. เพิ่มสาร Serotonin ในสมอง
  - ข. ลดสาร Serotonin ในสมอง
  - ค. เพิ่มสาร Dopamine ในสมอง
  - ง. ลดสาร Dopamine ในสมอง



คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “บทบาทของ Serotonin-Specific Reuptake inhibitors ในโรคจิตเวชศาสตร์”  
จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 45 ฉบับที่ 3 เดือน มีนาคม พ.ศ. 2544

1. ( ก ) ( ข ) ( ค ) ( ง )
2. ( ก ) ( ข ) ( ค ) ( ง )
3. ( ก ) ( ข ) ( ค ) ( ง )

4. ( ก ) ( ข ) ( ค ) ( ง )
5. ( ก ) ( ข ) ( ค ) ( ง )
6. ( ก ) ( ข ) ( ค ) ( ง )

3. โรคใดต่อไปนี้ ที่ SSRIs มีรายงานว่า มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคได้
  - ก. Schizophrenia
  - ข. Major Depressive disorder
  - ค. Panic Disorder
  - ง. ถูกทุกข้อ
4. เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง SSRIs กับ ยาด้านเศร้า กลุ่ม Tricyclics ข้อใดถูกต้อง
  - ก. SSRIs มีประสิทธิภาพ (efficacy) ในการรักษาโรคซึมเศร้า สูงกว่า Tricyclics
  - ข. SSRIs มีประสิทธิภาพ (efficacy) ในการรักษาโรคซึมเศร้า น้อยกว่า Tricyclics
  - ค. SSRIs มีประสิทธิภาพ (efficacy) ในการรักษาโรคซึมเศร้า ไม่แตกต่างกับ Tricyclics
  - ง. ไม่มีข้อถูก
5. กลไกของ SSRIs ที่ใช้ในการรักษาผู้ติดสุรา คือ
  - ก. ลดความต้องการที่จะดื่ม
  - ข. ลดอาการวิตกกังวล
  - ค. ลดอาการซึมเศร้า
  - ง. ถูกทุกข้อ
6. โรคใดต่อไปนี้ ที่ SSRIs มีรายงานว่า สามารถช่วยบรรเทาอาการได้ดี ยกเว้น
  - ก. Premature ejaculation
  - ข. Menopausal syndrome
  - ค. Chronic pain disorder
  - ง. Hypertension

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ  
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร  
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง  
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
เขตปทุมวัน กทม. 10330