

# ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ

รวินันท์ จงประเสริฐพร พ.บ.\*, ศิรสา เรืองฤทธิ์ชาญกุล พ.บ.\*\*

## บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดสมองเป็นหนึ่งในโรคที่เป็นสาเหตุของการเสียชีวิตอันดับต้นในผู้สูงอายุ ประมาณหนึ่งในสามของผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองประสบกับภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยภายใน 1 ปี หลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง อาการแสดงทางคลินิกที่พบบ่อยของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ ได้แก่ หงุดหงิด อ่อนเพลียและขาดความสนใจในการทำกิจกรรมซึ่งอาการเหล่านี้ส่งผลกระทบต่อการตอบสนองในการทำกายภาพบำบัด นอกจากนี้ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองส่งผลให้คุณภาพชีวิตลดลง และเพิ่มอัตราการนอนโรงพยาบาล ภาวะทุพพลภาพและการเสียชีวิต พยาธิสรีรวิทยาของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองประกอบด้วย ปัจจัยทางประสาทชีววิทยาและปัจจัยด้านจิตใจ การซักประวัติอย่างครอบคลุมและการใช้เครื่องมือประเมินภาวะซึมเศร้าที่เหมาะสมช่วยในการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งการรักษาจิตสังคัมบำบัดและการรักษาโดยใช้ยาที่มีบทบาทสำคัญในการลดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ยาด้านเศร้าประเภท selective serotonin reuptake inhibitors ได้รับการรับรองเพื่อใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ ดังนั้นผู้เขียนมีจุดมุ่งหมายในการทบทวนบทความในหลายแง่มุมของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในประชากรผู้สูงอายุ ได้แก่ วิทยาการระบาด พยาธิสรีรวิทยา อาการแสดงทางคลินิก การวินิจฉัยและการรักษา

**คำสำคัญ :** ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง, ภาวะซึมเศร้า, ผู้สูงอายุ, โรคหลอดเลือดสมอง

## Post-stroke depression in Older Adults

Ravinan Chongprasertpon M.D. \*, Sirasa Ruangritchankul M.D. \*\*

### Abstract

Stroke is one of the leading causes of death in older adults. Over one-third of stroke patients experience depression. Most stroke survivors are found Post-stroke depression (PSD) within one year after stroke. The common clinical manifestations of PSD in older adults are frustration, fatigue, and loss of interest in activities which have negative impact on response to rehabilitation. Moreover, PSD contributes to reduced quality of life and increased hospitalization, morbidity and mortality. Pathophysiology of PSD consists of neurobiological and psychological factors. PSD is usually diagnosed by comprehensive taking histories and appropriate depression assessment tools. Both psychosocial and pharmacological treatment play major roles in reduced PSD. Selective serotonin reuptake inhibitors have been approved for treatment PSD in older adults. Therefore, we aimed to update the diverse aspects of PSD in older adults population such as epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, diagnosis and treatment.

**Keywords :** post-stroke depression, depression, older adults, stroke

\*, \*\* สาขาวิชาเวชศาสตร์ผู้สูงอายุ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์  
โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

Received : Jan 21, 2022

\*, \*\* Division of Geriatric Medicine, Department of Medicine,  
Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University

Revised : Apr 28, 2023

Accepted : Apr 29, 2023

## 1. บทนำ (introduction)

โรคหลอดเลือดสมองมีอุบัติการณ์เพิ่มสูงขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้นทุกๆ 10 ปี โดยพบว่าตั้งแต่อายุ 55 ปี โอกาสเกิดโรคหลอดเลือดสมองจะเพิ่มสูงขึ้นถึง 2 เท่า จากการศึกษาในทวีปยุโรปพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองร้อยละ 70 มีอายุมากกว่า 65 ปี สอดคล้องกับสถานการณ์ในประเทศไทยจากสถิติกระทรวงสาธารณสุข พ.ศ. 2556-2560<sup>1</sup> พบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหลอดเลือดสมองจาก 38.6 ต่อประชากรแสนคนในปี 2556 เพิ่มขึ้นเป็น 43.5 ต่อประชากรแสนคนในปี 2560 และเพิ่มสูงขึ้นตามกลุ่มอายุโดยพบว่าผู้ที่มีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 55 ปีมีความเสี่ยงมากกว่ากลุ่มที่มีอายุน้อยกว่า 2.94 เท่าและส่วนใหญ่พบในช่วงอายุระหว่าง 55-85 ปี<sup>2</sup> โรคหลอดเลือดสมองส่งผลกระทบต่อผู้ป่วยทั้งทางร่างกายได้แก่เกิดภาวะทุพพลภาพ เปลี่ยนสถานะจากที่ทำงานประจำวันด้วยตัวเองได้เป็นสภาวะพึ่งพิง ส่งผลกระทบต่อสถานะทางการเงินเนื่องจากขาดรายได้และมีรายจ่ายค่ารักษาพยาบาลที่เพิ่มขึ้นของทั้งผู้ป่วยและผู้ดูแล ส่วนทางด้านจิตใจพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มโรคหลอดเลือดสมอง มักมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วยมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มโรคอื่นจากหลายกลไกซึ่งจะได้อธิบายต่อไป จึงมีการกำหนดแนวทางปฏิบัติในการตรวจคัดกรองภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองทุกราย

ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (Post-Stroke Depression, PSD) เป็นปัญหาทางระบบประสาทและภาวะจิตที่พบได้บ่อยที่สุดหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยพบได้ตั้งแต่ 3-6 เดือนแรก<sup>3</sup> ไปจนถึง 3-5 ปีหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ปัจจัยที่ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองประกอบไปด้วยหลายปัจจัยร่วมกันทั้งปัจจัยทางกายและปัจจัยทางจิตสังคม เมื่อพิจารณาอาการแสดงในกลุ่มผู้สูงอายุที่ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมองพบว่าอาการของภาวะซึมเศร้าแตกต่างจากกลุ่มผู้ป่วยทั่วไป ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุมักแสดงออกด้วยอาการเจ็บป่วยทางกายที่คล้ายกับอาการของโรคหลอดเลือดสมอง เช่น อาการอ่อนเพลียเหนื่อยง่าย ตอบสนองช้าลง แต่ไม่แสดงอารมณ์เศร้า ร้องไห้หรือ มีความคิดฆ่าตัวตาย อาการทางภาวะจิตที่อาจพบได้ คือ ความรู้สึกผิด ไร้ค่า เหนื่อยชา และบางครั้งมาด้วยอาการหลงลืม ทำให้แพทย์มักไม่ได้วินิจฉัยภาวะซึมเศร้า ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษา นำไปสู่คุณภาพชีวิตที่แย่ลง<sup>4</sup> เกิดภาวะทุพพลภาพความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันลดลง (activity of daily living, ADL) เพิ่มความเสี่ยงโรคหลอดเลือดสมองกลับซ้ำและอัตราการเสียชีวิตที่มากขึ้น<sup>5</sup> นอกจากนี้พบว่ามีการลดลงของความสามารถในการรู้คิด (cognitive ability) เนื่องจากผู้ป่วยไม่สามารถเข้ารับการรักษาและฟื้นฟูสมรรถภาพทางการเคลื่อนไหวและการสื่อสารได้เต็มศักยภาพ<sup>6</sup>

การวินิจฉัยที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพสามารถเพิ่มโอกาสในการรักษาภาวะซึมเศร้าให้หายขาดและช่วยลดผลข้างเคียงที่อาจเกิดจากการใช้ยาซึ่งพบได้บ่อยในผู้สูงอายุ นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนทางกายและส่งเสริมคุณภาพชีวิตให้ดีขึ้น ซึ่งวิธีการรักษาประกอบไปด้วยการรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological treatment) ได้แก่ การบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม ร่วมกับการรักษาด้วยยา (pharmacological treatment) ซึ่งยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้รับการพิจารณาเป็นยาหลักสำหรับการรักษาในกลุ่มผู้สูงอายุที่มีภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง นอกจากนี้มีการศึกษาพบว่ายาในกลุ่ม psychostimulant เช่น methylphenidate มีประสิทธิภาพสามารถลดอาการซึมเศร้าได้<sup>8</sup> หากอาการรุนแรงรักษาด้วยยาไม่ได้ผล อาจพิจารณาให้การรักษาด้วยวิธีปรับเปลี่ยนการทำงานของสมอง (neuromodulation) ได้แก่ วิธีการรักษาด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy) การกระตุ้นสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิด repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) และการกระตุ้นสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิด transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) จากการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพต่อการรักษาในผู้ป่วยสูงอายุเช่นกัน

## 2. อุตการณ์ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (incidence of post-stroke depression)

ภาวะซึมเศร้าเป็นปัญหาทางอารมณ์ที่พบได้บ่อยที่สุดหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมองประมาณร้อยละ 33<sup>9</sup> ในผู้ป่วยหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมองเมื่อเทียบกับคนปกติแต่ละช่วงวัยและอายุเดียวกัน โดยพบว่ามีเพียงร้อยละ 13<sup>10</sup> อุตการณ์การเกิดนั้นมีความแตกต่างกันไปตามระยะเวลาแหล่งที่เก็บข้อมูล รวมทั้งการใช้เครื่องมือประเมินภาวะซึมเศร้าที่ต่างกันไป ซึ่งการศึกษาอุบัติการณ์มีประโยชน์ในการเฝ้าระวังและติดตามความชุก โดยสามารถแบ่งการพิจารณาได้ตามเกณฑ์ดังต่อไปนี้

2.1 ระยะเวลาหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง พบว่าความชุกของภาวะซึมเศร้าเกิดในช่วงแรกมากกว่าช่วงหลังของการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยเกิดสูงสุดในช่วงปีแรกและลดลงในช่วงปีหลัง ซึ่งพบว่าค่าความชุกเท่ากับร้อยละ 33 ช่วง 3 เดือนและ ร้อยละ 29 ช่วง 1 ปี เป็นต้นไป<sup>9</sup>

2.2 สถานที่รักษาผู้ป่วยต่อเนื่องโรคหลอดเลือดสมอง กลุ่มคนไข้ที่รักษาตัวในโรงพยาบาล (แผนกผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง แผนกอายุรกรรม ศูนย์กายภาพ) มีความชุกของภาวะซึมเศร้าสูงกว่าผู้ป่วยที่กลับไปอยู่ในชุมชน<sup>11,12</sup>

ส่วนอุบัติการณ์ของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทยนั้นได้มีการเก็บรวบรวมข้อมูลดังที่แสดง

ในตารางที่ 1<sup>13-20</sup> ซึ่งมีความหลากหลายเนื่องจากความแตกต่างของกลุ่มประชากร อายุ แบบประเมินที่ใช้และช่วงเวลาติดตาม

**ตารางที่ 1** การเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุประเทศไทย

การศึกษา	แหล่งเก็บข้อมูล	อายุ	จำนวนประชากร	แบบประเมิน	ระยะเวลาที่ติดตาม	ความชุก
Papitak <sup>14</sup> (2020)	ผู้ป่วยใน	63.71 ปี	328 คน	PHQ2, PHQ9	6 เดือน	28.1%
Withatanang <sup>15</sup> (2018)	ผู้ป่วยนอก	62.04±13.01 ปี	130 คน	CES-D	ไม่ได้ระบุ	10.8%
Kuptniratsaikul <sup>16</sup> (2013)	เวชศาสตร์ ฟื้นฟู	62.1±12.5 ปี	327 คน	HADS	1 ปี	21.2%
Kapaerdee <sup>17</sup> (2013)	เวชศาสตร์ ฟื้นฟู	62.19±14 ปี	200 คน	HADS	ไม่ได้ระบุ	21.5%
Kitisomprayoonkul <sup>18</sup> (2010)	เวชศาสตร์ ฟื้นฟู	63.4±11.2 ปี	118 คน	GDS	72 ชั่วโมง	56.6%
Nidhinandana <sup>19</sup> (2010)	ผู้ป่วยนอก ประสาท วิทยา	60.7±2.3 ปี	101 คน	GDS	14.8 เดือน	49.5%
Kuptniratsaikul <sup>20</sup> (2009)	เวชศาสตร์ ฟื้นฟู	62.1±12.1 ปี	285 คน	HADS	>1 เดือน	37.8%

หมายเหตุ: ดัดแปลงจาก ตารุจ อนิวรรณตพงษ์ วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย<sup>13</sup> คำย่อ: PHQ2 (2-item Patient Health Questionnaire), PHQ9 (9-item Patient Health Questionnaire), CES-D (Center for Epidemiologic Studies Depression Scales), HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale), GDS (Geriatric Depression Scale) ระยะเวลาที่ติดตาม หมายถึง ระยะเวลาที่ติดตามหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

### 3. พยาธิสรีรวิทยาการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (pathophysiology of post-stroke depression)

การศึกษาศาสตร์ของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองเกิดจากหลายปัจจัยได้แก่ ประสาทชีววิทยา (neurobiological factor) ที่มีการเปลี่ยนแปลงหลังเกิดรอยโรคในสมองซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับซีกสมองหรือตำแหน่งเฉพาะบางอย่าง ขนาดของรอยโรค ส่งผลต่ออาการของภาวะซึมเศร้าที่ต่างกัน นอกจากนี้ปัจจัยทางด้านพฤติกรรมและสังคม (psychological factor) ได้แก่ การประสบเหตุการณ์ร้ายในอดีต การถูกทอดทิ้งจากครอบครัว

#### 3.1 ปัจจัยทางประสาทชีววิทยา (neurobiological factors)

- ตำแหน่งของการเกิดรอยโรค (lesion location) มีหลายการศึกษาพบว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มี

รอยโรคบริเวณผิวสมองซีกซ้าย ตำแหน่งของสมองส่วนหน้า (left frontal lobe) และสมองส่วนปมประสาทฐาน (basal ganglia) มักจะสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้า รวมเรียกว่า “frontal subcortical circuits (FSC)”<sup>21-24</sup> เนื่องจากเป็นบริเวณที่ควบคุมการแสดงออกทางอารมณ์และกระบวนการตัดสินใจ อาการแสดงมักพบแบบเชื่องช้า (psychomotor retardation) เฉยเฉย (apathy) ขาดแรงจูงใจและความสามารถในการเรียนรู้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าการมีเลือดออกขนาดเล็กในเนื้อสมอง (microbleeds) หรือรอยโรคสมองที่เกิดจากหลอดเลือดขนาดเล็ก (severe microvascular lesions) บริเวณสมองส่วนพอน (pontine) และรอยโรคบริเวณกลีบสมองใหญ่ (lobar cerebrum) เพิ่มโอกาสการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองได้

• ขนาดของรอยโรคหลอดเลือดสมอง (infarction size or hemorrhagic size)

ขนาดของรอยโรคหลอดเลือดสมองที่มีขนาดใหญ่และหลายตำแหน่งเพิ่มโอกาสเกิดความเสียหายบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมอารมณ์ พฤติกรรม และการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีได้มากขึ้นทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้าได้มากกว่าผู้ที่มียโรคขนาดเล็ก<sup>25</sup>

• ทฤษฎีการเกิดภาวะซึมเศร้าจากภาวะหลอดเลือดผิดปกติในผู้สูงอายุ (concept of vascular depression)<sup>26</sup>

เกิดจากพยาธิสภาพจากหลอดเลือดขนาดเล็ก (small vessels) ที่มีการเปลี่ยนแปลงตามอายุ พบร่วมกับการมีปัจจัยเสี่ยงเกี่ยวกับโรคหลอดเลือดและหัวใจ เช่น ความดันโลหิตสูงและไขมันในโลหิตสูง ส่งผลให้เกิดภาวะหลอดเลือดอุดตันที่สมองส่วน white matter บริเวณรอบโพรงสมอง (periventricular area) มักพบร่วมกับมีปัจจัยกระตุ้นทางภาวะจิต การมีประสบการณ์ชีวิตที่เลวร้าย ความรู้สึกที่ถูกทอดทิ้งจากครอบครัว ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า ปริมาตรรอยโรคบริเวณ white matter ที่มากขึ้นมีความสัมพันธ์กับอาการซึมเศร้าที่รุนแรงมากขึ้น หลักการการจะวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าจากโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก (small vessels) มีข้อสนับสนุนดังต่อไปนี้

1. มีหลักฐานของการเกิดรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็กในผู้สูงอายุที่มีภาวะสมองเสื่อมร่วมด้วยหรือไม่ก็ได้

2. ไม่เคยได้รับการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าก่อนการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง

3. มีปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก

4. พบว่ามีภาวะซึมเศร้าเกิดขึ้นพร้อม ๆ กับการมีปัจจัยเสี่ยงของโรคหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก

5. มีอาการที่เข้าได้กับภาวะซึมเศร้าจากโรคหลอดเลือดสมอง เช่น ความสามารถในการบริหารจัดการลดลง (executive dysfunction) ความเร็วในการทำกิจกรรมที่ต้องมีลำดับขั้นตอนลดลง (processing speed) และ เชื่องซึม ข้อสังเกตของภาวะซึมเศร้าจากโรคหลอดเลือดสมองนั้น มักจะเกิดกับผู้ที่มียอายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป สัมพันธ์กับการเกิดภาวะสมองเสื่อม ไม่ค่อยตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านเศร้า ซึ่งภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองมีสาเหตุส่วนหนึ่งเป็นดังกล่าวนี

• ความผันแปรทางพันธุกรรม (gene polymorphism)

ระดับของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin) มีความสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง จึงมีการศึกษาระดับยีนที่ควบคุมการสร้างตัวเก็บกลับเซโรโทนิน (serotonin transporter gene) ได้แก่ serotonin transporter gene-linked promoter region (5-HTTLPR) genotype โดย

ถ้าผู้ป่วยมี 5-HTTLPR short variant genotype พบร่วมการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองชนิดหลัก (major depressive PSD) ซึ่งแบ่งเป็นผู้ป่วยที่มี S-allele และ L-allele ส่งผลต่อการแสดงออกทางอารมณ์ต่อความเครียดที่แตกต่างกัน กรณีผู้ป่วยมี S-allele เพิ่มความเสี่ยงของการเกิดภาวะซึมเศร้า เนื่องจากเพิ่มการทำงานของตัวเก็บกลับและลดการสร้างเซโรโทนิน ในขณะที่กลุ่มผู้ป่วยที่มีเซโรโทนิน L-allele พบว่ามีผลป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง<sup>27</sup>

• ทฤษฎีสารสื่อประสาท (neurotransmitter hypothesis)<sup>21</sup>

การมีรอยโรคหลอดเลือดสมองที่บริเวณสมองใหญ่ (cerebrum) รบกวนการสื่อกระแสประสาทจากสมองส่วนกลาง (midbrain) และก้านสมอง (brainstem) ที่ส่งต่อไปยังสมองส่วนทาลามัส (thalamus) ปมประสาทฐาน (basal ganglia) และสมองส่วนหน้า (frontal cortex) ทำให้เกิดการลดลงของปริมาณสารสื่อประสาทในกลุ่มที่มีไบโอเจนิคเอมีน (biogenic amine) เป็นองค์ประกอบ ได้แก่ เซโรโทนิน (serotonin: 5-HT)<sup>28</sup>, โดปามีน (dopamine: DA) และ นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine: NE)<sup>28</sup> ทำให้เกิดอารมณ์ซึมเศร้า จึงเป็นที่มาของการใช้ยาต้านเศร้าในกลุ่มที่ยับยั้งการเก็บกลับของเซโรโทนินและนอร์เอพิเนฟริน ได้แก่ selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) และ selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของกลูตาเมต (glutamate)<sup>29</sup> มักสูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าจากโรคหลอดเลือดสมอง โดยกลูตาเมตเป็นสารสื่อประสาทที่ทำหน้าที่กระตุ้นให้เซลล์ประสาทในสมองโดยเฉพาะบริเวณฮิปโปแคมปัส (hippocampus) อยู่ในระดับตื่นตัวตลอดเวลา ทำให้เซลล์ประสาทไม่สามารถซ่อมแซมตัวเองและแตก่างแหประสาทใหม่ เพื่อเกิดการเชื่อมโยงกระบวนการส่งกระแสประสาทได้ตามปกติ ซึ่งอาจส่งผลต่อการควบคุมอารมณ์และการเรียนรู้ จนเป็นเหตุให้เกิดภาวะสมองเสื่อมในอนาคตได้

• ทฤษฎีภูมิคุ้มกันผิดปกติ (immune dysfunction hypothesis)

ภาวะซึมเศร้ามีความสัมพันธ์กับระดับเซโรโทนินที่ลดลงจากการที่มีการสร้าง indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) ซึ่งเป็น tryptophan-metabolizing enzyme และสมองส่วน white matter ที่ขาดเลือดมากขึ้น (white matter hyperintensity) เนื่องจากระดับจาก hs-CRP ที่เพิ่มสูงขึ้น เมื่อเส้นเลือดในสมองอุดตันหรือมีการฉีกขาดร่างกายตอบสนองโดยการกระตุ้นการหลั่งสารอักเสบ (cytokines) ได้แก่ IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-18, CRP ที่มากขึ้น และ IL-10 ที่ลดลง<sup>30</sup>

• ทฤษฎีกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทจากสมองส่วน

ไฮโปทาลามัส-ต่อมใต้สมองพิทูอิทารี-ต่อมหมวกไต (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis activation; HPA axis)

การทำงานของระบบสมองส่วนไฮโปทาลามัส-ต่อมใต้สมองพิทูอิทารี-ต่อมหมวกไต จะตอบสนองต่อการเกิดโรคหลอดเลือดสมองโดยเพิ่มระดับของกลูโคคอร์ติคอยด์ (glucocorticoid) ส่งผลให้มีการหลั่งฮอร์โมนคอร์ติซอล (cortisol) มากขึ้น เรียกว่า ภาวะการหลั่งคอร์ติซอลมากเกินไป (hypercortisolism)<sup>31</sup> กระตุ้นให้เกิดการหลั่งสารอักเสบ บางการศึกษาพบว่า การหลั่งของสารอักเสบเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดภาวะการหลั่งคอร์ติซอลมากเกินไป จากการศึกษาพบว่ากลูโคคอร์ติคอยด์ส่งผลเสียหายเฉพาะตำแหน่ง โดยเฉพาะฮิปโปแคมปัส และตำแหน่งก่อนสมองส่วนหน้า (prefrontal cortex) มีผลสำคัญในการควบคุมอารมณ์

- ทฤษฎีการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis hypothesis)

ภาวะซึมเศร้าส่งผลเซลล์ประสาทและปริมาตรสมองส่วนฮิปโปแคมปัสลดลง ซึ่งทฤษฎีนี้สอดคล้องกับหลักการของยาต้านเศร้าที่เพิ่มจำนวนเซลล์ประสาทในฮิปโปแคมปัส เมื่อเกิดภาวะหลอดเลือดสมองจะทำให้เกิดการหลั่งกลูโคคอร์ติคอยด์และสารอักเสบมากขึ้น ส่งผลต่อการสร้างเซลล์ประสาทใหม่และการหลั่ง brain-derived neurotrophic factor (BDNF) ที่ลดลง ซึ่งทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาทสำคัญในการทำให้เซลล์ประสาททำงานได้ตามปกติและควบคุมการสร้างเซลล์ประสาทที่สำคัญต่อการควบคุมอารมณ์ จึงสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง<sup>32</sup>

### 3.2 ปัจจัยทางด้านจิตสังคม (psychological factor)<sup>33,34</sup>

นอกจากปัจจัยทางประสาทชีววิทยาแล้ว ปัจจัยทางด้านจิตสังคมสัมพันธ์กับการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง เป็นเหตุกระตุ้นหรือเป็นเหตุปัจจัยที่เกิดการสะสมมาตั้งแต่ก่อนจะแสดงอาการ ได้แก่ อุปนิสัยขาดความมั่นใจ การมีโรคประจำตัวทางจิตเวช การประสบเหตุกดดันและประสบการณ์เลวร้ายในชีวิต เมื่อเข้าสู่ระยะที่ผู้ป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง เกิดภาวะทุพพลภาพและการเปลี่ยนสถานะเป็นผู้พึ่งพิงก็เป็นปัจจัยส่งเสริม จึงนำไปสู่การแยกตัวจากสังคมเกิดความไม่มั่นคงทางอารมณ์ นำมาซึ่งภาวะซึมเศร้า

### 4. ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง<sup>35</sup> (risk factors of post-stroke depression)

ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง

แบ่งเป็น 3 ปัจจัยได้แก่ ปัจจัยความเสี่ยงที่มีมาก่อนการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ปัจจัยเสี่ยงจากการป่วยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง และปัจจัยเสี่ยงหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง

#### ปัจจัยเสี่ยงช่วงก่อนการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง

1. เพศหญิง
2. มีประวัติครอบครัวเป็นโรคทางจิตเวช
3. ผู้ที่อารมณ์แปรปรวนง่าย

#### ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดจากโรคหลอดเลือดสมอง

1. รอยโรคขนาดใหญ่และหลายตำแหน่ง
2. โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดบริเวณสมองส่วนหน้า
3. โรคหลอดเลือดสมองที่เกิดบริเวณเบซัลแกงเกลีย (basal ganglia)

#### ปัจจัยเสี่ยงที่เกิดหลังจากโรคหลอดเลือดสมอง

1. ช่วงเวลาหนึ่งปีหลังจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง
2. การเกิดภาวะทุพพลภาพขั้นรุนแรงทำให้ต้องเปลี่ยนสถานะเป็นภาวะพึ่งพา (dependence)
3. การมีรอยโรคในสมองส่วนไวท์แมตเตอร์ (diffuse white matter damage)
4. การแยกตัวออกจากสังคม

### 5. อาการของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง และข้อแตกต่างในผู้สูงอายุ (symptoms of post-stroke depression and difference between adults and the elderly)<sup>36</sup>

อาการซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุมักพบมากที่สุดในช่วงหนึ่งปีแรกหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยอาการแสดงในกลุ่มผู้สูงอายุในช่วง 3 เดือนแรกมักจะแสดงออกด้วยอาการทางกาย เช่น อาการเบื่ออาหาร มีปัญหาเรื่องการนอนหลับทั้งหลับยากและตื่นกลางดึก อาการอ่อนเพลีย เชื่องซึม ซึ่งมีลักษณะคล้ายกับอาการของโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าอาการโศกเศร้า เสียใจ อยากฆ่าตัวตาย (ดังแสดงในตารางที่ 2)<sup>36</sup> โดยมีอัตราการเกิดถึงร้อยละ 30 ของคนไข้ทั้งหมด โดยมีข้อสังเกตว่าผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง มักแยกตัวจากสังคมมากกว่าที่จะแสดงอาการรบกวนใจเมื่อเทียบกับกลุ่มอาการซึมเศร้าในผู้สูงอายุจากภาวะโรคทางกายอื่น ๆ



ตารางที่ 2 ข้อแตกต่างระหว่างอาการแสดงภาวะซึมเศร้าในประชากรทั่วไปและผู้สูงอายุ<sup>36</sup>

	ผู้ป่วยผู้ใหญ่ทั่วไป	ผู้ป่วยสูงอายุ
อารมณ์เศร้า	+++	+(+)
ภาวะความรู้คิดที่แย่งลง	+	+++
ภาวะเชื่องช้า	++	++
อาการทางกาย	+	+++
อาการวิตกกังวล	+(+)	+++
อาการทางจิตเวช	(+)	++
อาการหลงผิดว่าเจ็บป่วย	+	++

หมายเหตุ + หมายถึง พบได้น้อย ++ พบได้ปานกลาง +++ พบได้มาก

จากสาเหตุเบื้องต้นทำให้แพทย์วินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุได้ยาก ผู้สูงอายุมักไม่แสดงอาการ ซึมเศร้า ร้องไห้ ชัดเจน แต่ส่วนใหญ่แสดงออกในรูปแบบความรู้สึกรู้ค่า รู้สึกผิด ไม่อยากทำกิจกรรมที่เคยทำหรืออาจจะมาด้วยอาการสำคัญอย่างอื่นที่พบได้บ่อยและต้องนึกถึงภาวะซึมเศร้าด้วยได้แก่ ความจำถดถอยลงและสมาธิสั้นลง ซึ่งอาจเกิดจากภาวะซึมเศร้าเองหรือจากภาวะหลอดเลือดสมองขนาดเล็กที่ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า (vascular depression)<sup>26</sup> แล้วนำไปสู่การเกิดภาวะสมองเสื่อม อุปสรรคต่อมาในการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ ได้แก่ ผู้ป่วยสูงอายุที่มีปัญหาการรู้คิดและความเสื่อม ของระบบประสาท ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีปัญหาด้านการสื่อสารหรือมีความผิดปกติของการใช้ภาษา (aphasia) ผู้ป่วยมักจะให้ประวัติและความร่วมมือในการตรวจร่างกายได้ลดลง การประเมินที่ได้อาจไม่แม่นยำ จึงต้องอาศัยข้อมูลจากญาติหรือผู้ดูแลใกล้ชิด รวมทั้งควรเลือกใช้เครื่องมือพิเศษในการตรวจผู้ป่วยที่มีปัญหาการสื่อสารและปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

**6. การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (diagnostic criteria)**

ในแง่การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองนั้นไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัยที่เฉพาะเจาะจง ปัจจุบันจึงนิยมอ้างอิงเกณฑ์วินิจฉัยตามนิยาม DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)<sup>37</sup> โดยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองถูกจัดอยู่ในกลุ่มภาวะซึมเศร้าที่เกิดจากโรคทางกายและส่งผลกระทบต่อการทำงานหรือการดำรงชีวิตหรือการทำงาน (depressive disorder due to another medical condition)

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง

Depressive disorder due to another medical condition - DSM-5

A. มีช่วงอารมณ์เศร้าหรือช่วงที่มีความสนใจหรือพึงพอใจในกิจกรรมต่าง ๆ ลดลง เป็นอาการเด่นและคงอยู่

B. มีหลักฐานชัดเจนว่าประวัติหรือผลการตรวจร่างกายหรือผลทางห้องปฏิบัติการเป็นผลที่เกิดจากการมีพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดสมอง

C. ความผิดปกติไม่สามารถอธิบายได้ด้วยสภาวะผิดปกติทางจิตอื่น ๆ เช่น โรคจากการปรับตัวที่ผิดปกติ (adjustment disorder)

D. ความผิดปกติไม่ได้เกิดในช่วงที่มีภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium)

E. ความผิดปกติส่งผลให้เกิดความเครียดหรือสูญเสียความสามารถในการเข้าสังคมหรือการทำงาน

ภาวะซึมเศร้าจากโรคหลอดเลือดสมองแบ่งเป็นชนิดดังต่อไปนี้

1. ชนิดอาการคล้ายกับภาวะซึมเศร้าหรือซึมเศร้าเล็กน้อย (with depressive feature)

2. ชนิดมีอาการแบบโรคซึมเศร้า (with major depressive-like episode)

3. ชนิดผสมแบบอาการฟุ้งพล่าน (mania) และเกือบฟุ้งพล่าน (hypomania) (with mixed features)

โดยผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์ของการมีโรคซึมเศร้าชนิด major depressive-like disease จะต้องมีอาการอย่างน้อย 5 ข้อใน 9 ข้อ โดยต้องมีข้อ 1 และ 2 ร่วมด้วยเสมอ ระยะเวลาของอาการต้องเป็นเกือบทุกวันในช่วงอย่างน้อย 2 สัปดาห์

เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้า (with major depressive-like episode)

Criteria for Major Depressive Episode – DSM-5

1. มีอาการซึมเศร้าเกือบตลอดเวลาทั้งวัน

2. มีความสนใจหรือพึงพอใจลดลงเกือบทุกกิจกรรมที่เคยทำ

3. น้ำหนักลดหรือน้ำหนักขึ้นผิดปกติอย่างไม่ตั้งใจ
4. มีอาการนอนไม่หลับหรือหลับมากผิดปกติ
5. มีอาการกระวนกระวายหรือเซื่องซึ้งผิดปกติจนผู้อื่นสังเกตเห็น
6. มีอาการอ่อนเพลีย
7. มีความรู้สึกไม่มีคุณค่าหรือรู้สึกผิดมากเกินไป
8. ความสามารถในการทำสมาธิ หรือ ตัดสินใจแย่ง
9. มีความคิดอยากตายหรือฆ่าตัวตายบ่อยขึ้น

ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการเข้าได้มากกว่า 2 ข้อ แต่ไม่ถึง 5 ข้อ จะเข้าได้กับการวินิจฉัยว่าเป็นอาการซึมเศร้าเล็กน้อย (depressive feature) แต่ถ้าผู้ป่วยมีอาการไม่เข้ากับเกณฑ์ใดเลยทั้ง 2 ชนิด ร่วมกับมีอาการฟุ้งพล่าน (mania) หรือ เกือบฟุ้งพล่าน (hypomania) ร่วมด้วย ให้พิจารณาเป็นภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองชนิดอาการแสดงแบบผสม (with mixed features)

## 7. การวินิจฉัยแยกโรค (differential diagnosis of post-stroke depression)

7.1 ภาวะวิตกกังวลหลังโรคหลอดเลือดสมอง (post stroke anxiety)

เป็นความผิดปกติทางจิตใจที่เกิดขึ้นหลังโรคหลอดเลือดสมองเป็นอันดับที่ 2 รองจากภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองพบได้ประมาณร้อยละ 25 โดยมักเป็นแบบภาวะกังวลทั่วไป (generalized anxiety) มากที่สุด ความแตกต่างของอาการจาก DSM-5 คือ อาการเด่นเป็นความวิตกกังวลจนกระทบกับชีวิตประจำวันอย่างน้อย 6 เดือน ร่วมกับอาการอย่างน้อย 3 ข้อ จากอาการต่อไปนี้ คือ อาการกระสับกระส่ายหรือรู้สึกหวาดหวั่นไม่ปลอดภัย อ่อนเพลียง่าย ไม่มีสมาธิหรือใจลอยหงุดหงิด ปวดกล้ามเนื้อและมีความผิดปกติของการนอนหลับ โดยที่ร้อยละ 75 ของคนไข้ มักมีภาวะซึมเศร้าร่วมด้วย

7.2 ภาวะทางอารมณ์และพฤติกรรมที่เกิดฉับพลัน ทั้งอาการวิตกกังวล ร้องไห้ ก้าวร้าว (catastrophic reaction)

ผู้ป่วยจะมีอาการแสดงทางอารมณ์ที่รุนแรงและชัดเจน เช่น อาการกังวล กระวนกระวาย ก้าวร้าว ร้องไห้ เกิดจากไม่สามารถทำกิจกรรมที่เคยทำได้เองมาก่อน พบได้ในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองราว ร้อยละ 3-20 โดยพบว่าสัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองและมักพบในคนไข้ที่มีรอยโรคบริเวณใต้เปลือกสมอง (subcortical) และเบซัลแกงเกลีย

7.3 ภาวะที่ไม่สามารถควบคุมการหัวเราะและร้องไห้ (pseudobulbar affect or pathological laughing and crying)

เป็นภาวะที่ไม่สามารถควบคุมอารมณ์และการ

แสดงออกโดยการแสดงอารมณ์มากผิดปกติมักมีอาการร้องไห้หรือหัวเราะแบบไม่เหมาะสมกับสถานการณ์ที่เกิดขึ้น อาจเกิดได้ตั้งแต่ไม่กี่วินาทีจนถึงหลายนาที พบว่าเกิดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองได้ร้อยละ 15 ภาวะนี้สามารถแยกจากภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองตรงที่ผู้ป่วยไม่ได้มีปัญหาที่อารมณ์ภายใน แต่เกิดจากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมการแสดงออกของอารมณ์ ซึ่งอธิบายได้จากรอยโรคในสมองบริเวณ prefrontal corticobulbar tract หรือบริเวณเบซัลแกงเกลีย อาการที่เกิดขึ้นทำให้ผู้ป่วยรู้สึกอับอาย ซึ่งส่งผลให้เกิดการแยกตัวออกจากสังคม นอกจากการรักษาด้วยยาต้านเศร้า ยากลุ่มลิโดโปปา (levodopa), กลูตาเมท (glutamatergic agents) และเดกซ์โทรเมโทแฟน/ควินิดิน (dextromethorphan/quinidine)<sup>38</sup> พบว่ามีประโยชน์เช่นกัน

## 7.4 ภาวะไม่แสดงอารมณ์ (post stroke apathy)

ผู้ป่วยมักมีอาการหมดความสนใจในสิ่งต่าง ๆ เฉยชา ไม่แสดงออกทางอารมณ์ต่อเหตุการณ์ต่าง ๆ ทั้งทางบวกและทางลบ ลักษณะอาการคล้ายคลึงกับภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง พบความแตกต่างตรงที่ผู้ป่วยที่มีภาวะไม่แสดงอารมณ์มักไม่มีปัญหาเรื่องอารมณ์เศร้าและความคิดอยากตาย แต่อาการของผู้ป่วยซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองอาจแสดงออกทางกาย เช่น กระสับกระส่ายและหงุดหงิดข้อสังเกตต่อมา คือ ภาวะไม่แสดงอารมณ์ มักไม่ตอบสนองต่อยาต้านเศร้า แต่จะได้ผลดีด้วยวิธีการรักษาแบบไม่ใช้ยา เช่น จิตบำบัดและการทำกายภาพฟื้นฟูโรคหลอดเลือดสมอง ซึ่งภาวะนี้พบร่วมกับภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองได้เช่นกันโดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้ารุนแรง สำหรับกรณีนี้ที่ผู้ป่วยมีทั้งอาการซึมเศร้าและไม่แสดงอารมณ์จะมีความสัมพันธ์กับภาวะการรู้คิดบกพร่อง โดยเฉพาะเขาวนปัญญา ด้านการพูดและการทำงานของสมองส่วนหน้า<sup>39</sup> มากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าแต่ไม่มีอาการไม่แสดงอารมณ์ ผลเสียคือทำให้ส่งผลกระทบต่อการรักษาและการทำกายภาพบำบัดในแง่สังคมทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะแยกตัวออกจากสังคม

## 8. การคัดกรองภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยสูงอายุ (screening for post-stroke depression)

เนื่องจากความชุกของการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุมีอัตราการเกิดสูงขึ้น ในทางเวชปฏิบัติจึงมีข้อเสนอแนะให้คัดกรองภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยหลอดเลือดสมองทุกราย โดยอ้างอิงแนวทางปฏิบัติของ Canadian Strokes Best Practices<sup>40</sup> และ American Heart Association<sup>41</sup> (AHA) for Adult Stroke Rehabilitation and

Recovery 2016 เพื่อให้การวินิจฉัยที่รวดเร็วเพิ่มโอกาสการรักษาหายขาดและเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย

### 8.1 ข้อแนะนำในการคัดกรองภาวะซึมเศร้าหลังเกิดโรคหลอดเลือดสมอง<sup>40</sup>

1. การคัดกรองควรทำโดยเครื่องมือที่เหมาะสมกับบริบทและมีการทดลองใช้แล้ว

2. ควรประเมินหาปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดภาวะซึมเศร้า โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็นโรคซึมเศร้ามาก่อน เพื่อติดตามอาการอย่างใกล้ชิดในกลุ่มที่มีความเสี่ยงสูง ควบคู่ไปกับการแก้ไขสาเหตุที่แก้ได้

3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการสื่อสาร ทำให้ไม่สามารถเชื่อถือผลการทดสอบที่ใช้การถามตอบทางคำพูดได้ ควรใช้วิธีการในการประเมินแบบอื่น เช่น การซักถามพูดคุยกับญาติหรือผู้ดูแล การใช้เครื่องมือคัดกรองที่ได้รับการออกแบบเป็นพิเศษหรือรับการประเมินจากผู้เชี่ยวชาญ

### 8.2 หลักการคัดกรองภาวะซึมเศร้า

การตรวจคัดกรองภาวะซึมเศร้าควรคัดกรองตั้งแต่ช่วงต้นที่ได้รับการรักษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้า อารมณ์เปลี่ยนแปลงชัดเจนหรือมีปัจจัยเสี่ยง เช่น โรคหลอดเลือดสมองที่รุนแรงมากมีโอกาสทำให้ผู้ป่วยเปลี่ยนสถานะเป็นภาวะพึ่งพิง ผู้ป่วยที่มีความรู้คิดบกพร่อง และผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคซึมเศร้ามาก่อน หลังจากนั้นควรมีการประเมินเป็นระยะเมื่อผู้ป่วยมีการเปลี่ยนแปลงหรือมีการปรับเปลี่ยนแผนการรักษา ได้แก่ ช่วงที่เปลี่ยนจากผู้ป่วยในระยะเฉียบพลันไปเป็นผู้ป่วยในระยะฟื้นฟู ช่วงก่อนผู้ป่วยจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลและช่วงที่มาติดตามการรักษาแบบผู้ป่วยนอก

### 8.3 เครื่องมือสำหรับคัดกรองภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ

ถึงแม้การสัมภาษณ์ทางจิตวิทยาโดยจิตแพทย์จะเป็นวิธีการที่ดีที่สุดในการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง แต่ด้วยปัญหาจำนวนจิตแพทย์ที่ไม่เพียงพอ การเลือกใช้เครื่องมือคัดกรองตามแต่ละบริบทจึงมีบทบาทสำคัญในการช่วยวินิจฉัยผู้ป่วยซึมเศร้าให้ได้รับการรักษาอย่างรวดเร็ว

#### กรณีผู้ป่วยไม่มีปัญหาในการสื่อสาร

#### 1. Geriatric Depression Scale (GDS)

มีความเหมาะสมกับผู้สูงอายุ เนื่องจากรูปแบบคำถามที่สั้นผู้ป่วยสามารถประเมินด้วยตัวเอง มีทั้งฉบับยาว 30 ข้อ และฉบับสั้น 15 ข้อ ผ่านการทดสอบประสิทธิภาพ ทดลองใช้กับผู้ป่วยจริงจำนวนมากและง่ายต่อการใช้งาน กลุ่มที่เหมาะสมคือ ผู้ป่วยที่มีระดับการทำงานของสมองค่อนข้างดีหรือมีภาวะสมองเสื่อมเพียงเล็กน้อย สำหรับประเทศไทยได้มีการแปล Thai GDS โดยกลุ่มฟื้นฟูสมรรถภาพสมอง (Train The Brain

Forum Thailand) ลักษณะเป็นแบบประเมิน 30 ข้อ ให้ผู้สูงอายุเลือกตอบข้อคำถาม ใช่หรือไม่ใช่ เกณฑ์การให้คะแนน คือ 0 และ 1

การแปลความหมาย

0 - 12 คะแนน หมายความว่า ไม่มีภาวะซึมเศร้า

13 - 18 คะแนน หมายความว่า มีความซึมเศร้าเล็กน้อย

19 - 24 คะแนน หมายความว่า มีความซึมเศร้าปานกลาง

25 - 30 คะแนน หมายความว่า มีความซึมเศร้ารุนแรง

#### 2. PHQ-9 (9-item Patient Health Questionnaire)

เป็นแบบคัดกรองภาวะซึมเศร้าในระยะเวลา 2 สัปดาห์ที่ผ่านมา สามารถประเมินด้วยตนเองได้ มีข้อคำถามทั้งหมด 9 ข้อ ให้เลือกคำตอบตามระดับเป็นตัวเลข 0-3 คะแนนเต็ม 27 คะแนน มีการแปลเป็นภาษาไทย ข้อดี คือ ทำได้ง่าย ใช้ระยะเวลาสั้น สามารถใช้เป็นเครื่องมือสำหรับคัดกรองและติดตามผลการรักษาโดยมีการศึกษาในประเทศไทยที่โรงพยาบาลศิริราชใช้ PHQ-9 ในการประเมินภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองเปรียบเทียบกับวิธีการสัมภาษณ์โดยจิตแพทย์ โดยใช้จุดตัดที่ 6 คะแนน พบว่ามีความไวของเครื่องมือ (sensitivity) 0.87 และความแม่นยำ (specificity) 0.75<sup>42</sup> นับว่าเป็นเครื่องมือที่ดีสำหรับการคัดกรองภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง

#### 3. 21-item Hamilton Rating Scale for Depression (HRS-D)<sup>43</sup>

เป็นแบบคัดกรองที่มีฉบับภาษาไทย ประกอบด้วยคำถาม 21 ข้อ ประเมินภาวะซึมเศร้า 17 ข้อ และประเมินอาการอื่น ๆ 4 ข้อ มีข้อจำกัดตรงที่ผู้ประเมินต้องมีความชำนาญในการสังเกตและตัดสินอาการซึมเศร้าของผู้ป่วยที่อยู่ในโรงพยาบาล ผู้ประเมินจึงควรต้องได้รับการฝึกฝน แบบคัดกรองนี้สามารถนำไปใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะซึมเศร้าและใช้ในการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามระดับความรุนแรงของโรค เป็นประโยชน์ในการทำนายผลการรักษา

#### 4. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>44</sup>

เป็นแบบคัดกรองที่ใช้ทดสอบภาวะซึมเศร้าและวิตกกังวลในโรงพยาบาลประกอบด้วยคำถาม 14 ข้อ แบ่งเป็น 2 หมวดหมู่ เกี่ยวกับภาวะซึมเศร้า 7 ข้อ และเกี่ยวกับภาวะวิตกกังวล 7 ข้อ โดยให้ประเมินคะแนนด้วยตนเอง แต่ละข้อให้คะแนนตั้งแต่ 0-3 กำหนดเวลา 5 นาที คิดคะแนนข้อคู่ทั้งหมดรวมกันสำหรับอาการซึมเศร้า โดยจุดตัดคือ 11 คะแนน ขึ้นไป หมายถึง มีภาวะซึมเศร้า ข้อดีของเครื่องมือชนิดนี้คือ ข้อ



คำถามที่สั้น ใช้ระยะเวลาสั้น มีความแม่นยำ และได้รับการแปลเป็นภาษาไทย

5. Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)<sup>45</sup>

แบบคัดกรองภาวะซึมเศร้าในชุมชนมีข้อคำถาม จำนวน 20 ข้อ เป็นการประเมิน 4 ด้าน คือ ความเชื่อที่เกิดจากการรู้คิด อารมณ์ความรู้สึก พฤติกรรมที่แสดงออกและอาการเปลี่ยนแปลงทางด้านร่างกาย มีข้อคำถามด้านลบจำนวน 16 ข้อ และข้อคำถามด้านบวกจำนวน 4 ข้อ โดยสอบถามในช่วง 1 สัปดาห์ที่ผ่านมา ค่าคะแนนรวม 60 คะแนน ผู้ที่ได้คะแนน 0-15 หมายถึงไม่มีอาการซึมเศร้า ผู้ที่ได้ 16 คะแนนขึ้นไป หมายถึงมีภาวะซึมเศร้า แต่ยังไม่ถึงขั้นมีอาการใช้ในผู้สูงอายุชัดเจน

#### กรณีของผู้ป่วยมีปัญหาด้านการสื่อสาร

ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีความผิดปกติของการใช้ภาษา มักส่งผลกระทบต่อประเมินภาวะซึมเศร้าซึ่งถ้าประเมินด้วยเครื่องมือแบบปกติอาจมีความคลาดเคลื่อนได้ จึงมีการพัฒนาเครื่องมือต่าง ๆ เช่น The Visual Analog Mood Scales (VAMS)<sup>46</sup> เป็นแบบทดสอบชนิดที่ให้ผู้ป่วยประเมินตนเอง ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยมีปัญหาด้านการสื่อสารหรือมีปัญหาด้านการรู้คิด โดยใช้วิธีตอบคำถามด้วยการเลือกรูปภาพ 8 ภาพแทนอารมณ์เศร้า มีความสุข ตึงเครียด หวาดกลัว ลับสน อ่อนเพลีย มีพลังและโกรธ แต่พบว่าเมื่อใช้แบบทดสอบนี้กับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง ผู้ป่วยไม่สามารถทำแบบทดสอบได้ครบ แต่ยังสามารถใช้ได้ผลในผู้ป่วยที่มีปัญหาเฉพาะเรื่องการใช้ภาษาเพียงอย่างเดียว ต่อมาจึงมีการพัฒนาแบบทดสอบ Stroke Aphasic Depression Questionnaire (SADQ)<sup>47</sup> ซึ่งเป็นการใช้แบบสอบถาม 10 ข้อ โดยใช้การสังเกตพฤติกรรม เริ่มทดลองใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการใช้ภาษาที่กลับไปพักฟื้นที่บ้าน โดยใช้ผู้ประเมิน คือ คู่สมรสหรือผู้ดูแล ต่อมาจึงได้มีการปรับข้อคำถามเพื่อให้เหมาะกับพยาบาลเป็นผู้ประเมิน แต่ก็พบปัญหาในผู้ป่วยที่มีรอยโรคสมองบริเวณด้านขวาที่มีลักษณะอารมณ์แบบนิ่งเฉย ไม่แสดงอารมณ์ อาจทำให้เกิดความผิดพลาดในการแปลผลคะแนน จึงนำมาสู่การพัฒนาแบบสอบถาม The Aphasic Depression Rating Scale (ADRS) โดยเริ่มต้นทดลองใช้กับผู้ป่วยในแผนกเวชศาสตร์ฟื้นฟูเพื่อประเมินภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ประกอบไปด้วย 9 ข้อคำถาม แต่ละคำตอบใช้การประเมินคะแนนโดยทีมแพทย์เวชศาสตร์ฟื้นฟู จิตแพทย์ และสหสาขาวิชาชีพ หากคะแนนมากกว่าเท่ากับ 9 คะแนนจาก 32 คะแนน หมายถึงมีภาวะซึมเศร้า ซึ่งมีความน่าเชื่อถือ ความไว และการให้คะแนนที่เฉพาะเจาะจง จึงเป็นแบบทดสอบที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่รับไว้รักษาในโรงพยาบาลที่แผนกฟื้นฟูด้วยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองและมีปัญหาด้านการใช้ภาษา

### 9. ผลกระทบของการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (impact of post-stroke depression)

1. ผลกระทบต่อการฟื้นฟูความสามารถในการใช้ชีวิตและการทำงาน เนื่องจากภาวะซึมเศร้าทำให้เป็นอุปสรรคต่อการทำกายภาพบำบัด เกิดผลเสียต่อการฟื้นฟูสุขภาพทางกาย การเข้าสังคม และการรู้คิด<sup>48</sup>

2. ค่ารักษาพยาบาลที่สูงขึ้นหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมอง โดยพบว่ามีการใช้บริการทางการแพทย์ทั้งแบบผู้ป่วยในและผู้ป่วยนอกมากกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะซึมเศร้าซึ่งส่งผลกระทบต่อค่ารักษาพยาบาลที่มากขึ้น<sup>49</sup>

3. ผลกระทบต่ออัตราการเสียชีวิต ผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตหลังจากเกิดโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะซึมเศร้า 1.6 ถึง 1.9 เท่า<sup>50,51</sup>

4. เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะสมองเสื่อมและการเกิดภาวะทุพพลภาพระยะยาวมากกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะซึมเศร้าถึง 2.2 เท่า<sup>52</sup>

### 10. การรักษาภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (treatment of post-stroke depression)

ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองเป็นภาวะที่รักษาให้หายได้ ถ้าหากได้รับการวินิจฉัยที่ถูกต้อง โดยวิธีการรักษาทั้งแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological intervention) และใช้ยา (pharmacological intervention) และที่สำคัญคือการให้การรักษาแบบเฉพาะเจาะจงกับโรคหลอดเลือดสมอง เช่น การฟื้นฟูทางด้านร่างกายและความคิด การควบคุมปัจจัยเสี่ยงที่จะเกิดโรคหลอดเลือดสมองกลับซ้ำ (stroke related intervention) นอกจากนี้เครื่องมือที่ใช้ในการปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาท (neuromodulation therapy) ได้แก่ การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (electroconvulsive therapy: ECT)<sup>53</sup> เครื่องมือกระตุ้นสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิด repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)<sup>54</sup> หรือ transcranial Direct Current Stimulation: (tDCS)<sup>55</sup> ซึ่งการเลือกวิธีการรักษาแต่ละชนิดขึ้นอยู่กับความรุนแรงของโรค ข้อจำกัดในการรักษาและโอกาสเกิดผลข้างเคียงในผู้ป่วยสูงอายุแต่ละราย โดยมีเป้าหมายคือการรักษาให้หายขาด เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถดำเนินชีวิตได้ตามปกติ

1. การรักษาแบบไม่ใช้ยา (non-pharmacological intervention)

การรักษาแบบไม่ใช้ยาเป็นการรักษาขั้นต้นสำหรับผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงและใช้เป็นวิธีการรักษาควบคู่กับการรักษาด้วยยา มีหลักฐานยืนยันว่าการบำบัดทางจิตสังคม

และพฤติกรรม (psychosocial behavioral intervention) ที่ใช้หลักการให้ความรู้และวิธีการดูแลจิตใจ ช่วยลดอัตราการกลับเป็นภาวะซึมเศร้าซ้ำที่ระยะเวลา 1 ปี ได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่รักษาด้วยยาเพียงอย่างเดียว ซึ่งมีวิธีการและเทคนิคที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย เช่น ผู้ที่มีปัญหาด้านการสื่อสาร ดังจะได้อธิบายต่อไป

### 1.1 การบำบัดทางจิตใจและสังคม (psychosocial intervention)<sup>56</sup>

เหมาะสำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะซึมเศร้าความรุนแรงน้อย โดยให้การรักษาดังวิธีบำบัดเพียงอย่างเดียว หรือควบคู่กับการรักษาด้วยยา ประกอบด้วยหลายวิธี เช่น พฤติกรรมบำบัด (CBT-cognitive behavioral therapy) การฝึกแก้ปัญหาตามแต่ละสถานการณ์ (problem adaptive therapy: PATH) ในกรณีที่มีผู้ป่วยมีปัญหาด้านการสื่อสารการใช้วิธีบำบัดด้วยการกระตุ้นเชิงพฤติกรรม (behavioral activation) ให้ทำกิจกรรมที่เคยชอบหรือกิจกรรมที่ทำแล้วได้ความรู้สึกสำเร็จและภูมิใจ หรือวิธีบำบัดแบบ (the Communication and Low Mood: CALM)<sup>57</sup> ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการใช้ภาษา พบว่าได้ผลดีในการกระตุ้นพฤติกรรมและอารมณ์ของผู้ป่วยซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง การทำพฤติกรรมบำบัด (CBT-cognitive behavioral therapy)

ผลจากการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง ทำให้ผู้สูงอายุเกิดภาวะทุพพลภาพ ไม่สามารถทำกิจวัตรประจำวันหรือเคลื่อนไหวได้ตามปกติ ประกอบกับรูปลักษณ์ทางกายที่เปลี่ยนแปลงไป ทำให้ผู้ป่วยสูญเสียความมั่นใจ แยกตัวจากสังคมส่งผลให้เกิดภาวะซึมเศร้า พฤติกรรมบำบัดจึงเป็นแนวทางการรักษาแบบไม่ใช้ยา โดยมีเป้าหมายหลัก คือ ลดอาการซึมเศร้า ไร้อารมณ์ และ อารมณ์สิ้นหวัง ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาทางกายดีขึ้น เนื่องจากผู้ป่วยสามารถเข้ารับการรักษาดังวิธีกายภาพบำบัดได้ จนสามารถช่วยเหลือตนเองได้มากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้

แนวทางการทำพฤติกรรมบำบัดในผู้สูงอายุที่มีความเปราะบาง นักพฤติกรรมบำบัดจะต้องมีแนวทางในการฝึกให้เหมาะสมสำหรับแต่ละบุคคล โดยประเมินตามอาการของภาวะซึมเศร้าและระดับความบกพร่องทางกายของผู้ป่วย ศักยภาพและสัมพันธภาพของครอบครัวหรือผู้ดูแล ซึ่งองค์ประกอบของการบำบัดประกอบไปด้วย การพิจารณาปัญหาที่เกิดขึ้นในปัจจุบัน

จากความเปลี่ยนแปลงหลังโรคหลอดเลือดสมอง ใช้การแก้ปัญหาโดยใช้หลักการชดเชยความสามารถที่สูญเสียไป เพิ่มพูนทักษะและศักยภาพให้มากที่สุดเท่าที่เป็นไปได้ การฝึกคิดในแง่ดี และการเลือกมุมมองตามความเป็นจริง ซึ่งกระบวนการทั้งหมดนั้นจะต้องเป็นการวางแผน ปฏิบัติ ประเมินผลร่วมกันระหว่างนักพฤติกรรมบำบัด ผู้ป่วยและผู้ดูแล<sup>58</sup>

วิธีการทำพฤติกรรมบำบัดอาจไม่เหมาะกับผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านความรู้คิดหรือปัญหาด้านการสื่อสาร โดยทั่วไปการทำพฤติกรรมบำบัด จะทำเป็นระยะสม่ำเสมอประมาณ 6-8 ครั้งในช่วงเวลา 10-12 สัปดาห์ โดยผู้ป่วยมักจะมีอาการดีขึ้นหลังจากรับการรักษาแล้ว 2 เดือน และเริ่มประเมินผลการรักษาหลังการทำพฤติกรรมบำบัดครั้งที่ 8 โดยอาจยืดระยะเวลาการรักษาได้นานถึง 6 เดือน ในกรณีที่คนไข้มีปัญหาทางจิตใจหรือมีโรคประจำตัวมาก การรักษาควรควบคู่ไปกับการรักษาด้วยยาเพื่อลดอาการและป้องกันการเป็นซ้ำ ในกรณีที่คนไข้มีภาวะซึมเศร้าอย่างรุนแรง ข้อดีของวิธีนี้ คือ ผู้ป่วยมักขาดการรักษา เนื่องจากต้องใช้ระยะเวลายาวนาน รวมทั้งต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญในการบำบัด

### 1.2 การให้การรักษาสอดคล้องกับโรคหลอดเลือดสมอง (stroke-related intervention)

ประกอบไปด้วยการค้นหาสาเหตุของโรคหลอดเลือดสมอง การป้องกันและแก้ไขสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมองกลับซ้ำ เช่น การควบคุมความดันและไขมันในเลือด การรักษาภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ การให้ยาละลายลิ่มเลือด การบำบัดฟื้นฟูทางกาย (physical therapy) การกระตุ้นความสามารถของสมอง (cognitive rehabilitation) การฝึกพูดและสื่อสาร (speech-language therapy) รวมทั้งการฝึกกิจกรรมบำบัด (occupational therapy) เพื่อลดและป้องกันการเกิดภาวะทุพพลภาพซึ่งส่งผลโดยตรงต่อภาวะซึมเศร้า โดยพบว่าการรักษาด้วยวิธีนี้ลดการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในอนาคตและทำให้ผู้ป่วยทำกิจกรรมได้ดีขึ้น ส่วนผลเรื่องการรักษาภาวะซึมเศร่ายังไม่ชัดเจน<sup>59</sup>

## 2. การรักษาด้วยยา (pharmacological intervention)

การรักษาภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองด้วยยา มีหลักฐานสนับสนุนว่าช่วยลดอาการภาวะซึมเศร้า

แต่ยังไม่มีหลักฐานยืนยันในการใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหรือการเป็นซ้ำ โดยมีข้อบ่งชี้ในการใช้ยารักษาผู้ป่วยที่มีอาการตั้งแต่ปานกลางถึงรุนแรง โดยเฉพาะในกลุ่มที่กระทบต่อสุขภาพและการรักษาโรค การเลือกใช้ยารักษาภาวะซึมเศร้าในผู้สูงอายุมีความซับซ้อนมากกว่าในผู้ป่วยทั่วไปเนื่องจากผู้สูงอายุมีการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา (physiology) เกล็ดชจลนศาสตร์ (pharmacodynamic) เกล็ดชพลศาสตร์ (pharmacokinetic) เช่น ผู้สูงอายุมีปริมาณน้ำในร่างกายและระดับโปรตีนแอลบูมินในเลือดที่ลดลง ปริมาณไขมันที่เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับความเข้มข้นของยาที่ละลายได้ดีในไขมันเพิ่มสูงขึ้น เช่นยาบางชนิดในกลุ่มยาต้านเศร้า เกิดการคั่งค้างของยาในร่างกายมากขึ้นเพิ่มโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา นอกจากนี้การที่ผู้สูงอายุมีโรคร่วมหลายโรค (multiple comorbidities) จึงมีความจำเป็นต้องรับประทานยาหลายชนิด ทำให้มีโอกาสเกิดการทำอันตรกิริยาระหว่างยา (drug-drug interactions) เกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา (adverse drug reactions) ดังนั้นต้องพิจารณาให้รอบด้านก่อนการเลือกใช้ยาเสมอ จากหลักการทำงานจึงพิจารณาที่คุณสมบัติของยาด้านเศร้าแต่ละกลุ่มพบว่าประสิทธิภาพการลดอาการซึมเศร้าไม่แตกต่างกัน<sup>60</sup> แต่เนื่องจากผลข้างเคียงของยาด้านเศร้าในกลุ่มแรก (first generation antidepressants) เช่น amitriptyline nortriptyline imipramine มีผลข้างเคียงที่อันตรายต่อผู้สูงอายุ เช่น QTc prolongation มีฤทธิ์ต้านโคลิเนอร์จิก (anticholinergic) ทำให้บัสสภาวะหรืออูจจาระคั่ง สับสน และเพิ่มโอกาสเกิดการหกล้มจากภาวะความดันต่ำจากการเปลี่ยนท่าได้ ทำให้ยาด้านเศร้ากลุ่มที่สอง (second generation antidepressants) ได้แก่ ยา กลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) ได้รับการพิจารณาให้เป็นยาด้านเศร้าตัวแรกเพื่อใช้ในการรักษาภาวะซึมเศร้าในผู้สูงอายุ ส่วนยา กลุ่ม selective norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), mirtazapine และ trazodone พิจารณาใช้ได้ตามข้อบ่งชี้และข้อห้ามของผู้ป่วยแต่ละราย

#### หลักการบริหารยาสำหรับผู้สูงอายุ

1. ประเมินข้อบ่งชี้
2. เปรียบเทียบผลดีและผลเสียที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา
3. หลีกเลี่ยงยาที่มีโอกาสเกิดอันตรกิริยากับยาเดิมของผู้ป่วย

4. พิจารณาเริ่มยาที่ขนาดต่ำและปรับขึ้นเป็นระยะที่ละน้อยจนได้ระดับที่เหมาะสมของยาแต่ละชนิด

5. ติดตามอาการและเจาะเลือดเป็นระยะเพื่อติดตามผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการใช้ยา

6. เลือกยาที่บริหารง่าย ทั้งในแง่รูปแบบของยา ความถี่และระยะเวลา เช่น ยาที่รับประทานวันละครั้ง ผู้ป่วยที่มีปัญหาการกลืนอาจเลือกยาในรูปแบบน้ำ

#### ยาที่มีหลักฐานในการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง

1. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) กลไกการออกฤทธิ์คือ ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin) ยาในกลุ่มนี้มีประสิทธิภาพดีต่อการรักษา ได้แก่ citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine และ sertraline พบว่ายามีผลลดอาการซึมเศร้า ภาวะเสื่อมถอยของระบบประสาท ความพิการและอัตราการตาย<sup>61</sup> เมื่อพิจารณาผลการรักษาของยาต่อความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน ด้วยการประเมิน Barthel Index พบว่ามีคะแนนที่ดีขึ้น จากผลการศึกษาในผู้สูงอายุจึงได้รับการพิจารณาเป็นยาตัวแรกที่เหมาะสมสำหรับการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังการเกิดโรคหลอดเลือดสมอง เนื่องจากผลข้างเคียงค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับตัวยาอื่นและมีผลข้างเคียงที่ส่งผลไม่รุนแรง ส่วนใหญ่สามารถหายได้เอง<sup>62</sup> โดยผลข้างเคียงในผู้สูงอายุที่พบได้บ่อย ได้แก่ อาการคลื่นไส้อาเจียน ปวดมวนท้อง การเกิดเกลือแร่โซเดียมต่ำ เนื่องจากภาวะ syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) ซึ่งมักพบในผู้ที่มีความเสี่ยง เช่น ผู้หญิง ผู้ที่มีโรคประจำตัวเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด อายุมาก โดยภาวะโซเดียมต่ำมักเกิดในช่วง 2-4 สัปดาห์แรกที่ได้รับประทานยา<sup>63</sup> ต่อมาคือ ภาวะ QTc prolongation โดยยาที่มีการศึกษา คือ citalopram ที่ขนาดมากกว่าเท่ากับ 40 มิลลิกรัม ซึ่งในประเทศไทยไม่มียาคือนี้ ภาวะเลือดออกง่ายและความเสี่ยงต่อการเกิด serotonin syndrome เป็นอาการข้างเคียงที่จากการใช้ยาที่เกี่ยวข้องกับเซโรโทนินและทำให้ระดับเซโรโทนินเพิ่มขึ้น ประกอบไปด้วยอาการสำคัญ 3 ระบบ คือ 1.ความรู้คิด (cognition) ได้แก่ อาการสับสน กระวนกระวาย ปวดศีรษะ ชัก 2.ความผิดปกติของระบบ

ประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ได้แก่ เหงื่อออกมาก ความดันสูง หัวใจเต้นเร็ว และ 3. ระบบประสาทและกล้ามเนื้อ (neuromuscular system) ได้แก่ กล้ามเนื้อแข็งเกร็ง (muscle rigidity) กล้ามเนื้อเคลื่อนไหวกระตุก (myoclonus) ภาวะรีเฟล็กซ์ไว (hyperreflexia)

#### 2. Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs)

เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนินและนอร์เอพิเนฟริน แต่ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาทแอซิติลโคลีน (acetylcholine) จึงปลอดภัยกับผู้สูงอายุในแง่ที่ไม่ส่งผลต่อการรู้คิด แต่จะมีผลข้างเคียงจากการที่มีปริมาณเซโรโทนินและนอร์เอพิเนฟรินเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจเต้นเร็ว QTc prolongation ซึ่งยาในกลุ่มนี้คือ venlafaxine<sup>64</sup> และ desvenlafaxine นอกเหนือจากอาการคลื่นไส้อาเจียน ท้องผูก เวียนศีรษะ จึงต้องพิจารณาให้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะความดันโลหิตสูงที่ยังควบคุมได้ไม่ดี

#### 3. Serotonin Antagonist Reuptake Inhibitors (SARIs)

ยาในกลุ่มนี้ที่ใช้กันแพร่หลาย คือ trazodone เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub> และ 5-HT<sub>2C</sub> โดยยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin) ซึ่งจะส่งผลแตกต่างกันตามขนาดของยา ขนาดยาระดับต่ำจะออกฤทธิ์เพียงยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2A</sub>, H<sub>1</sub>-histamine และ  $\alpha_1$  ซึ่งมีผลทำให้อ่อนหลับได้ดี และเมื่อขนาดยาระดับกลางขึ้นไป จะเพิ่มการยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>2C</sub> และยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin ใช้สำหรับรักษาอาการซึมเศร้า พบว่าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่มีภาวะซึมเศร้าขณะรับโปรแกรมฟื้นฟูผู้ป่วยที่ได้รับ trazodone พบว่าผลคะแนนความสามารถในการทำกิจกรรมขั้นพื้นฐาน (BADL) ดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับยา

#### 4. Noradrenergic and Specific Serotonergic antidepressants (NaSSAs)

ยาในกลุ่ม NaSSA ได้แก่ mirtazapine, mianserin กลไกการออกฤทธิ์ของยา NaSSA คือการยับยั้ง  $\alpha_2$  adrenergic auto receptor และ heteroreceptor มีผลทำให้สารสื่อประสาท เซโรโทนิน (serotonin) และ นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) มีมากขึ้น ผลข้างเคียงที่สำคัญของยาในกลุ่มนี้คือ อาการง่วงนอนและน้ำหนักเพิ่มขึ้น มีการศึกษายืนยัน

ประสิทธิผลของยา mirtazapine พบว่าหลังการรักษาผ่านไป 8 สัปดาห์ mirtazapine เป็นยาที่ทำให้คะแนน HAMD ลดลงได้มากที่สุด เมื่อเทียบกับยาด้านเศร้าชนิดอื่น ๆ<sup>65</sup>

#### 5. Multimodal antidepressants

ยาที่ใช้อยู่ในกลุ่มนี้คือ vortioxetine มีกลไกการออกฤทธิ์หลากหลาย ทั้งยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin) คล้ายในยาในกลุ่ม SSRIs แต่เพิ่มการออกฤทธิ์ที่ตัวรับอื่นอย่างเฉพาะเจาะจงด้วย เช่น ยับยั้งตัวรับ 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> และ 5-HT<sub>1B</sub> receptor partial agonist, 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist โดยกลไกการเพิ่ม pyramidal cell ซึ่งนำไปสู่ synaptic plasticity ในสมองส่วน hippocampus จะช่วยให้การรู้คิดดีขึ้น จึงน่าจะเป็นยาที่เหมาะสมกับ PSD เนื่องจากเป็นภาวะซึมเศร้าที่พบการรู้คิดบกพร่องร่วมด้วยได้<sup>66</sup>

#### 6. Tricyclic antidepressant (TCA)

เป็นยาที่ได้รับการศึกษาอย่างมากในการรักษา PSD เนื่องจากกลไกการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาทเซโรโทนิน (serotonin) และ นอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine) และตัวรับอื่น ๆ พบว่าคนไข้ตอบสนองต่อการรักษาดี สามารถลดคะแนนความซึมเศร้าของผู้ป่วยได้ดีกว่ายา fluoxetine และ placebo แต่เนื่องจากตัวยามีผลข้างเคียงต่อกลุ่มผู้สูงอายุค่อนข้างสูง เพราะมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาทแอซิติลโคลีน (acetylcholine) จึงส่งผลต่อการรู้คิด โดยเฉพาะคนไข้ที่มีภาวะสมองเสื่อมและใช้ยายับยั้งโคลีนเอสเตอเรส (cholinesterase inhibitor) นอกจากนี้ยังส่งผลทำให้ชักได้ง่ายขึ้น ส่วนผลข้างเคียงอื่น ๆ ที่พบบ่อยคือ ปากแห้ง ท้องผูก ม่านตาขยาย ผลต่อระบบหัวใจที่สำคัญคือ ห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และภาวะความดันต่ำเมื่อมีการเปลี่ยนท่า (orthostatic hypotension) ซึ่งส่งผลเพิ่มโอกาสหกล้มในผู้สูงอายุ ข้อห้ามหลักที่ต้องพิจารณาคือ ห้ามใช้ยากลุ่มนี้คู่กับ monoamine oxidase inhibitor จึงเป็นยาที่ไม่แนะนำให้ใช้ในผู้สูงอายุ หากมีความจำเป็นต้องใช้ยาในกลุ่มนี้ อาจพิจารณาเลือกยา nortriptyline ที่มีการศึกษาและผลข้างเคียงน้อยกว่ายาตัวอื่นในกลุ่ม TCA

ขนาดของยาที่ใช้ในการรักษาโรคซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองและผลข้างเคียงของยาแต่ละชนิดที่ได้กล่าวมาข้างต้น สามารถอ้างอิงได้ดังตารางที่ 3<sup>65,67</sup>

ตารางที่ 3 ชนิดและขนาดยาที่เหมาะสมสำหรับการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง<sup>65,67</sup>

กลุ่มยา/ชนิดยา	ขนาดยา เริ่มต้น	ขนาดยา สูงสุดต่อ วัน	ครึ่งชีวิต ของยา T ½	การทำ ปฏิกิริยากับ ยาชนิดอื่น	ผลข้างเคียงยา	ผลต่อการยับยั้ง Cytochrome (CYP)
<b>SSRIs (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)</b>					<b>ทั่วไป:</b> คลื่นไส้ ถ่ายเหลว ปวดศีรษะ สมรรถภาพทาง เพศลดลง เพิ่มโอกาสหกล้ม <b>รุนแรง:</b> เลือดออกจาก ภาวะเกล็ดเลือดทำงานผิดปกติ (platelet dysfunction) โขี้เดียมต่ำ	
Citalopram	5-10 mg	20 mg	35 ชม.	ต่ำ	QTc prolongation	
Escitalopam	5 mg	10 mg	27-32 ชม.	สูง	น้ำหนักเพิ่มเล็กน้อย	CYP2D6 +++ CYP1A2+ CYP3A4+
Sertraline	12.5-25 mg	200 mg	26 ชม.	ต่ำ	อาการแข็งแบบ extrapyramidal symptoms น้ำหนักขึ้นเล็กน้อย	CYP2D6 ++
Vortioxetine	5 mg	20 mg	66 ชม.	ต่ำ	ปวดศีรษะ เจ็บคอคัด จมูก ง่วงนอนปากแห้ง เหงื่อออกมาก	
<b>SNRIs (Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitors)</b>					<b>ทั่วไป:</b> คลื่นไส้ ถ่ายเหลว ปวดศีรษะ เหงื่อออกง่าย สมรรถภาพทางเพศลดลง เพิ่มโอกาสล้ม <b>รุนแรง:</b> ความดันโลหิต สูง	
Venlafexine XR	37.5 mg	150 mg	4 ชม.	สูง	มีอาการง่วงนอนเล็กน้อย serotonin syndrome ความดันสูง (เพิ่มตาม ขนาดยา) หัวใจเต้นผิดปกติ จังหวะ มีความเสี่ยงต่อ การขาดเลือด อาการแข็ง แบบ extrapyramidal symptoms	CYP2D6 ++ CYP3A4 ++
Desvenlafexine	50 mg	50-100 mg	9-10 ชม.	ต่ำ	ความดันสูง (เพิ่มตามขนาด ยา) QTc prolongation นอนไม่หลับ ไชมันสูง ค่า เอนไซม์ตับผิดปกติ กระตุ้น ให้เกิดโรคหัวใจขาดเลือด	CYP3A4 +
Duloxetine	20 mg	60 mg/ 30 mg รับประทาน วันละ 2 ครั้ง	12.5 ชม.	ต่ำ	ปากแห้ง บัสสวะลำบาก ปวดศีรษะเวียนศีรษะ ห้ามใช้ในผู้ที่ eGFR<30	CYP2D6 ++ CYP1A2 ++



กลุ่มยา/ชนิดยา	ขนาดยา เริ่มต้น	ขนาดยา สูงสุดต่อ วัน	ครึ่งชีวิต ของยา T ½	การทำ ปฏิกิริยากับ ยาชนิดอื่น	ผลข้างเคียงยา	ผลต่อการยับยั้ง Cytochrome (CYP)
<b>NASSAs (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants)</b>						
Mirtazapine	15 mg ก่อนนอน	30 mg ก่อนนอน	20-40 ชม.	ต่ำ	ความดันต่ำ ง่วงมาก สมรรถ ภาพทางเพศลดลง serotonin syndrome เพิ่มความอยาก อาหาร ปากแห้งจากน้ำลายน้อย	CYP2D6 ++ CYP3A4 ++
Mianserin Block alpha 1 and 2	50 mg	50-100 mg	9-10 ชม.	ต่ำ	ความดันสูง (เพิ่มตามขนาด ยา) QTc prolongation นอนไม่หลับ ไขมันในเลือด สูง ค่าเอนไซม์ตับขึ้น กระตุ้น ให้เกิดภาวะหัวใจขาดเลือด	CYP3A4 +
<b>TCAs (Tricyclic Antidepressants)</b>						
Nortriptyline	20 mg ก่อนนอน	100 mg	16-38 ชม.	ต่ำ	<b>ทั่วไป:</b> ง่วงนอน ปาก แห้ง ท้องผูก น้ำหนักขึ้น สมรรถภาพทางเพศลดลง เพิ่มความเสี่ยงต่อการหกล้ม <b>รุนแรง:</b> หัวใจเต้นผิดจังหวะ หากใช้เกินขนาดมีโอกา สเสียชีวิต	CYP2D6 ++
<b>SARIs (Serotonin Antagonist and Reuptake Inhibitors)</b>						
Trazodone - ยานอนหลับ - ยาต้านเศร้า	25 mg 150 mg	200 mg 300 mg	Intermediate release 7 ชม. Extended release 10 ชม.	ต่ำ	คลื่นไส้ ปากแห้ง เวียนศีรษะ ความดันตกจากการเปลี่ยน ท่า ล้ม SIADH serotonin syndrome มีความคิดฆ่าตัว ตายช่วงเดือนแรก ๆ ที่ใช้ยา QTc prolongation อวัยวะ เพศแข็งตัวผิดปกติ (priapism)	CYP3A4 ++

คำย่อ: Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH (SIADH)

### ระยะเวลาการให้ยาและการประเมินหลังการ รักษา<sup>68,69</sup>

1. ติดตามผลการตอบสนองของยา ผลข้างเคียงของยา และทบทวนแผนการรักษาเป็นระยะ ครั้งแรกที่ 2-4 สัปดาห์ หลังจากเริ่มยา หากอาการไม่ดีขึ้นให้พิจารณาว่าผู้ป่วย รับประทานยาสม่ำเสมอหรือไม่ หากผู้ป่วยรับประทานยาถูก ต้อง สม่ำเสมอ ให้เพิ่มขนาดยาขึ้น

2. ประเมินผลการรักษาที่ 6-8 สัปดาห์หลังเริ่มยา หากการรักษาได้ผลดี เช่น มีความคิดด้านบวกเกี่ยวกับตัวเอง มากขึ้น อาการสิ้นหวัง ท้อแท้ รู้สึกผิดลดน้อยลงหรือหายไป อารมณ์เศร้า ร้องไห้ ลดน้อยลงหรือดีขึ้น อาการเขื่องซึมทางกาย

เช่น อาการนอนมากผิดปกติ อาการเบื่ออาหาร ดีขึ้น ให้คง การรักษาด้วยยาสูตรเดิมจนครบ 6-12 เดือน<sup>40</sup> สำหรับการ รักษาครั้งแรก กรณีที่การรักษาไม่ได้ผลให้ปรับเพิ่มยาไปจนถึง ขนาดสูงสุดที่ใช้รักษา แล้วนัดมาติดตามอาการที่ 2-4 สัปดาห์ ต่อมา หากการรักษายังไม่ได้ตามเป้าหมายให้พิจารณาเปลี่ยน ยา จนถึงขนาดยาสูงสุด หากยังไม่สามารถควบคุมอาการได้ อาจพิจารณาใช้ยาชนิดอื่นร่วมด้วย

3. ในกรณีที่หยุดการรักษาด้วยยาโดยเฉพาะกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRIs) และ Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor (SNRIs) ให้ค่อย ๆ ลดขนาดยาลงก่อนหยุดภายใน 1-2 เดือน

4. หลังจากการรักษาภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองครั้งแรกอาการดีขึ้นแล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการติดตามอาการเป็นระยะ เพื่อป้องกันการเป็นซ้ำ

5. กรณีที่มีการเป็นซ้ำ การรักษาจะต้องยาวนานขึ้นอย่างน้อย 2-3 ปี สำหรับกรณีผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเป็นซ้ำ อาจพิจารณาให้รับประทานยาตลอดชีวิต

### 3. การปรับเปลี่ยนการทำงานของระบบประสาท (neuromodulation technique)

นอกจากการรักษาด้วยวิธีการบำบัดทางจิตสังคมและการใช้ยาแล้วก็ยังมีรักษาที่ใช้เครื่องมือในการปรับเปลี่ยนการทำงานของสมองผ่านการใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าซึ่งเข้ามามีบทบาทมากขึ้นต่อการรักษา ในกรณีที่ผู้สูงอายุไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากการใช้ยาระดับสูงได้หรือใช้การรักษาด้วยยาไม่ได้ผลและต้องการผลการรักษาที่รวดเร็วเนื่องจากอาการรุนแรงโดยมีวิธีการดังต่อไปนี้

1. การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า (Electro Convulsive Therapy: ECT)<sup>53,70</sup>

เป็นการรักษาด้วยไฟฟ้าโดยใช้หลักการนำสลับ เพื่อปล่อยกระแสไฟฟ้าขนาด 70-150 โวลต์ หนึ่งวินาทีให้เกิดการชักแบบ generalized tonic clonic seizure ในระยะเวลาสั้น ๆ ประมาณ 30 วินาที โดยความถี่ของการทำอยู่ที่ 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์ จนครบ 6-12 ครั้ง

ข้อสังเกต คือสำหรับผู้สูงอายุที่มีภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองที่มีโรคร่วมหลายโรคไม่สามารถทนการรักษาด้วยยาระดับสูงได้ พบว่าวิธีนี้เป็นการรักษาที่ได้ผลเร็วในระยะเวลาสั้น สามารถควบคุมอาการของโรคได้ระดับบางส่วนจนถึงควบคุมอาการได้ทั้งหมด เนื่องจากผู้ป่วยมักสามารถที่จะทนการรักษาได้ครบตามระยะเวลาและเป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัย วิธีนี้เป็นข้อบ่งชี้สำหรับผู้ป่วยสูงอายุที่มีภาวะซึมเศร้าขั้นรุนแรง เช่น ภาวะนั่งเฉยไม่เคลื่อนไหว (catatonia) ภาวะประสาทหลอนหรือมีพฤติกรรมก้าวร้าวรุนแรง (psychosis) ผู้ป่วยที่มีความคิดฆ่าตัวตาย (suicidal idea) และผู้สูงอายุที่รักษาโดยใช้ยาไม่ได้ผล

ข้อควรหลีกเลี่ยงสำหรับผู้ป่วยที่อาจได้รับผลข้างเคียงจากการรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า คือ ผู้ป่วยที่มีแรงดันในสมองสูง ผู้ป่วยที่มีเนื้องอกในสมอง ผู้ป่วยเส้นเลือดสมองตีบภายในระยะเวลา 1 เดือนและผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดภายในระยะเวลา 3 เดือน ผลแทรกซ้อนจากการรักษาด้วยวิธีช็อคไฟฟ้า แบ่งเป็นข้อแทรกซ้อนรุนแรงและข้อแทรกซ้อนชนิดไม่รุนแรง ข้อแทรกซ้อนรุนแรงที่อาจพบได้คือ การเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ หัวใจล้มเหลว และ ภาวะความดันสูงหรือต่ำผิดปกติ โดยพบว่ากลุ่มเสี่ยงคือ ผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจและหลอดเลือด

นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยคือ อาการสับสนรุนแรง (interictal delirium) ข้อแทรกซ้อนชนิดไม่รุนแรงที่อาจพบได้คือ ภาวะสูญเสียความทรงจำชั่วคราว (anterograde and retrograde amnesia) ระยะเวลาพบได้ถึง 10 วันหลังการรักษา ส่วนใหญ่มักพบเพียงอาการปวดศีรษะ ปวดตึงกล้ามเนื้อ จากสถิติพบว่าหลังการรักษาด้วยไฟฟ้ายังคงมีโอกาสมีภาวะซึมเศร้ากลับซ้ำได้ประมาณร้อยละ 30 ถึงแม้จะใช้ยาต้านเศร้าหลังการรักษาต่อเนื่อง ระยะเวลาที่พบการเกิดซ้ำเฉลี่ย 4 เดือน โดยพบปัจจัยอาการกลับซ้ำ คือ พบในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับจำนวนครั้งในการเหนี่ยวนำให้เกิดการชักน้อย นอกจากนี้จากข้อมูลทางสถิติพบว่าผู้ที่มีอาการซึมเศร้าเป็นหลักมักมีผลการรักษาที่ดีกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าร่วมกับการมีภาวะทางจิตเวชและผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการสมองเสื่อมร่วมด้วย

ส่วนวิธีการรักษาด้วยการใช้คลื่นแม่เหล็กไฟฟ้านั้นอื่น ๆ ที่พบว่ามีประสิทธิภาพได้แก่

2. การกระตุ้นสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิด repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)<sup>54</sup>

เป็นการกระตุ้นสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้ากระตุ้นที่บริเวณสมองซีกซ้ายส่วนที่อยู่ด้านหลังนอกต่อสมองส่วนหน้า (Left dorsolateral prefrontal cortex) โดยใช้ความถี่ 1-20 เฮิร์ตต่อวินาที แต่ละรอบใช้เวลา 30 นาที โดยจะต้องใช้ระยะเวลาในการทำทั้งหมด 30 ครั้ง 4 สัปดาห์ต่อการรักษา พบว่าได้ผลดีต่ออาการซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง โดยคะแนน Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) เฉลี่ยที่ 4 สัปดาห์ลดลงอย่างชัดเจนและค่าคะแนนความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน (ADL) ดีขึ้นอย่างชัดเจน เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับการรักษา<sup>54</sup>

3. การกระตุ้นสมองด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าชนิด transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)<sup>55</sup>

เป็นการรักษาด้วยการกระตุ้นสมองส่วนต่าง ๆ เป็นบริเวณกว้างและไม่เฉพาะเจาะจงโดยใช้เครื่องมือส่งไฟฟ้ากระแสตรงขนาดอ่อน ๆ ประมาณ 1-2 มิลลิแอมแปร์ (mA) ผ่านขั้วอิเล็กโทรดไปยังกะโหลกศีรษะโดยมีระยะเวลากระตุ้นประมาณ 10-30 นาที เพื่อหวังผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (membrane potentials) และเกิดการสร้างกระแสไฟฟ้า (spontaneous depolarization) เพิ่มเลือดไปเลี้ยงสมองเฉพาะส่วนเพิ่มขึ้น (regional cerebral blood flow) เพิ่มการหลั่ง brain-derived neurotrophic factor (BDNF) กระตุ้นให้เกิดความยืดหยุ่นต่อการปรับตัวของเซลล์ประสาทในสมองและสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (synaptic plasticity and neurogenesis) ข้อควรระวังสำหรับการรักษาด้วยไฟฟ้า คือ ศีรษะบริเวณที่จะ

ติดแผ่นขั้วไฟฟ้าเกิดบาดแผล มีการติดเชื้อ เส้นเลือดอักเสบ บริเวณที่จะทำการกระตุ้น มีประวัติเลือดออกง่าย มีประวัติชัก ใช้เครื่องกระตุ้นหัวใจชนิด demand-type และ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองโดยเฉพาะในระยะเฉียบพลัน

## 11. วิธีการป้องกันภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (prevention of post stroke depression)

### 1. การป้องกันด้วยยา (pharmacological interventions)

ยังไม่มีแนวทางปฏิบัติใดแนะนำให้เริ่มยาด้านเศร้า เพื่อป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ เนื่องจากผลในการป้องกันยังไม่ได้ข้อสรุปว่า มีประโยชน์ชัดเจน ยังไม่มีแนวทางและข้อบ่งชี้ เช่นระยะเวลาที่จะเริ่มให้ยาป้องกัน ชนิดของยา ขนาดยา ระยะเวลารับประทาน รวมถึงกลุ่มผู้ป่วยที่เหมาะสมในการให้ยาป้องกัน ซึ่งโอกาสการเกิดผลข้างเคียงจากยาในผู้สูงอายุอาจจะมากกว่าประโยชน์จึงจำเป็นต้องอาศัยการศึกษาและรวบรวมข้อมูลต่อไป<sup>40,41</sup>

### 2. การป้องกันทางจิตสังคม (psychosocial interventions)<sup>56</sup>

เป็นวิธีที่ได้ประโยชน์และไม่ผลข้างเคียง แต่จำเป็นต้องใช้ผู้เชี่ยวชาญและมีค่าใช้จ่ายสูงซึ่งประกอบไปด้วยวิธีการบำบัดหลายรูปแบบ เช่น การฝึกคิดแก้ปัญหา (problem-solving therapy) การบำบัดแบบครอบครัวที่บ้าน (broad home-based therapy) การสัมภาษณ์เพื่อเสริมแรงใจ (motivational interviewing) สามารถป้องกันภาวะซึมเศร้าได้ร้อยละ 36 เมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รับการบำบัด แต่มักจะมีปัญหาเรื่องการรับการบำบัดไม่ครบค่อนข้างสูง (high dropout rates) รวมทั้งไม่มีข้อมูลในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัญหาด้านการสื่อสารและผู้ป่วยสมองเสื่อม<sup>56</sup>

## 12. บทสรุป (conclusions)

ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุเป็นปัญหาทางภาวะจิตที่พบได้บ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองถึงร้อยละ 30 ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงการเกิดภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ได้แก่ เพศหญิง เคยมีประวัติเคยป่วยเป็นโรคทางจิตเวชมาก่อน มีรอยโรคหลอดเลือดสมองขนาดใหญ่หลายตำแหน่ง ตำแหน่งรอยโรคอยู่บริเวณสมองส่วนหน้าหรือปมประสาทฐาน พบระยะเวลาภายใน 1 ปีหลังโรคหลอดเลือดสมอง และผู้ป่วยที่มีความทุพพลภาพ พยาธิสภาพของการเกิดโรคมีหลายสาเหตุร่วมกัน ได้แก่ ปริมาณโมโนเอมีนที่ลดลง ทำให้สารสื่อประสาทเซโรโทนิน โดปามีน ลดลง ร่วมกับการเกิดภาวะอักเสบทำให้เกิดการกระตุ้นให้มีการหลั่งสารอักเสบมากขึ้นซึ่งกระตุ้นระบบ

HPA axis ให้หลังฮอร์โมนกลูโคคอร์ติคอยด์มากขึ้นและการกระตุ้นการหลั่งกลูตาเมตทำให้เซลล์ประสาทอยู่ในระดับตื่นตัวมากเกินไปซึ่งส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทในที่สุด อาการแสดงภาวะซึมเศร้าของผู้ป่วยสูงอายุมักจะมีอาการทางกายที่คล้ายกับอาการของโรคหลอดเลือดสมองที่ทำให้พลาดในการวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในผู้สูงอายุ เช่น อาการอ่อนเพลีย หดแรงแรง มีปัญหาเรื่องการนอน ดังนั้นมีข้อแนะนำแพทย์ควรทำการตรวจคัดกรองผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกราย โดยต้องเลือกใช้เครื่องมือที่เหมาะสมกับคนไข้และบริบท รวมทั้งให้การประเมินภาวะซึมเศร้าซ้ำเป็นระยะเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของอาการเพื่อวางแผนการรักษา การให้การวินิจฉัยและรักษาที่รวดเร็วส่งผลต่อการรักษาที่ดีขึ้น การรักษามารภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองควรเริ่มจากวิธีการไม่ใช้ยาที่นิยมมากที่สุดคือ พฤติกรรมบำบัด ถ้าในกรณีผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงมากแนะนำให้ใช้ยาในกลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) เป็นตัวแรก เนื่องจากอาการข้างเคียงจากการใช้ยาและการทำอันตรายกับยาตัวอื่นน้อย มีความปลอดภัยกว่ายาในกลุ่มอื่น หากอาการยังคงควบคุมไม่ได้อาจพิจารณาใช้วิธีการรักษาด้วยการปรับการทำงานของสมอง (neuromodulation) เช่น การรักษาทางจิตเวชด้วยไฟฟ้า การกระตุ้นสมองด้วยแม่เหล็กไฟฟ้าร่วมด้วย ระยะเวลาสำหรับการรักษาโดยการให้ยาครั้งแรกควรให้ยาอย่างน้อย 12 เดือน ในกรณีที่ภาวะซึมเศร้ากลับซ้ำต้องขยายระยะเวลาเพิ่มเป็น 2-3 ปีหรือตลอดชีวิต หากมีความเสี่ยงต่อการกลับเป็นซ้ำสูง ส่วนการป้องกันยังไม่แนะนำให้ใช้ยาป้องกันการเกิดภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองอันเนื่องมาจากโอกาสเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยา

## เอกสารอ้างอิง

1. Public Health Statistics สถิติสาธารณสุข พ.ศ. 2560 [อินเทอร์เน็ต]. [เข้าถึงเมื่อ 25 มีนาคม 2565]. เข้าถึงได้จาก: <https://www.pcko.moph.go.th/statistics60>
2. Sathirapanya C, Sathirapanya P, Trichan J. Prevalence, risk factors of stroke and post stroke depression in Phatthalung Province: a cross sectional study. Songkla Med J. 2014;32(5): 275-82.
3. Handayani F, Setyowati, Pudjonarko D, Sawitri DR. Psychosocial associated and predictors of post stroke depression 3-6 months after onset: a systematic review. Pak J Med Health Sci. 2019;13(4):1219-23.
4. Kutlubaeve MA, Hackett ML. Part II: predictors of

- depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int J Stroke*. 2014;9(8):1026-36.
5. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carrà G, et al. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Res Treat*. 2013;2013:862978.
  6. Matsuzaki S, Hashimoto M, Yuki S, Koyama A, Hirata Y, Ikeda M. The relationship between post-stroke depression and physical recovery. *J Affect Disord*. 2015;176:56-60.
  7. Grade C, Redford B, Chrostowski J, Toussaint L, Blackwell B. Methylphenidate in early poststroke recovery: a double-blind, placebo-controlled study. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79:1047-50.
  8. Lazarus LW, Moberg PJ, Langsley PR, Lingam VR. Methylphenidate and nortriptyline in the treatment of poststroke depression: a retrospective comparison. *Arch Phys Med Rehabil*. 1994;75:403-6.
  9. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013;202(1):14-21.
  10. Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62: 1097-106.
  11. Phan HT, Blizzard CL, Reeves MJ, Thrift AG, Cadilhac DA, Sturm J, et al. Sex Differences in long-term quality of life among survivors after stroke in the INSTRUCT. *Stroke*. 2019;50(9):2299-306.
  12. Dar S, Venigalla H, Khan A, Ahmed R, Mekala H, Zain H, et al. Post stroke depression frequently overlooked, undiagnosed, untreated. *Neuropsychiatry*. 2017;07(6):906-19.
  13. Aniwattanapong D. Post-stroke depression. *J Psychiatr Assoc Thailand*. 2018;63(4):383-418.
  14. Papitak P. Prevalence of post stroke dementia and depression and risk factors associated with post stroke dementia at Sakon Nakhon Hospital. *Journal of Sakon Nakhon Hospital*. 2020;23(3):51-66.
  15. Withatanang P, Saneha C, Pinyopasakul W, Nilanont Y. Factors influencing depression in patients with first ischemic stroke. *J Nurs Sci*. 2018;36(1):44-56.
  16. Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Suethanapornkul S, Manimmanakorn N, Archongka Y. Long-term morbidities in stroke survivors: a prospective multicenter study of Thai stroke rehabilitation registry. *BMC Geriatrics*. 2013;13(1):33.
  17. Kapaerde P. The prevalence and associated factors of post stroke depression, Thammasat University Hospital; 2013.
  18. Kitisomprayoonkul W, Sungkapo P, Taveemanoon S, Chaiwanichsiri D. Medical complications during inpatient stroke rehabilitation in Thailand: a prospective study. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(5):594-600.
  19. Nidhinandana S, Sithinamsuwan P, Chinvarun Y, Wongmek W, Supakasesem S, Suwantamee J. Prevalence of poststroke depression in Thai stroke survivors studied in Phramongkutklo Hospital. *J Med Assoc Thai*. 2010;93(6):S60-4.
  20. Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Dajpratham P, Piravej K. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. *J Rehabil Med*. 2009;41(1):54-8.
  21. Feng C, Fang M, Liu X-Y. The Neurobiological Pathogenesis of Poststroke Depression. *Scientific WorldJournal*. 2014;2014:521349.
  22. Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, Tinone G, Sato JR, Leite CC, et al. Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12(7):539-48.
  23. Tang WK, Lu JY, Chen YK, Chu WC, Mok V, Ungvari GS, et al. Association of frontal subcortical circuits infarcts in poststroke depression: a magnetic resonance imaging study of 591 Chinese patients with ischemic stroke. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011;24(1):44-9.
  24. Vataja R, Leppävuori A, Pohjasvaara T, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004;16(2):156-62.
  25. Vataja R, Pohjasvaara T, Leppävuori A, Mäntylä R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Magnetic resonance

- imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(10):925-31.
26. Aizenstein H, Baskys A, Boldrini M, Butters M, Diniz B, Jaiswal Mk, et al. Vascular depression consensus report – a critical update. *BMC Med*. 2016;14(1):161.
27. Ramasubbu R, Tobias R, Bech-Hansen NT. Extended evaluation of serotonin transporter gene functional polymorphisms in subjects with post-stroke depression. *Can J Psychiatry*. 2008;53(3):197-201.
28. Kimura M, Kanetani K, Imai R, Suzuki H, Isayama K, Endo S. Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):121-5.
29. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev*. 2009;61(2):105-23.
30. Jiao JT, Cheng C, Ma YJ, Huang J, Dai MC, Jiang C, et al. Association between inflammatory cytokines and the risk of post-stroke depression, and the effect of depression on outcomes of patients with ischemic stroke in a 2-year prospective study. *Exp Ther Med*. 2016;12(3):1591-98.
31. Barugh AJ, Gray P, Shenkin SD, MacLulich AMJ, Mead GE. Cortisol levels and the severity and outcomes of acute stroke: a systematic review. *J Neurol*. 2014;261(3):533-45.
32. Zhao F-y, Yue Y-y, Li L, Lang S-y, Wang M-w, Du X-d, et al. Clinical practice guidelines for post-stroke depression in China. *Braz J Psychiatry*. 2018;40:325-34.
33. van Mierlo ML, van Heugten CM, Post MW, de Kort PL, Visser-Meily JM. Psychological factors determine depressive symptomatology after stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2015;96(6):1064-70.
34. de Graaf JA, Schepers VPM, Nijssse B, van Heugten CM, Post MWM, Visser-Meily JMA. The influence of psychological factors and mood on the course of participation up to four years after stroke. *Disabil Rehabil*. 2020:1-8.
35. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: a 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;66:70-80.
36. Gottfries CG. Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression? *Int Clin Psychopharmacol*. 1998; 13(5):S13-8.
37. Vahia VN. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5: a quick glance. *Indian J Psychiatry*. 2013;55(3):220-3.
38. Nguyen L, Matsumoto RR. Chapter 14 - The psychopharmacology of pseudobulbar affect. In: Reus VI, Lindqvist D, editors. *Handbook of clinical neurology*. Cambridge, MA: Elsevier; 2019. p. 243-51.
39. van Dalen JW, Moll van Charante EP, Nederkoorn PJ, van Gool WA, Richard E. Poststroke apathy. *Stroke*. 2013;44(3):851-60.
40. Lanctôt KL, Lindsay MP, Smith EE, Sahlas DJ, Foley N, Gubitz G, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue following Stroke, 6th edition update 2019. *Int J Stroke*. 2020;15(6):668-88.
41. Winstein CJ, Stein J, Arena R, Bates B, Cherneny LR, Cramer SC, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(6):e98-169.
42. Dajpratham P, Pukrittayakamee P, Atsariyasing W, Wannarit K, Boonhong J, Pongpirul K. The validity and reliability of the PHQ-9 in screening for post-stroke depression. *BMC Psychiatry*. 2020;20(1):291.
43. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62.
44. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983; 67(6):361-70.
45. Radloff LS. The CES-D Scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement*. 1977;1(3):385-401.
46. Arruda JE, Stern RA, Somerville JA. Measurement of mood states in stroke patients: validation of the
-



- visual analog mood scales. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999;80(6):676-80.
47. Cobley C, Thomas S, Lincoln N, Walker M. The assessment of low mood in stroke patients with aphasia: reliability and validity of the 10-item Hospital version of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire (SADQH-10). *Clin Rehabil.* 2012;26:372-81.
48. Parikh RM, Robinson RG, Lipsey JR, Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR. The impact of poststroke depression on recovery in activities of daily living over a 2-year follow-up. *Arch Neurol.* 1990;47(7):785-9.
49. Jia H, Damush TM, Qin H, Ried LD, Wang X, Young LJ, et al. The impact of poststroke depression on healthcare use by veterans with acute stroke. *Stroke.* 2006;37(11):2796-801.
50. Jørgensen TSH, Wium-Andersen IK, Wium-Andersen MK, Jørgensen MB, Prescott E, Maartensson S, et al. Incidence of depression after stroke, and associated risk factors and mortality outcomes, in a large cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(10):1032-40.
51. Cai W, Mueller C, Li Y-J, Shen W-D, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019;50:102-9.
52. Blöchl M, Meissner S, Nestler S. Does depression after stroke negatively influence physical disability? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Affect Disord.* 2019;247:45-56.
53. Tess AV, Smetana GW. Medical evaluation of patients undergoing electroconvulsive therapy. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1437-44.
54. Shen X, Liu M, Cheng Y, Jia C, Pan X, Gou Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Affect Disord.* 2017;211:65-74.
55. Valiengo LC, Goulart AC, de Oliveira JF, Benseñor IM, Lotufo PA, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(2):170-5.
56. Fang Y, Mpofu E, Athanasou J. Reducing depressive or anxiety symptoms in post-stroke patients: Pilot trial of a constructive integrative psychosocial intervention. *Int J Health Sci (Qassim).* 2017;11(4):53-8.
57. Thomas SA, Walker MF, Macniven JA, Haworth H, Lincoln NB. Communication and Low Mood (CALM): a randomized controlled trial of behavioural therapy for stroke patients with aphasia. *Clin Rehabil.* 2013;27(5):398-408.
58. Laidlaw K. Post-stroke depression and CBT with older people. In: Gallagher-Thompson D, Steffen AM, Thompson LW, editors. *Handbook of behavioral and cognitive therapies with older adults.* New York, NY: Springer New York; 2008. p. 233-48.
59. Legg LA, Lewis SR, Schofield-Robinson OJ, Drummond A, Langhorne P. Occupational therapy for adults with problems in activities of daily living after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;7(7):CD003585.
60. Towfighi A, Ovbiagele B, Hussein NE, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(2):e30-43.
61. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, Kutlubaev MA, Claxton A, Hankey GJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD009286.
62. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;184:131-44.
63. Lien YH. Antidepressants and hyponatremia. *Am J Med.* 2018;131(1):7-8.
64. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, Adams C, Ackerman MJ, Noseworthy PA, et al. QT Prolon-

- gation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*. 2018;59(2):105-22.
65. Li X, Zhang C. Comparative efficacy of nine antidepressants in treating Chinese patients with post-stroke depression: a network meta-analysis. *J Affect Disord*. 2020;266:540-8.
66. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther*. 2015;145:43-57.
67. Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Asthana S, Supiano MA, et al. Hazzard's geriatric medicine and gerontology; 2017.
68. Radziwoń-Zaleska M, Matsumoto H, Skalski M, Androsiuk W, Dziklińska A, Kunicki PK. Therapeutic drug monitoring in depression. *Pol J Pharmacol*. 2000;52(4):255-66.
69. Gautam S, Jain A, Gautam M, Vahia VN, Grover S. Clinical Practice Guidelines for the management of Depression. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S34-50.
70. Currier MB, Murray GB, Welch CC. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992;4(2):140-4.
-