



# สมมติฐาน Monoamine ในโรคซึมเศร้า

ปราโมทย์ สุคนิชย์\*

---

## บทคัดย่อ

สาเหตุการเกิดโรคซึมเศร้าแม้ยังไม่ทราบสาเหตุชัดเจน แต่ก็มีผู้ตั้งสมมติฐานต่างๆ มากมาย ความสำเร็จของการใช้ยาที่เพิ่มระดับสารส่งผ่านกระแสประสาทกลุ่ม monoamine ในสมองตั้งแต่เมื่อ 50 ปีก่อน ทำให้เกิดสมมติฐาน monoamine กับการเกิดโรคซึมเศร้าขึ้นนั้น ส่งผลให้ได้รับการกล่าวถึงและนำมาใช้เพื่อพัฒนารักษาโรคนี้ บทความนี้ได้ทบทวนการเปลี่ยนแปลงของสมมติฐานตามหลักฐานที่เพิ่มขึ้น และประสิทธิภาพของการใช้ยา รวมทั้งสิ่งที่ เป็นข้อจำกัดทั้งในด้านทฤษฎีและจากการใช้ยา วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2545; 47(3) ฉบับผนวก: S43-S50.

**คำสำคัญ** สมมติฐาน monoamine โรคซึมเศร้า ยาแก้โรคซึมเศร้า

---

\*ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคซึมเศร้า (depressive disorders) จะเป็นโรคที่เก่าแก่ จากอดีตจนถึงปัจจุบันจึงมีผู้ตั้งสมมติฐานของโรคไว้มากมาย เช่น เคยเชื่อว่าเป็นจากสิ่งที่เกิดนอกสมองอย่างน้ำดีสีดำ (melancholia) จนถึงสมมติฐาน monoamine หรือ พันธุกรรม แต่ในปัจจุบันเราก็กังไม่สามารถเจาะจงสาเหตุของการเกิดโรคซึมเศร้าให้เป็นหนึ่งเดียวอย่างชัดเจนได้ ซึ่งอาจเป็นจากได้ทั้งความไม่สมบูรณ์ของเกณฑ์การวินิจฉัยโรค โดยเฉพาะของระบบ DSM ที่ครอบคลุมกว้างมาก หรืออาจเป็นไปได้ว่า โรคซึมเศร้าอาจเป็นโรคที่เกิดจากหลายสาเหตุจริงๆ และยิ่งไปกว่านั้นในแต่ละบุคคลที่ป่วย ปัจจัยสาเหตุแต่ละอย่างก็อาจมีน้ำหนักต่อการก่อโรค การดำเนินโรค และการหายของโรคไม่เท่ากัน ยกตัวอย่างเช่น ผู้ป่วย 2 ราย อาจเริ่มต้นป่วยโรคนี้จากปัจจัยทางชีวภาพ คือ เป็นขึ้นเองโดยไม่มีสถานการณ์กระตุ้น โรคมีอาการเปลี่ยนแปลงตามความเครียดในชีวิต แต่รายหนึ่งมีอาการที่ขึ้นมากหลังได้รับช็อคกลางครั้งใหญ่ หรือได้แก้ไขสถานการณ์ร้ายบางอย่าง ให้คลี่คลายไปในขณะที่อีกรายหนึ่ง กลับต้องรับประทุกันยาต่อไปเรื่อยๆ ไม่ว่าสภาพชีวิตจะดีเพียงใดก็ได้ ดังนั้น การดูแลโรคยังคงต้องการความช่างสังเกต และให้การรักษาที่ครบถ้วนเสมอ

ปัจจุบัน วงการจิตเวชมีความตื่นตัวกับการศึกษาโรคในทางชีววิทยามากขึ้น โดยเฉพาะด้านประสาทชีววิทยา (neurobiology) ที่เกี่ยวกับสารส่งผ่านประสาท (neurotransmitter) อันเนื่องมาจากการพบและผลสำเร็จในการรักษาโรคนี้ด้วยยาที่มีผลกับระบบสารกลุ่ม monoamine แต่สิ่งที่ควรระลึกก็คือ สมมติฐาน monoamine นี้ เป็นเพียงหนึ่งในอีกหลายความเป็นไปได้ที่มีส่วนอยู่ในปัจจัยทางชีววิทยาเท่านั้น เหตุหนึ่งที่ทำให้สมมติฐานนี้ได้รับการวิจัยศึกษามากกว่าสมมติฐานอื่นก็เนื่องมาจากการผลักดันของเภสัชอุตสาหกรรมเป็นหลัก

สำหรับทฤษฎีทางประสาทชีววิทยาที่ผู้ศึกษา

พบว่ามีส่วนในโรค depression นี้ ได้แก่<sup>(1)</sup>

- Membrane and cation กล่าวถึงการออกฤทธิ์ของลิเทียม และปฏิกิริยาต่อเนื่องจากผนังเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ ขณะนี้ได้รับความสนใจอย่างมาก

- Biological rhythms พบว่าผู้ป่วยมีลักษณะการนอนผิดปกติทั้ง total sleep time, sleep latency, REM stage และการป่วยตามฤดูกาล (seasonal affective disorder)

- Neuroendocrine พบหลักฐานการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนในระบบของไฮโปทาลามัส และ hypophyseal-pituitary-adrenal ขณะป่วย หรือเมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนทั้ง 2 ระบบ ไม่ว่าจะจากโรคหรือเมื่อได้รับฮอร์โมนจากภายนอก จะส่งผลต่ออาการของโรค depression เช่นกัน

- ระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่ การเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกันหลัง หรือมีอาการซึมเศร้าหลังการป่วยไข้ หรือ มีโรค autoimmune ทำให้มีข้อถกเถียงว่าระบบภูมิคุ้มกันมีส่วนในการก่อโรคหรือไม่และอย่างไร

- พันธุกรรม มีผลกับทุกสาเหตุทางชีววิทยาทั้งในทางทฤษฎีและการศึกษาในครอบครัว (familial study) จริง และ

- สารส่งผ่านประสาท ทฤษฎี monoamine ได้รับความสนใจสูงจนบดบังอีกทฤษฎีหนึ่งที่น่าสนใจก็คือ Interactional Theory ที่กล่าวถึงว่า โรคนี้มิได้เกิดจากการขาดสารสื่อประสาทตามแนวคิด monoamine แต่เกิดจากความไม่สมดุลระหว่างการทำงานของระบบสารต่างในสมองหลายชนิดมากกว่า อันได้แก่ cholinergic-adrenergic balance hypothesis

## สมมติฐาน Monoamine ในโรคซึมเศร้า

ตั้งแต่ช่วงทศวรรษ 1950 นักวิทยาศาสตร์เริ่มให้ความสนใจระบบ monoamine ในสมอง โดยเริ่มเห็นผลของสารเสพติด lysergic acid diethylamide (LSD) ที่มีต่อพฤติกรรมและอารมณ์โดยผ่านระบบ serotonin ต่อมาพบอีกว่า ยารักษาโรคความดันโลหิตสูงชื่อ reserpine ก็ออกฤทธิ์กับประสาทส่วนกลางทำให้ระดับ serotonin และ norepinephrine ลดลง จนเกิดอาการซึมเศร้าได้ เมื่อให้สาร dihydroxy-phenylamine (DOPA) ซึ่งเป็นสารตั้งต้น (precursor) ของ norepinephrine กับสัตว์ทดลองที่ได้รับ reserpine สามารถทำให้อาการซึมเศร้าดีขึ้น (การทดลองให้ 5-hydroxytryptophan กลับไม่ได้ผล)<sup>(2,3)</sup>

ในปี ค.ศ.1951 ผู้ป่วยวัณโรคที่ได้รับยา iproniazid จะมีอารมณ์ซึมเศร้ามลดลง พบว่า iproniazid เป็น monoamine oxidase inhibitor (MAO-I) ของสมอง ทำให้นักวิจัยเชื่อว่า ภาวะซึมเศร้ามเกิดจากระดับสาร monoamine ใน synapse ลดลง ได้มีการพัฒนาายากลุ่ม tricyclic ยาแก้โรคซึมเศร้า (TCA) ซึ่งออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ monoamine สู่ presynaptic vesicle

นักวิทยาศาสตร์พบวิธีวัดระดับสาร monoamine ในสมองได้ พบว่าแท้จริงระดับของสารเพิ่มขึ้นหลังจากได้ยาไม่กี่ชั่วโมง<sup>(4)</sup> แต่ผลการรักษาต้านอารมณ์ต้องรออีก 2 สัปดาห์ ที่พบว่า เมื่อได้รับยาไป 2 สัปดาห์แล้ว การทำงานของ postsynaptic adrenergic receptors ที่เรียกว่า down regulation ลดลง นอกจากนี้ ยังพบการเปลี่ยนแปลงของ serotonin หรือ noradrenaline autoreceptors (อย่างที่บางชนิดเช่น pindolol หรือ mirtazapine ออกฤทธิ์)<sup>(5)</sup> อาจลดระยะเวลาที่ยาเริ่มออกฤทธิ์ให้สั้นลงได้ ทำให้คิดว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ monoamine มีมากกว่าการไปเพิ่มปริมาณของสารแต่ต้องมีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สมองที่มารับคำสั่ง

ต่อไปด้วย

จากความรู้ในช่วง 50 ปีที่ผ่านมาทั้งหมดนี้ ทำให้สมมติฐาน monoamine ต้องรวมการทำงานของ presynaptic autoreceptors และ postsynaptic receptors ที่ทำงานผ่าน G-protein และกลไกการสร้างโปรตีนต่างๆ จาก DNA และ RNA เข้าไปด้วย แม้ว่าความรู้ที่ก้าวหน้าเหล่านี้ทำให้ทฤษฎี monoamine ดั้งเดิมกลายเป็น “ง่ายและตรงไปตรงมาเกินไป” ดูเหมือนไม่สมบูรณ์พอในทางวิทยาศาสตร์ การรักษาด้วยยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มสาร monoamine กลับเป็นที่ยอมรับว่าได้ผลดีระดับหนึ่ง ปัจจุบันยังมียาใหม่ๆ ที่ยึดทฤษฎีนี้

TCA และ MAOI เป็นยาแก้โรคซึมเศร้ากลุ่มแรกๆ ที่ถูกนำออกใช้ จำนวนการศึกษาและตัวอย่างผู้ป่วยมีมากมายที่ยืนยันประสิทธิภาพการรักษาว่าเหนือกว่ายาหลอก ประสิทธิภาพของยาหลอกในการ วิจัยทั่วไป (ในการทดลองมักเห็นผลการรักษาเร็วกว่ายาจริง ก่อน 2 สัปดาห์) มีระดับสูงเกือบร้อยละ 40 ในขณะที่ประสิทธิภาพของยาจริงจะอยู่ที่ร้อยละ 60 ถึงเกือบ 70 คือสูงกว่ายาหลอกราวร้อยละ 27-35 เท่านั้น

## ประสิทธิภาพของยาที่ออกฤทธิ์ตามทฤษฎี monoamine ในการรักษาโรคซึมเศร้า

### ผลการศึกษาในระยะเฉียบพลัน

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาประสิทธิภาพยาแก้โรคซึมเศร้า เมื่อเทียบกับ placebo ในระยะเฉียบพลัน<sup>(1)</sup>

จำนวนการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	การตอบสนอง (%)			Chi square	p value	
		Drug (%)	Placebo (%)	Difference (%)			
Combined Heterocyclic Antidepressants	79	5,159	63	36	27	365	< 10 <sup>-40</sup>
Combined Monoamine Oxidase Inhibitors	16	1,697	66	32	35	49.9	2 x 10 <sup>-12</sup>

หลังจากยาทั้ง 2 กลุ่ม (อาจเรียกได้ว่า standard antidepressant) นำออกมาใช้และพบข้อจำกัดทางประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา มีผู้คิดค้นยากกลุ่มใหม่ๆ ที่ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับยา 2 กลุ่มออกม่อีก (new antidepressant) ดังตารางที่ 2 แตกต่างกันด้านผลข้างเคียงเท่านั้น ประสิทธิภาพในการ

รักษายังไม่ดีกว่ายา standard เลย จากตารางที่ 3 และ 4 แสดงประสิทธิภาพของยากลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) ถือได้ เป็นยาแก้โรคซึมเศร่ากลุ่มที่ได้รับ การยอมรับอย่างสูง ในช่วงสิบกว่าปีที่ผ่านมา โดยเฉพาะในเรื่องที่ไม่มีผลข้างเคียงอย่างที่ยา standard

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาแก้โรคซึมเศร่าเดิมกับยาที่ออกใช้ภายหลัง ในระยะเฉียบพลัน<sup>(1)</sup>

Drug	จำนวนการ ศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	การตอบสนอง (%)		Difference (%)
			ยาแก้โรคซึมเศร่ากลุ่มใหม่ (%)	ยาแก้โรคซึมเศร่ากลุ่มเดิม (%)	
Amoxapine	19	784	79	73	6
Bupropion	4	293	71	72	-1
Clomipramine	6	350	61	62	-1
Lofepramine	4	160	55	60	-5
Maprotilline	20	1,638	73	72	1
Mianserin	15	1,155	58	64	-6
Trazodone	18	913	62	58	4

มี (แต่ SSRI เองก็มีผลข้างเคียงแตกต่างออกไป) อย่างไรก็ตาม SSRI ก็ยังไม่ได้มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาเดิม โดยยังคงดีกว่ายาหลอกไม่เกินกว่า

ร้อยละ 30 (อัตราการตอบสนองต่อยาหลอกในการศึกษายังคงสูง ระหว่างร้อยละ 36 ถึงร้อยละ 48 เช่นเดิม)

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบประสิทธิภาพ SSRIs กับ placebo ในระยะเฉียบพลัน<sup>(1)</sup>

Drug	จำนวนการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	การตอบสนอง (%)			p value
			SSRI (%)	Placebo (%)	Difference (%)	
Fluoxetine	9	1,365	65	41	24	10 <sup>-22</sup>
Fluvoxamine	3	125	67	42	25	0.008
Paroxetine	9	649	65	36	29	10 <sup>-14</sup>
Sertraline	3	575	78	48	30	10 <sup>-12</sup>

ตารางที่ 4 เปรียบเทียบประสิทธิภาพ SSRIs กับ ยาแก้โรคซึมเศร้าชนิดเดิม ในระยะเฉียบพลัน<sup>(1)</sup>

Drug	จำนวนการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	การตอบสนอง (%)		Difference (%)
			SSRI (%)	ชนิดเดิม (%)	
Citalopram	6	347	73	74	- 1
Fluoxetine	16	1,549	63	64	-1
Fluvoxamine	4	137	70	66	+4
Paroxetine	16	1,322	62	60	+2
Sertraline	3	682	68	65	+3

จากตารางที่ 5, 6 และ 7 อัตราการกลับป่วยซ้ำของยาแก้โรคซึมเศร้าทุกชนิดต่ำกว่า ยาหลอกอย่างชัดเจนมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งสิ้น (ขึ้นกับระยะเวลายาวนานของการศึกษาและวิธีการศึกษาต่างๆ) อาจสังเกตได้ว่า อัตราการป่วยซ้ำของผู้ได้รับยาก็ยังสูงตั้งแต่ร้อยละ 7-31

หากเราสามารถหาวิธีการรักษาและป้องกันให้อัตรานี้ลดต่ำลงไปกว่าที่เป็นอยู่ขณะนี้ได้ในโรคที่มีอุบัติการณ์และมีความสูญเสียจากการเจ็บป่วยสูงอย่างโรคซึมเศร้าแล้ว ก็จะเป็นประโยชน์ต่อมนุษยชาติอีกมาก

## ผลการให้ยาเพื่อป้องกันการป่วยซ้ำ

ตารางที่ 5 รวมผลการป้องกันการเป็นซ้ำของยาแก้โรคซึมเศร้าชนิด tricyclic เทียบกับ placebo<sup>(1)</sup>

จำนวนการศึกษา	จำนวนตัวอย่าง	การตอบสนอง (%)			Chi square	p value
		AD (%)	Placebo (%)	Difference (%)		
18	2,225	23	50	27	150	10 <sup>-24</sup>

ตารางที่ 6 ผลการป้องกันการเป็นซ้ำของ SSRI จากการศึกษาชนิด double-blind, random assignment to remain on SSRIs หรือ crossover กับ placebo<sup>(1)</sup>

SSRI	Duration (WK)	การตอบสนอง (%)			p Value
		Placebo	Drug	Difference	
Fluoxetine <sup>a</sup>	52	57	26	31	<0.01
Paroxetine <sup>b</sup>	52	43	16	27	<0.01
Sertraline <sup>c</sup>	44	46	13	33	<0.001

ตารางที่ 7 ผลการป้องกันการเป็นซ้ำของ venlafaxine และ nefazodone จากการศึกษาชนิด double-blind, continuation on treatment without crossover<sup>(1)</sup>

Treatment	Number	Relapse rate (%)
<b>Venlafaxine Study<sup>a</sup></b>		
Imipramine	62	31
Trazodone	30	29
Venlafaxine	220	18
Placebo	119	32
<b>Nefazodone Study<sup>b</sup></b>		
Imipramine	84	7
Nefazodone	63	10
Placebo	94	22

ข้อจำกัดที่เห็นชัดประการหนึ่งของยาที่อิงสมมติฐาน monoamine คือ ระยะเวลาการเริ่มออกฤทธิ์ที่ต้องรอน้อยถึง 2 สัปดาห์ และผลการรักษาสูงสุดอาจหลัง 6 สัปดาห์ ผู้ป่วยจะรู้สึกนานมาก การเพิ่มของระดับ monoamine อย่างไม่เจาะจงกับการรักษาโรคจากยา อาจส่งผลข้างเคียงต่างๆ อย่างวิตกกังวลมากขึ้น สมรรถภาพทางเพศเสื่อม คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ความดันโลหิตสูงขึ้น จนอาจส่งผลให้ผู้ป่วยจำนวนไม่น้อยหยุดการรับประทานยาไปก่อนที่จะได้รับผลดีจากยา<sup>(6)</sup>

### สรุป

สมมติฐาน monoamine ในโรคซึมเศร้า ยังคงเป็นหลักในทางชีวเคมีที่ช่วยให้ เราเข้าใจการเกิดและการรักษาโรคด้วยยากุ่มปัจจุบัน แม้ความรู้ในปัจจุบันทำให้สมมติฐานนี้ ดูแคบ ง่าย และตรงไปตรงมาเกินไป ทั้งผลการรักษาด้วยสารเคมีที่อิงสมมติฐานยังมีข้อจำกัดในด้านประสิทธิภาพในการรักษา การป้องกันการป่วยซ้ำ ความรวดเร็วในการออกฤทธิ์ และผลข้างเคียงจากการเพิ่มการทำงานของระบบ monoamine ก็ตาม

### เอกสารอ้างอิง

1. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH, Ayd FJ. Principles and practice of psychopharmacotherapy. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
2. Hirschfield RMA. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. J Clin Psychiatry 2000; 61:4-6.
3. Stahl SM. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
4. Leonard BE. Evidence for a biochemical lesion in depression. J Clin Psychiatry 2000; 61:12-7.
5. Demitrack MA. Can monoamine-based therapies be improved? J Clin Psychiatry 2002; 63:14-8.
6. Greden JF. Unmet need: What justifies the search for a new antidepressant? J Clin Psychiatry 2002; 63:3-7.



# Monoamine Hypothesis and Depressive Disorders

*Pramote Sukanich\**

---

## **Abstract**

Although there have been many hypothesis that can cause depression proposed, we still do not have a satisfactory conclusion over this issue. The monoamine hypothesis is almost the single hypothesis used in the treatment of this disorder since it proof to be effective half a century ago. This article will review the unfolding of this hypothesis and the experiences of its limitation of and efficacy. **J Psychiatr Assoc Thailand 2002; 47(3) Supplement: S43-S50.**

**Key words:** monoamine hypothesis, depression, antidepressant