



ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง

Post-Stroke Depression

ดารุจ อนิวัตตนพงค์*

Daruj Aniwattanapong*

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในด้านอาการ การวินิจฉัย ระบาดวิทยา การดำเนินโรค ปัจจัยเสี่ยง พยาธิสรีรวิทยา เครื่องมือคัดกรอง การรักษาและการป้องกันทั้งโดยการใช้ยาและไม่ใช้ยา

วิธีการศึกษา ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ทั้งภาษาไทย ภาษาอังกฤษ และภาษาอื่นๆ จากตำรา หนังสือและบทความวิชาการต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง ผ่านฐานข้อมูล MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2466 ถึง 2561 โดยคำสำคัญที่ใช้คือ ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ภาวะซึมเศร้า โรคซึมเศร้าและโรคหลอดเลือดสมอง ผู้มีหน้าที่ได้วิเคราะห์และสังเคราะห์บทความแล้วนำมาเรียบเรียงให้เป็นบทความภาษาไทย

ผลการศึกษา ภาวะซึมเศร้าเป็นผลกระทบทางประสาทจิตเวชศาสตร์ที่พบบ่อยที่สุดหลังโรคหลอดเลือดสมอง ส่งผลต่อการรักษาและการฟื้นฟูโรคหลอดเลือดสมอง ก่อให้เกิดความบกพร่องในการทำงาน ทั้งยังเพิ่มอัตราเสียชีวิตอีกด้วย การวินิจฉัยภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองมักถูกมองข้าม เนื่องจากการแสดงออกของอาการทางคลินิกที่ซับซ้อน ในปัจจุบันมีความแตกต่างกันของปัจจัยต่างๆ ทางระบาดวิทยาในแต่ละการศึกษา ซึ่งเป็นผลจากเครื่องมือในการประเมินอาการและสถานที่เก็บวิจัยที่แตกต่างกัน พยาธิสรีรวิทยาและปัจจัยเสี่ยงของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองถูกกำหนดจากทั้งปัจจัยทางชีวภาพและปัจจัยทางจิตสังคม เช่น พันธุกรรมและปัจจัยทางสังคม มีหลักฐานแสดงถึงประโยชน์ในการรักษาและป้องกันภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองด้วยยาและจิตสังคมบำบัด

สรุป ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองมีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน การวินิจฉัยควรทำตั้งแต่แรกด้วยการประเมินทางคลินิกและการใช้เครื่องมือคัดกรองที่เหมาะสม การรักษาด้วยยาและไม่ใช้ยามีประสิทธิภาพในการรักษาและป้องกันภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง อย่างไรก็ตาม ยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อพัฒนาคุณภาพของหลักฐานให้ดีขึ้นต่อไป

คำสำคัญ ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง ภาวะซึมเศร้า โรคซึมเศร้า โรคหลอดเลือดสมอง

Corresponding author: ดารุจ อนิวัตตนพงค์

วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2561; 63(4): 383-418

ABSTRACT

Objective : To review evidence of post-stroke depression (PSD) for symptoms, diagnosis, differential diagnosis, epidemiology, course, risk factors, pathophysiology, screening tools, treatment and prevention including both pharmacological and non-pharmacological interventions.

Method : MEDLINE/Pubmed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and other medical databases were searched for articles published between 1923-2018, written in English, Thai and other languages, using factors related to post-stroke depression, depression, depressive disorder, stroke and cerebrovascular disease as keywords.

Result : Depression is the most common neuropsychiatric consequence of stroke. It affects treatment and rehabilitation for stroke, impairs functional outcome and increases mortality rate. Diagnosis of PSD was frequently overlooked because of complex clinical manifestation. Currently, there is variance between epidemiological factors in each study as a result of various assessment tools and the setting in which patients were examined. Pathophysiology and risk factors of PSD are determined by both biological and psychosocial factors, for instance, genetics and social factor. Evidence has supported the benefits of the pharmacotherapy and psychosocial intervention for PSD treatment and prevention.

Conclusion : Currently, there has been an increasing evidence of PSD. Early diagnosis should be done by clinical assessment and appropriate screening tools. Both pharmacotherapy and non-pharmacological interventions have efficacy for PSD treatment and prevention. However, further research is needed to improve the quality of evidence.

Keywords : post-stroke depression, depression, depressive disorder, stroke, cerebrovascular disease

Corresponding author: Daruj Aniwattanapong

J Psychiatr Assoc Thailand 2018; 63(4): 383-418

บทนำ

ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมอง (post stroke depression, PSD) เป็นความผิดปกติทางอารมณ์ที่เกิดหลังโรคหลอดเลือดสมอง โดยมีโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุ และไม่มีสาเหตุอื่นที่อธิบายอาการได้ดีกว่า ในบทความนี้ ผู้นิพนธ์หมายรวมโรคหลอดเลือดสมองทั้งชนิดขาดเลือดและชนิดเลือดออกในสมอง รวมภาวะซึมเศร้าที่เกิดหลังโรคหลอดเลือดสมองทันทีและภาวะซึมเศร้าที่เกิดภายหลังเมื่อระยะเวลาผ่านไป

PSD เป็นปัญหาทางประสาทจิตเวชศาสตร์ที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง¹ เป็นปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตมากที่สุด² ทั้งยังเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (activity of daily living, ADL) และความสามารถในการรู้คิด (cognitive ability)⁴ PSD ครอบคลุมการรับรู้โรคหลอดเลือดสมองและการฟื้นฟูสมรรถภาพทั้งทางการเคลื่อนไหวและการสื่อสาร⁵ เพิ่มโอกาสเป็นโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ⁶ และเพิ่มอัตราเสียชีวิตอีกด้วย⁷

แม้จะเป็นปัญหาสำคัญและมีผลกระทบมาก แต่กลับพบว่าผู้ป่วยจำนวนมากถึงร้อยละ 50-80 ไม่ได้รับการวินิจฉัย⁸ อาจเนื่องจากอาการของโรคหลอดเลือดสมอง เช่น ปัญหาการสื่อสาร การรู้คิดบกพร่อง (cognitive impairment) การไม่รับรู้ความผิดปกติของร่างกาย (anosognosia) อาการเหล่านี้ทำให้วินิจฉัย PSD ได้ยากหรือวินิจฉัยไม่ได้⁹ ส่งผลให้ผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ซึ่งการศึกษาพบว่าการรักษา PSD ช่วยฟื้นฟูสมรรถภาพทั้งทางร่างกายและการรู้คิด ทั้งยังเพิ่มโอกาสรอดชีวิตจากโรคหลอดเลือดสมองอีกด้วย¹⁰

อาการของ PSD

อาการของ PSD มีลักษณะคล้ายโรคซึมเศร้า (major depressive disorder, MDD) และภาวะซึมเศร้าในโรคอื่น¹¹ คือมีอาการหลายด้าน ได้แก่ (1) อาการด้านอารมณ์ (mood symptom) เช่น อารมณ์เศร้า รู้สึกผิด รู้สึกไร้ค่า (2) อาการด้านความรู้คิด (cognitive symptom)

เช่น ไม่มีสมาธิ ความคิดอยากตาย และ (3) อาการด้านร่างกาย (somatic or vegetative symptom) เช่น นอนไม่หลับ ไม่มีแรง น้ำหนักลด¹² เป็นต้น

อาการที่พบบ่อยที่สุดในผู้ป่วย PSD ในช่วงสัปดาห์แรกของการเป็นโรคหลอดเลือดสมอง คืออาการนอนไม่หลับ ความอยากอาหารที่เปลี่ยนแปลงและอาการกระสับกระส่าย (agitation)¹³ และเมื่อติดตามไปจนครบ 1 เดือน พบว่าผู้ป่วย PSD มีอาการเหนื่อยเพลีย (fatigue) แตกต่างจากผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญ จะเห็นได้ว่าอาการเด่นของ PSD คืออาการด้านร่างกาย

แม้อาการด้านร่างกายจะเป็นอาการที่สำคัญและพบบ่อยใน PSD แต่มักถูกมองข้ามเนื่องจากความเข้าใจว่าอาการด้านร่างกายสามารถพบได้ปกติในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทั่วไป ที่ไม่มีภาวะซึมเศร้า¹¹ ซึ่งเป็นความเข้าใจที่ผิด เนื่องจากพบว่าผู้ป่วย PSD มีอาการด้านร่างกายมากกว่าผู้ป่วยหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญ¹⁴ ความเข้าใจผิดดังกล่าวส่งผลให้ผู้ป่วย PSD ไม่ได้รับการวินิจฉัยหรือได้รับการวินิจฉัยช้ากว่าที่ควรจะเป็น ส่งผลให้ไม่ได้รับการรักษาหรือได้รับการรักษาช้า เกิดผลกระทบต่ผู้ป่วยและผู้ดูแลซึ่งได้กล่าวมาแล้ว

การวินิจฉัย PSD

การวินิจฉัย PSD ได้จากการประเมินทางคลินิก โดยอาศัยข้อมูลจากการสัมภาษณ์ประวัติ การตรวจร่างกายและการตรวจสภาพจิต ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์การวินิจฉัย PSD ที่เฉพาะเจาะจงแต่เกณฑ์ที่นิยมใช้มากที่สุดทางคลินิกและในการศึกษา คือเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM (diagnostic and statistical manual of mental disorders)¹⁵ ซึ่งในปัจจุบันเป็นฉบับที่ 5 ได้จำแนก PSD ไว้ในกลุ่ม depressive disorder due to another medical condition (ตารางที่ 1) เป็นโรคที่อาการซึมเศร้าเป็นผลจากโรคทางกาย โดยมีหลักฐานอธิบายได้ว่าโรคดังกล่าวนั้นมีพยาธิสรีรวิทยาที่ทำให้เกิดอาการ

ซึมเศร้าได้ และอาการดังกล่าวต้องรุนแรงมากพอจนรบกวนหน้าที่การทำงานหรือความสามารถด้านใดด้านหนึ่งที่สำคัญต่อชีวิต

จะเห็นได้ว่าภาวะการวินิจฉัยตามเกณฑ์ดังกล่าวไม่เฉพาะเจาะจงเรื่องจำนวนและลักษณะของอาการ ทั้งยังไม่กำหนดระยะเวลาที่ชัดเจนว่าต้องมีอาการนาน

เพียงใด บอกเพียงว่าสาเหตุของอาการซึมเศร้าต้องเป็นผลจากโรคทางกายเท่านั้น จึงเป็นเกณฑ์การวินิจฉัยที่ขาดความจำเพาะต่อโรคและไม่ครอบคลุมอาการซึมเศร้าที่มีสาเหตุจากปัจจัยทางจิตสังคมอันเนื่องมาจากโรคหลอดเลือดสมอง จึงทำให้ผู้ป่วย PSD จำนวนหนึ่งไม่ได้รับการวินิจฉัย

ตารางที่ 1 เกณฑ์การวินิจฉัย depressive disorder due to another medical condition ตาม DSM-5¹⁵

- A. มีช่วงที่ต่อเนื่องของอารมณ์เศร้าหรือความพึงพอใจในสิ่งต่างๆ ลดลงอย่างมาก ในทุกๆ หรือเกือบทุกกิจกรรม ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของอาการทางคลินิก
- B. มีหลักฐานจากประวัติ การตรวจร่างกาย หรือการตรวจทางห้องปฏิบัติการว่าอาการเป็นผลโดยตรงจากพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของโรคทางกาย
- C. ไม่ได้เป็นผลจากโรคอื่น เช่น โรคจากการปรับตัวผิดปกติ (adjustment disorder)
- D. ไม่ได้เกิดอาการในช่วงที่มีภาวะสับสนเฉียบพลัน (delirium)
- E. อาการดังกล่าวทำให้ทุกข์ใจอย่างมากหรือทำให้เสียความสามารถในการเข้าสังคม, การทำงานหรือความสามารถด้านอื่นที่มีความสำคัญต่อชีวิต

Specify:

with depressive feature: อาการไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode

with major depressive-like episode: อาการเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode (ยกเว้นข้อ C.)

with mixed features: มีอาการ mania หรือ hypomania แต่อาการไม่เด่นในทางคลินิก

ตารางที่ 2 เกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode ตาม DSM-5¹⁵

- A. มีอาการต่อไปนี้ 5 อาการขึ้นไปอยู่นานกว่า 2 สัปดาห์และอาการเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม โดยอย่างน้อย 1 อาการ จากข้อ (1) หรือข้อ (2)
 - (1) อารมณ์เศร้า ว่างเปล่า สิ้นหวัง โดยมีอาการอยู่ตลอดทั้งวันและเกือบทุกวัน
 - (2) ความพึงพอใจหรือความสนใจในสิ่งต่างๆ ลดลงอย่างมาก
 - (3) ความอยากอาหารหรือน้ำหนักเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญ อาจลดลงหรือเพิ่มขึ้นก็ได้
 - (4) นอนไม่หลับหรือนอนหลับมากเกินไป (insomnia or hypersomnia)
 - (5) การเคลื่อนไหวช้าลงหรือเร็วขึ้น (psychomotor retardation or agitation)
 - (6) เหนื่อยเพลีย ไม่มีแรง
 - (7) รู้สึกไร้ค่าหรือรู้สึกผิดมากเกินไปหรือไม่เหมาะสม (โดยอาจเป็นอาการหลงผิดก็ได้)
 - (8) ไม่มีสมาธิ ตัดสินใจลำบาก ความสามารถในการคิดลดลง (ผู้ป่วยหรือผู้อื่นสังเกตได้)
 - (9) มีความคิดอยากตายหรืออยากฆ่าตัวตายซ้ำๆ (โดยไม่ใช่เพียงความกลัวตาย)
- B. อาการดังกล่าวทำให้เสียความสามารถในการทำงานหรือการเข้าสังคมหรือด้านอื่นที่มีความสำคัญต่อชีวิต
- C. ไม่ได้เป็นผลทางสรีรวิทยาจากสารเสพติดหรือโรคทางกายอื่นๆ

ประเภทของ PSD

1. แบ่งตามลักษณะอาการ

จากตารางที่ 1 ได้ระบุการแบ่งกลุ่มในตอนท้ายของตารางตามลักษณะของอาการ ได้แก่

(1) With depressive feature อาการซึมเศร้าไม่เข้ากับเกณฑ์การวินิจฉัย major depressive episode (MDE) (ตารางที่ 2)

(2) With major depressive-like episode อาการเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัย MDE

(3) With mixed features: มีอาการของ mania หรือ hypomania แต่อาการไม่เด่นในทางคลินิก

สังเกตว่ากลุ่มที่ (1) อาการที่ต้องมีตามเกณฑ์การวินิจฉัยมีเพียงอารมณ์เศร้าหรือความพอใจในสิ่งต่างๆ ลดลง ในขณะที่อาการอื่นๆ เช่น ปัญหาการนอน ความรู้สึกไร้ค่าหรือความคิดอยากตายเป็นอาการที่มีหรือไม่มีก็ได้ ทั้งไม่กำหนดระยะเวลาของอาการ เช่นเดียวกับกลุ่มที่ (3) ที่ไม่ได้ระบุลักษณะอาการ จำนวนอาการและระยะเวลาของอาการ เกณฑ์ดังกล่าวจึงไม่รัดกุมและไม่จำเพาะต่อ PSD สำหรับกลุ่มที่ (2) ต้องมีลักษณะอาการตามเกณฑ์การวินิจฉัยโรคซึมเศร้า มีอาการตั้งแต่ 5 อาการขึ้นไป เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เรียกว่าเป็นกลุ่ม major depression

สำหรับกลุ่ม minor depression ด้วยข้อกำหนดของเกณฑ์การวินิจฉัยตาม DSM-5 ดังที่กล่าวมาแล้ว จึงนิยมใช้เกณฑ์การวินิจฉัยตาม DSM-IV-TR (diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revision)¹² ซึ่งจำแนก minor depression PSD อยู่ใน minor depressive disorder ซึ่งมีเกณฑ์การวินิจฉัยคล้าย MDE แต่นับอาการซึมเศร้าตั้งแต่ 2 อาการแต่ไม่ถึง 5 อาการ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์

การแบ่งกลุ่ม PSD เป็น major และ minor depression มีความสำคัญทางคลินิก เนื่องจากมีลักษณะอาการที่แตกต่างกัน อีกทั้งสาเหตุของโรคที่

อาจจะแตกต่างกัน กลุ่ม major depression มีอาการความพึงพอใจในสิ่งต่างๆ ลดลง การรู้คิดบกพร่อง น้ำหนักลดและมีความคิดอยากตายมากกว่ากลุ่ม minor depression อย่างมีนัยสำคัญ¹⁶ ยังพบอีกว่ากลุ่ม major depression มีประวัติเคยเป็นโรคทางจิตเวชมากกว่า พบโรค่วมเป็น generalized anxiety disorder (GAD) มากกว่าและมีรอยโรคใกล้เคียงสมองส่วนหน้ามากกว่าเมื่อตรวจด้วยรังสีวินิจฉัยของสมอง ในขณะที่กลุ่ม minor depression มักมีรอยโรคที่ส่วนหลังของสมองซีกซ้ายมากกว่า¹⁷

ข้อผิดพลาดในเวชปฏิบัติในการวินิจฉัย PSD ที่ผู้นิพนธ์พบว่าเกิดขึ้นบ่อยคือการไม่วินิจฉัยหรือวินิจฉัย PSD น้อยกว่าที่ควรจะเป็นเนื่องจากเข้าใจว่าต้องมีอาการครบตามเกณฑ์การวินิจฉัย MDE ซึ่งเป็นกลุ่ม major depression ทำให้ไม่วินิจฉัย PSD ในกลุ่ม minor depression ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความสำคัญทางคลินิกเช่นกัน

2. แบ่งตามระยะเวลาหลังโรคหลอดเลือดสมอง

การศึกษาส่วนใหญ่ศึกษาปัจจัยเกี่ยวกับระยะเวลาหลังโรคหลอดเลือดสมอง โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือ (1) กลุ่ม acute onset หรือ early onset คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย PSD หลังช่วงที่เป็นโรคหลอดเลือดในสมองไม่นาน มักเป็นช่วงที่เข้ารับการรักษาโรคหลอดเลือดสมองเป็นผู้ป่วยในและ (2) กลุ่ม delay onset หรือ late onset คือกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัย PSD ในช่วงที่ตรวจติดตามการรักษาเป็นผู้ป่วยนอก ซึ่งเกณฑ์การแบ่งกลุ่มตามระยะเวลาหลังโรคหลอดเลือดสมองจะแตกต่างกันไปในแต่ละการศึกษา เช่น การศึกษาของ Llorca และคณะ¹⁸ กำหนดให้กลุ่ม early onset คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย PSD ภายใน 3 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมอง และกลุ่ม delay onset ได้รับวินิจฉัย PSD หลังจากนั้น ในขณะที่การศึกษาของ Tateno และคณะ¹⁹ กำหนดให้กลุ่ม early onset คือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย PSD ใน

ช่วงตั้งแต่ 3 เดือนถึง 6 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมอง และกลุ่ม delay onset ได้รับวินิจฉัย PSD ในช่วง 1-2 ปี

พบว่า major depression PSD กลุ่ม early onset มีอายุเฉลี่ยน้อยกว่ากลุ่ม delay onset อย่างมีนัยสำคัญ²⁰ มีอาการด้านร่างกายได้บ่อยกว่าและมีขนาดรอยโรคในสมองใหญ่กว่า¹⁹ และใน minor depression PSD กลุ่ม early onset มีความสัมพันธ์กับความสามารถทางสังคมที่บกพร่องมากกว่ากลุ่ม delay onset นอกจากนี้ กลุ่ม early onset จะเข้าสู่ระยะสงบ (remission) ได้เร็วกว่า คือภายใน 1 ปี ในขณะที่กลุ่ม delay onset มักใช้เวลามากกว่า 1 ปี²¹

การวินิจฉัยแยกโรค

มีภาวะอื่นที่มีลักษณะคล้าย PSD ที่ต้องแยกจากกัน เนื่องจากสาเหตุและการรักษาแตกต่างกัน

1. Adjustment disorder with depressed mood

เป็นการปรับตัวต่อสิ่งกระตุ้นให้เกิดความเครียด (stressor) ไม่เหมาะสม อาจแสดงอาการเป็นอารมณ์ซึมเศร้า วิดกกังวล พฤติกรรมเปลี่ยนแปลงหรือหลายอาการก็ได้ ผลกระทบทางจิตสังคมจากการป่วยด้วยโรคหลอดเลือดสมองเป็นสาเหตุของสิ่งกระตุ้นให้เกิดความเครียดดังกล่าว เช่น การทำงานไม่ได้ บทบาททางสังคมที่เปลี่ยนไป การต้องพึ่งพาผู้อื่น เป็นภาวะเป็นต้น อาการของภาวะนี้ต้องเกิดภายใน 3 เดือนหลังมี stressor และอาการต้องมีอยู่ไม่นานเกิน 6 เดือนหลัง stressor ดังกล่าวหมดไป¹⁵

ข้อแตกต่างจาก PSD คือ adjustment disorder ต้องมีอาการภายใน 3 เดือน หลัง stressor ในขณะที่ PSD สามารถเกิดได้แม้ช่วงหลังโรคหลอดเลือดสมองนานเกิน 3 เดือน

2. Pathological laughing and crying (PLC)

เป็นภาวะที่มีการแสดงออกของอารมณ์ที่ผิดปกติ ไม่เหมาะสมกับอารมณ์ภายใน ณ ขณะนั้น และไม่สามารถควบคุมการแสดงออกของอารมณ์ได้²²

อาการอาจเกิดได้ตั้งแต่ไม่กี่วินาที จนถึงหลายนาที ชื่ออื่นๆ ที่ใช้เรียกภาวะนี้ได้แก่ emotional incontinence, emotionalism, pathological emotions, pseudobulbar affect, compulsive laughing or weeping, involuntary emotional expression disorder เป็นต้น²³ พบอาการร้องไห้ไม่เหมาะสมได้บ่อยกว่าอาการหัวเราะไม่เหมาะสม ความถี่และความรุนแรงของอาการจะลดลงเมื่อเวลาผ่านไป

ภาวะ PLC แยกจาก PSD โดย PLC มีความผิดปกติที่การแสดงอารมณ์ ไม่ได้มีปัญหาที่อารมณ์ภายใน การที่ผู้ป่วยควบคุมการแสดงออกของอารมณ์ไม่ได้มักทำให้ผู้ป่วยรู้สึกอับอาย จึงอาจหลีกเลี่ยงการเข้าสังคมคล้าย PSD ได้เช่นกัน นอกจากนี้ อาจพบภาวะนี้ร่วมกับ PSD ได้ ดังนั้น นอกจากการวินิจฉัยแยกโรคก็ควรวินิจฉัยโรคนี้ร่วมด้วยหากพบว่ามีทั้งสองภาวะร่วมกัน

3. Catastrophic reaction

เป็นภาวะทางอารมณ์และพฤติกรรมที่เกิดฉับพลัน (sudden) แสดงออกได้หลากหลาย ทั้งอาการวิดกกังวล ร้องไห้ ก้าวร้าว การปฏิเสธ เป็นต้น เป็นการตอบสนองและปรับตัวต่อการรับรู้ความบกพร่องทางร่างกายหรือการรู้คิด มักเกิดขึ้นไม่นานและเกี่ยวข้องกับ stressor เช่น การตรวจความสามารถในการรู้คิด การตรวจแขนหรือขาข้างที่ไม่มีแรง เป็นต้น

อย่างไรก็ตามพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มี PSD ร่วมด้วยมากกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะนี้ ทั้งยังมีความสัมพันธ์กับประวัติโรคทางจิตเวช ประวัติครอบครัวของโรคทางจิตเวช และรอยโรคในสมองบริเวณ subcortical โดยเฉพาะ basal ganglia²⁴

4. Post-stroke apathy (PSA)

คือภาวะที่ไม่มีการแสดงออกของอารมณ์ และไม่มีความสนใจในสิ่งต่างๆ ที่เกิดขึ้นภายหลังโรคหลอดเลือดสมอง ส่งผลกระทบต่อการรักษาและการทำกายภาพบำบัดไปจนถึงการมีปฏิสัมพันธ์ใน

สังคมและการทำงาน เป็นภาวะที่ทำให้เข้าใจผิดว่าเป็นอาการซึมเศร้าได้ เนื่องจากผู้ป่วย PSD ก็ขาดความสนใจในสิ่งต่างๆ เช่นกัน แตกต่างกันว่า PSA ไม่ได้มีปัญหาเรื่องอารมณ์เศร้าและไม่ได้มีความคิดอยากตาย²⁵ อาการมักสัมพันธ์กับการขาดความยับยั้งชั่งใจ (disinhibition) และพฤติกรรมทำอะไรผิดปกติ (aberrant motor behavior) ในขณะที่ PSD มักมีความสัมพันธ์กับอาการวิตกกังวล (anxiety) กระสับกระส่าย (agitation) และหงุดหงิด (irritability) มากกว่า²⁶

ภาวะนี้พบร่วมกับ PSD ได้เช่นกัน โดยเฉพาะในกลุ่ม major depression PSD ที่มี PSA ร่วมด้วย จะมีความสัมพันธ์กับภาวะการรู้คิดบกพร่อง (cognitive impairment) มากกว่า PSD ที่ไม่มี PSA โดยเฉพาะเชาวน์ปัญญาด้านการพูด (verbal intelligence) และการทำงานของสมองส่วนหน้า (frontal lobe function tasks)²⁷

ระบาดวิทยาของ PSD

PSD มีความชุกโดยประมาณร้อยละ 31 โดยรวบรวมจากงานวิจัย 61 ชิ้น พบความชุกตั้งแต่ร้อยละ 5-84²⁸ แตกต่างกันในแต่ละการศึกษาขึ้นกับเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัย ระยะเวลาหลังโรคหลอดเลือดสมอง และกลุ่มประชากรที่ศึกษา โดยพบความชุกมากที่สุดในหน่วยเวชศาสตร์ฟื้นฟูเมื่อเปรียบเทียบกับบริบทอื่นจากงานวิจัยแบบ meta-analysis ในปี ค.ศ. 2017²⁹ พบความชุกในหน่วยเวชศาสตร์ฟื้นฟู แผนกผู้ป่วยในและในชุมชนร้อยละ 43.6, 33.9 และ 28.5 ตามลำดับ เมื่อแบ่งกลุ่ม major และ minor depression พบความชุกร้อยละ 21.7 และ 19.5 ตามลำดับ³⁰ การศึกษาในประเทศไทยพบความชุกของ PSD แตกต่างกันตั้งแต่ร้อยละ 12-72.5 (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 ความชุกของภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองในประเทศไทย

ผู้วิจัย (ปี ค.ศ.)	กลุ่มประชากร	ขนาดตัวอย่าง	ชนิดของโรคหลอดเลือดสมอง	แบบประเมินภาวะซึมเศร้า	ระยะเวลาหลังโรคหลอดเลือดสมอง	ความชุก (ร้อยละ)
Tantibhaedhyangkul ³¹ (1997)	เวชศาสตร์ฟื้นฟู	50	ทุกชนิด	CES-D	ไม่ระบุ	38
Jaremswan ³² (2003)	เวชศาสตร์ฟื้นฟู	85	ทุกชนิด	HADS	15.12 เดือน	38.8
Srisumpuwong ³³ (2004)	หน่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit)	62	ชนิดขาดเลือด	HADS	ไม่ระบุ	16.2
Sathirapanya ³⁴ (2005)	หน่วยโรคหลอดเลือดสมอง (stroke unit)	378	ทุกชนิด	GDS	2-4 สัปดาห์	92
Kuptniratsaikul ³⁵ (2009)	เวชศาสตร์ฟื้นฟู	285	ทุกชนิด	HADS	1 เดือนขึ้นไป	37.8
Nidhinandana ³⁶ (2010)	ผู้ป่วยนอกประสาทวิทยา	101	ทุกชนิด	GDS	14.8 เดือน	49.5
Kitisomprayoonkul ³⁷ (2010)	เวชศาสตร์ฟื้นฟู	118	ทุกชนิด	GDS	ภายใน 72 ชั่วโมง	56.6
Kuptniratsaikul ³⁸ (2013)	เวชศาสตร์ฟื้นฟู	214	ทุกชนิด	HADS	1 ปี	21.2
Sathirapanya ³⁹ (2014)	ชุมชน	2,843	ทุกชนิด	GDS	ไม่ระบุ	72.5

คำย่อ: CES-D, center for epidemiological studies-depression; HADS, hospital anxiety and depression scale; GDS, geriatric depression scale;

การดำเนินโรคของ PSD

การศึกษาของ Whyte และคณะ²¹ พบว่าความชุกของ PSD สูงสุดในช่วง 3-6 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมอง แล้วจึงค่อยๆ ลดลงจนเหลือร้อยละ 50 ภายใน 1 ปี แต่การศึกษา meta-analysis ของ Ayerbe และคณะ⁴⁰ พบว่าความชุกใกล้เคียงกันในช่วง 1 ปีหลังโรคหลอดเลือดสมอง โดยพบความชุกของ PSD ร้อยละ 28 ภายใน 1 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมอง ร้อยละ 31 ในช่วง 1-6 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมองและร้อยละ 33 ในช่วง 6-12 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมอง และพบว่าความชุกของ PSD ลดลงในช่วง 1 ปีขึ้นไปหลังโรคหลอดเลือดสมอง

Robinson และคณะ⁴¹ พบว่าผู้ป่วยกลุ่ม major depression PSD โดยส่วนใหญ่จะเข้าสู่ระยะสงบ ภายใน 1-2 ปี โดยไม่ต้องรักษา แต่อย่างไรก็ตามผู้ป่วย PSD อีกจำนวนหนึ่งจะยังคงมีอาการเรื้อรัง โดยผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีปัจจัยเสี่ยง เช่น ปัญหาบุคลิกภาพเดิม ประวัติโรคจิตเวชในครอบครัว เป็นต้น

ปัจจัยเสี่ยงของ PSD

ปัจจัยเสี่ยงของภาวะ PSD แบ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนได้ (modifiable risk factors) และปัจจัยเสี่ยงที่ปรับเปลี่ยนไม่ได้ (non-modifiable risk factors) จากงานวิจัยแบบ meta-analysis⁴² ในปี ค.ศ. 2017 รวบรวมการศึกษาที่เกี่ยวข้องจำนวน 36 การศึกษา พบว่าปัจจัยเสี่ยงของ PSD มีดังนี้

1. ประวัติโรคประจำตัวทางจิตเวช พบว่าการมีประวัติโรคประจำตัวทางจิตเวชรวมถึงโรคซึมเศร้าเพิ่มความเสี่ยงในการเป็น PSD อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งในช่วง 3 เดือนแรกหลังเป็นโรคหลอดเลือดสมอง⁴² และช่วงหลังจากนั้น⁴³
2. ประวัติโรคทางจิตเวชในครอบครัว การศึกษา meta-analysis โดย Tenev และคณะ⁴⁴ พบว่าประวัติ

โรคทางจิตเวชในครอบครัวเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็น PSD 1.5 เท่า เมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีประวัติโรคทางจิตเวชในครอบครัว ซึ่งน่าจะมาจากปัจจัยทางพันธุกรรม ดังจะกล่าวต่อไป

3. บุคลิกภาพแบบวิตกกังวล (neuroticism) เป็นหนึ่งในลักษณะบุคลิกภาพเมื่อแบ่งตามทฤษฎี five factor model personality traits⁴⁵ พบว่าการมีบุคลิกภาพแบบวิตกกังวลเพิ่มความเสี่ยงในการเป็น PSD⁴⁶

4. ความพิการ (disability) ระดับความพิการมีผลจากการบาดเจ็บของสมอง ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความยากลำบากในการทำกิจวัตรประจำวันและการทำงาน พบว่าระดับความพิการที่รุนแรงจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็น PSD ในช่วง 3 เดือนแรกหลังเป็นโรคหลอดเลือดสมองและช่วงหลังจากนั้น⁴² มีหลายการศึกษาพบว่าความพิการเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสัมพันธ์กับ PSD มากที่สุด^{21, 47} ในขณะที่บางการศึกษาไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างความพิการกับ PSD⁴⁸

5. ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง การศึกษาโดย Kutlubaeve และคณะ⁴⁹ พบว่า PSD มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง และระดับของความบกพร่องทางร่างกายและการรู้คิด ทั้งในช่วง 3 เดือนแรกหลังเป็นโรคหลอดเลือดสมองและช่วงหลังจากนั้น

6. การแยกตัวจากสังคม (social isolation) การศึกษาโดย Andersen และคณะ⁴⁷ พบว่าการแยกตัวจากสังคมในช่วงก่อนเป็นโรคหลอดเลือดสมอง 6 เดือนเพิ่มความเสี่ยงต่อการเป็น PSD ในทางตรงกันข้าม การสนับสนุนทางสังคม (social support) ถือเป็นปัจจัยปกป้อง (protective factor)⁵⁰ ไม่ให้เกิดภาวะ PSD

7. ระดับการศึกษา การศึกษา meta-analysis โดย Backhouse และคณะ⁵¹ ในปี ค.ศ. 2018 รวบรวม 33 งานวิจัยพบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่มีจำนวนปีการศึกษา

ไม่เกิน 8 ปีมีความสัมพันธ์กับ minor depression PSD แต่ไม่มีความสัมพันธ์กับ major depression PSD นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วย PSD มีจำนวนปีการศึกษาที่น้อยกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่ได้เป็น PSD

8. เพศ ข้อมูลจากงานวิจัยเกี่ยวกับปัจจัยด้านเพศต่อความเสี่ยงในการเป็น PSD ยังคงไม่ชัดเจน บางการศึกษาไม่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยด้านเพศต่อการเป็น PSD^{4, 52, 53} บางการศึกษาพบว่าเพศหญิงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็น PSD^{47, 54, 55} แต่บางการศึกษาพบว่าเพศชายเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็น PSD^{56, 57}

พยาธิสรีรวิทยาของ PSD

ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่า PSD มีสาเหตุจากอะไร แต่จากหลักฐานในปัจจุบันสนับสนุนว่ามีหลายปัจจัยร่วมกัน (multifactorial) ทั้งปัจจัยทางชีวภาพและปัจจัยทางจิตสังคม⁵⁸

1. ปัจจัยทางชีวภาพ Folstein และคณะ⁵⁹

พบว่าอัตราการเกิดปัญหาทางอารมณ์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองมากกว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคกระดูกที่มีระดับความทุกข์ทรมานใกล้เคียงกัน แสดงให้เห็นว่าภาวะซึมเศร้าไม่ได้เป็นเพียงปฏิกิริยาของจิตใจต่อปัญหาจากความพิการเท่านั้น แต่น่าจะมีปัจจัยทางชีวภาพเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

ปัจจัยทางชีวภาพที่มีความสัมพันธ์กับ PSD ได้แก่

1.1 ตำแหน่งรอยโรคในสมอง มีการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของรอยโรคในสมองกับการเกิด PSD พบว่า

(1) ซีกของสมอง (laterality) มีหลักฐานว่าผู้ป่วย PSD มีรอยโรคได้ทั้งบริเวณสมองซีกขวาและซ้าย⁶⁰ โดยผู้ป่วยที่มีรอยโรคในสมองซีกขวาอาจไม่รู้สึกถึงความเจ็บป่วยที่มี ในขณะที่ผู้ป่วยที่มีรอยโรคในสมอง

ซีกซ้ายอาจจะมี catastrophic reaction⁶¹

(2) ความใกล้เคียงบริเวณด้านหน้าของสมอง (anterior proximity) พบว่ารอยโรคมักอยู่บริเวณส่วนหน้าของสมอง ยิ่งใกล้เคียงบริเวณด้านหน้าของสมองส่วนหน้าก็ยิ่งพบ PSD ได้บ่อย⁶²

(3) บริเวณ cortical-subcortical พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างรอยโรคที่ cortical และ subcortical area ที่ left anterior lobe กับ PSD รอยโรคบริเวณดังกล่าวยังเพิ่มความถี่และความรุนแรงของ PSD อีกด้วย⁶³

อย่างไรก็ตาม การศึกษาของ Vataja และคณะ⁶⁴ ในปี ค.ศ. 2004 พบว่า PSD ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับตำแหน่งใดตำแหน่งหนึ่งของสมอง แต่เป็นลักษณะการทำงานร่วมกันเป็นวงจรประสาท (neural circuit) fronto-subcortical ซึ่งรวมสมองส่วน pallidum และ caudate nucleus เข้าไปด้วย และการศึกษาของ Terroni และคณะ⁶⁵ พบว่าสมองส่วน amygdala, medial prefrontal cortex, striatum และ thalamus มีความสำคัญในวงจรดังกล่าว จึงรวมกันเป็น limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic circuit (LCSPTC) ซึ่งเป็นวงจรสำคัญในการควบคุมอารมณ์ตามปกติ อย่างไรก็ตาม บางการศึกษา เช่น Aben และคณะ⁶⁶ พบว่าไม่มีความสัมพันธ์ระหว่างตำแหน่งของรอยโรคในสมองกับ PSD

1.2 สารสื่อประสาท (neurotransmitter) โรคหลอดเลือดสมองมีผลกระทบต่อหลอดเลือดทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์ประสาทที่บรรจุสารสื่อประสาทไว้ เป็นผลให้การสร้างสารสื่อประสาทลดลงกว่าปกติ ซึ่งเป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าสารสื่อประสาทโดยเฉพาะกลุ่ม monoamine ได้แก่ serotonin, norepinephrine, dopamine มีหน้าที่ในการควบคุมอารมณ์ เมื่อปริมาณหรือการทำงานของสารสื่อประสาทผิดปกติไปจึงทำให้เกิดภาวะซึมเศร้าขึ้น⁶⁷

Robinson และคณะ⁶⁸ ได้ทำการทดลอง โดยทำให้หนูเกิดภาวะสมองขาดเลือด พบว่าสารสื่อประสาทกลุ่ม catecholamine ลดลง โดยสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงของอารมณ์หนูทดลอง อธิบายจากการที่รอยโรคในสมองไปรบกวนการส่งสารสื่อประสาทจากสมองส่วน midbrain และก้านสมอง ผ่านไปยังบริเวณ thalamus และ basal ganglion จนถึงสมองส่วนหน้า เป็นผลให้ปริมาณหรือการกระจายตัวของสารสื่อประสาท serotonin, norepinephrine และ dopamine ลดลง เกิดเป็นอาการซึมเศร้าขึ้น⁶⁹

1.3 ระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ (immune system and inflammation) เมื่อเกิดการบาดเจ็บของหลอดเลือดในสมอง เกิดการตายของเนื้อเยื่อและเซลล์ประสาท ระบบภูมิคุ้มกันจะตอบสนองโดยการเพิ่ม proinflammatory cytokine ได้แก่ interleukin (IL), tumor necrotic factor (TNF) และ interferon (IFN)⁷⁰ มีการศึกษาพบว่าโรคซึมเศร้ามีความเกี่ยวข้องกับ การอักเสบ มีการเพิ่มขึ้นของ IFN- γ , IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-1 และการลดลงของ IL-10⁷¹ การกระตุ้นการอักเสบ จึงอาจเป็นหนึ่งในกลไกที่อธิบาย PSD⁷²

การศึกษาในปัจจุบันพบว่า IL-1, IL-6, IFN- γ ⁷³, TNF- α , IL-8⁷⁴, IL-18⁷⁵ และ high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP)⁷⁶ เป็นปัจจัยสำคัญในการเกิด PSD โดย IL-18 จะเหนี่ยวนำให้เกิด indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) ซึ่งสามารถทำให้สารสื่อประสาท serotonin ลดลงได้ เกิดเป็นอาการซึมเศร้าขึ้นมา⁷⁴ ในขณะที่ Hs-CRP จะทำให้เกิด white matter hyperintensity ซึ่งนำไปสู่อาการซึมเศร้าเช่นกัน⁷⁷

1.4 การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ (neurogenesis) เป็นกระบวนการที่เกิดบริเวณ dentate gyrus ของสมองส่วน hippocampus ซึ่งมีบทบาทสำคัญเกี่ยวกับความจำ การเรียนรู้และการควบคุมอารมณ์ พบว่าผู้ป่วย PSD มีอัตราในการสร้างเซลล์

ประสาทใหม่ลดลง⁷⁸ เนื่องมาจากภาวะเครียดจะกระตุ้น การหลั่ง glucocorticoid ซึ่งมีผลไปลดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่⁷⁹ นอกจากนี้ภาวะเครียดยังกระตุ้นการ อักเสบผ่าน cytokine หลายชนิด ซึ่งมีผลทำให้การสร้าง เซลล์ประสาทใหม่ที่ hippocampus ลดลงเช่นกัน⁸⁰

ในขณะเดียวกัน brain-derived neurotrophic factor (BDNF) มีบทบาทสำคัญในการทำงานของเซลล์ประสาท, neuroplasticity และการควบคุมการสร้าง เซลล์ประสาทใหม่⁸¹ การศึกษาของ Li และคณะ⁷³ พบว่า ระดับของ BDNF ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย PSD จึงเป็นผลให้ การสร้างเซลล์ประสาทใหม่ลดน้อยลง นอกจากนี้ การศึกษา meta-analysis ของ Xu และ คณะ⁸² ในปี ค.ศ. 2018 ยังพบอีกว่าผู้ป่วย PSD มีระดับ ของ BDNF ที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่วะยะแรก ของโรคหลอดเลือดสมอง ทำให้เกิดการฝ่อของสมอง ส่วน hippocampus และ synaptic plasticity ที่ลดลง นำไปสู่อาการซึมเศร้าในที่สุด⁸³

1.5 ความหลากหลายทางพันธุกรรม (genetic polymorphism) เป็นการเปลี่ยนแปลงที่ทำให้ เกิดความแตกต่างของการแสดงออก ทั้งโครงสร้างและ การทำงาน เช่น serotonin transporter gene มีหน้าที่ ควบคุม serotonin transporter จึงมีบทบาทสำคัญใน การควบคุมสมดุลของ serotonin ความหลากหลายทาง พันธุกรรมจึงทำให้เกิดความแตกต่างของระดับสารสื่อ ประสาท serotonin และเป็นผลให้การควบคุมอารมณ์ ได้แตกต่างกัน

การศึกษาของ Mak และคณะ⁸⁴ พบว่ามีความ สัมพันธ์ระหว่าง serotonin transporter gene-linked promoter region (5-HTTLPR) genotype กับการ เปลี่ยนแปลงทางอารมณ์เมื่อต้องเผชิญความเครียด โดย 5-HTTLPR short variant genotype มีความสัมพันธ์กับ major depression PSD เนื่องจาก S-allele เพิ่มการ ทำงานของการเก็บกลับและลดการสร้าง serotonin ใน ขณะที่ L-allele มีผลป้องกันการเกิด PSD

2. ปัจจัยทางจิตสังคม

2.1 เหตุการณ์กดดันในชีวิต (stressful life event) มีความสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้า⁸⁵ และโรคทางจิตเวชอื่นๆ ลักษณะของเหตุการณ์กดดันในชีวิตมักเกี่ยวข้องกับ การสูญเสีย การถูกคุกคาม รวมถึงเหตุการณ์ที่ต้องปรับตัว ซึ่งโรคหลอดเลือดสมองเป็นหนึ่งในเหตุการณ์กดดันในชีวิต เนื่องจากโรคหลอดเลือดสมองก่อให้เกิดความพิการและความบกพร่องด้านการเคลื่อนไหวส่งผลกระทบต่อจิตใจโดยอาจเชื่อมโยงกับความสูญเสียทั้งอาชีพการทำงาน การเข้าสังคม การควบคุมร่างกายตนเอง การสื่อสารและการรู้คิดที่บกพร่องไปจากเดิม

จากการศึกษาของ Bush⁸⁶ ในปี ค.ศ. 1999 พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย PSD มีจำนวนเหตุการณ์กดดันในชีวิตมากกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยที่ไม่ได้เป็น PSD อย่างมีนัยสำคัญตั้งแต่ก่อนเป็นโรคหลอดเลือดสมองและการศึกษาของ Liu และคณะ⁴⁶ พบว่าเหตุการณ์กดดันในชีวิตเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับ PSD

2.2 ปัจจัยทางพฤติกรรม การเป็นโรคหลอดเลือดสมองทำให้พฤติกรรมที่ผู้ป่วยทำอยู่สม่ำเสมอตั้งแต่ก่อนเป็นโรคหลอดเลือดสมองหยุดชะงักลง เนื่องจากข้อจำกัดในการทำกิจกรรมต่างๆ ทั้งจากความพิการทางการเคลื่อนไหวหรือจากความผิดปกติด้านภาษารวมทั้งการรู้คิดบกพร่อง ผู้ป่วยจึงทำกิจกรรมต่างๆ ลดลงและไม่สามารถทำกิจกรรมบางอย่างที่เคยทำได้ รวมถึงกิจกรรมที่ทำให้เกิดความพึงพอใจด้วย⁸⁷

โดยปกติกิจกรรมที่ทำให้เกิดความพึงพอใจจะเป็นแรงเสริมทางบวก (positive reinforcement)⁸⁸ ให้เพิ่มการทำกิจกรรมให้มากขึ้น จึงเพิ่มโอกาสที่จะได้รับ ความพึงพอใจมากขึ้นตามไปด้วย แต่เมื่อเป็นโรคหลอดเลือดสมองและไม่สามารถไปทำกิจกรรมได้ จึงลดโอกาสในการทำกิจกรรมที่ทำให้เกิดความพึงพอใจและนำไปสู่อาการซึมเศร้า

2.3 ปัจจัยทางสังคม การเป็นโรคหลอดเลือดสมองทำให้ผู้ป่วยไม่ได้เข้าร่วมกิจกรรมทางสังคม (social activity)⁸⁹ ซึ่งพบว่ามีความสัมพันธ์กับภาวะซึมเศร้า⁹⁰ Feibel และคณะ⁸⁹ พบว่าผู้ป่วย PSD ไม่กลับไปทำกิจกรรมทางสังคมที่เคยทำอยู่เดิมมากกว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่ไม่มีภาวะซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญ เนื่องจากความพิการทั้งทางการเคลื่อนไหว การสื่อสารหรือการรู้คิดบกพร่อง จึงทำให้ขาดการติดต่อกับสังคม (social contact)⁵³ จนในที่สุดก็เกิดการถอยออกจากสังคม (social withdrawal)⁹¹ เป็นผลให้ขาดการสนับสนุนทางสังคม (social support) ซึ่งเป็นปัจจัยปกป้อง PSD⁵⁰ นอกจากนี้กิจกรรมทางสังคมยังมีความสัมพันธ์กับการฟื้นฟูตัวทั้งการทำกิจวัตรประจำวันและการรู้คิด โดยเฉพาะในช่วง 3-6 เดือนหลังโรคหลอดเลือดสมอง⁹²

การประเมินและการคัดกรอง PSD

PSD เป็นภาวะที่พบได้บ่อยและส่งผลกระทบต่อหลายด้าน การคัดกรองจึงมีประโยชน์ในการเพิ่มการเข้าถึงการวินิจฉัยและการรักษาให้แก่ผู้ป่วย คณะทำงานให้บริการในการป้องกันของสหรัฐอเมริกา (US Preventive Services Task Force) แนะนำให้ทำการคัดกรองภาวะซึมเศร้าในระบบบริการปฐมภูมิ (primary care) ที่มีระบบในการวินิจฉัย รักษาและตรวจติดตามอย่างเหมาะสม⁹³ และคำแนะนำในการดูแลอาการด้านอารมณ์ การรู้คิดและอาการเหนื่อยเพลียหลังโรคหลอดเลือดสมองของแคนาดาปี ค.ศ. 2015 (Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015)⁹⁴ แนะนำว่าผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกรายควรได้รับการประเมินความเสี่ยงที่จะเป็น PSD ซึ่งสามารถเกิดในช่วงใดก็ได้ของการฟื้นฟู คำแนะนำเกี่ยวกับการประเมิน PSD มีดังนี้

(1) ผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองทุกรายควรได้รับการประเมินภาวะซึมเศร้า

(2) การคัดกรองควรใช้แบบประเมินที่น่าเชื่อถือในการเพิ่มการวินิจฉัย PSD

(3) การประเมินผู้ป่วยควรประเมินปัจจัยเสี่ยงด้วย

(4) ผู้ป่วยที่มีปัญหาการสื่อสาร ควรใช้แบบประเมินที่เหมาะสม

(5) การคัดกรองสามารถทำได้หลายช่วงโดยเฉพาะช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงการรักษา

(6) การคัดกรองภาวะซึมเศร้าในช่วงแรกควรทำในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เคยมีประวัติภาวะซึมเศร้ามาก่อน

(7) การคัดกรองภาวะซึมเศร้าในช่วงที่มีการเปลี่ยนแปลงการรักษา เช่น เปลี่ยนจากผู้ป่วยในเป็นผู้ป่วยนอก

(8) การคัดกรองภาวะซึมเศร้าในช่วงหลังจำหน่ายสู่ชุมชนอาจทำตอนนัดตรวจติดตามอาการ

(9) หากประเมินแล้วมีความเสี่ยง ให้ส่งต่อผู้ป่วยไปยังผู้เชี่ยวชาญ PSD ต่อไป

แบบประเมินภาวะซึมเศร้าที่ใช้ประเมิน PSD มีหลายชนิด มีทั้งแบบทดสอบที่ให้ผู้ป่วยให้คะแนนด้วยตนเองและแบบทดสอบที่ผู้ประเมินเป็นผู้ให้คะแนน จำนวนข้อคำถามและการให้คะแนนรวมถึงการแปลผลจะแตกต่างกันในแต่ละแบบประเมิน นอกจากนี้ยังมีแบบประเมินที่ออกแบบมาเพื่ออาการบางอย่างของโรคหลอดเลือดสมอง เช่น aphasia อีกด้วย แบบประเมินภาวะซึมเศร้าที่นิยมใช้กัน ได้แก่

1. Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)⁹⁵ มี 9 ข้อคำถาม ให้คะแนนด้วยตนเอง โดยแต่ละข้อให้คะแนนตั้งแต่ 0-3 ใช้เวลา 5 นาที สามารถใช้ในการคัดกรอง วินิจฉัย ติดตามความถี่และความรุนแรงของอาการได้ มีฉบับแปลภาษาไทยโดย มาโนช หล่อตระกูล และคณะ⁹⁶ แปลผลว่าค่าปกติ 0-4 คะแนน ซึมเศร้าเล็กน้อย

5-9 คะแนน ซึมเศร้าปานกลาง 10-14 คะแนน ซึมเศร้าค่อนข้างรุนแรง 15-19 คะแนน และซึมเศร้ารุนแรง 20-27 คะแนน

2. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)⁹⁷ มี 14 ข้อคำถาม แบ่งเป็นภาวะซึมเศร้า 7 ข้อ และภาวะวิตกกังวล 7 ข้อ ให้คะแนนด้วยตนเอง โดยแต่ละข้อให้คะแนนตั้งแต่ 0-3 ใช้เวลา 5 นาที สามารถใช้ในการวินิจฉัยได้ทั้งอาการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้าในโรงพยาบาล มีฉบับแปลภาษาไทยโดย ธนา นิลชัยโกวิทย์ และคณะ⁹⁸ แปลผลโดย คิดคะแนนข้อค้ำทั้งหมด รวมกันสำหรับอาการวิตกกังวลและคิดคะแนนข้อค้ำทั้งหมดรวมกันสำหรับอาการซึมเศร้า ผู้ป่วยที่มีคะแนนรวมของกลุ่มอาการใดเกินกว่า 11 แสดงว่าอาจมีความผิดปกติทางจิตเวชในกลุ่มอาการนั้น

3. Geriatric Depression Scale (GDS)⁹⁹ มีฉบับสั้น 15 ข้อคำถาม และฉบับยาว 30 ข้อคำถาม ให้คะแนนด้วยตนเอง ใช้เวลา 5 และ 10 นาทีตามลำดับ มีฉบับแปลภาษาไทยโดยกลุ่มฟื้นฟูสมรรถภาพสมอง ประเทศไทย (Train the brain forum Thailand)¹⁰⁰ แปลผลว่าค่าปกติ 0-12 คะแนน เศร้าเล็กน้อย 13-18 คะแนน เศร้าปานกลาง 19-24 คะแนน และเศร้ามืดมน 25-30 คะแนน

4. The Center for Epidemiologic Studies-Depression scale (CES-D)¹⁰¹ เป็นแบบประเมินภาวะซึมเศร้าในโรคเรื้อรัง มี 20 ข้อคำถาม แบ่งเป็น 4 ส่วน คือ ความรู้สึกด้านซึมเศร้า, ความรู้สึกด้านดี, อาการทางกายและความสัมพันธ์ระหว่างบุคคลอื่น ให้คะแนนด้วยตนเอง ใช้เวลา 5 นาที มีฉบับแปลภาษาไทยโดย วิไล คุปต์นิรติศัยกุล และคณะ¹⁰² แปลผลจากคะแนนรวมตั้งแต่ 19 คะแนนขึ้นไปบ่งชี้ภาวะซึมเศร้า

5. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS)¹⁰³ มีหลายฉบับทั้ง 17 และ 21 ข้อคำถาม ใช้ประเมินความรุนแรงของภาวะซึมเศร้า ให้คะแนน

โดยผู้ประเมิน ใช้เวลา 20-30 นาที มีฉบับแปลภาษาไทย โดย มาโนช หล่อตระกูล และคณะ¹⁰⁴ แปลผลสำหรับ ฉบับ 17 ข้อคำถามว่าค่าปกติ 0-7 คะแนน เศร้าเล็กน้อย 8-12 คะแนน น้อยกว่า major depression 13-17 คะแนน major depression 18-24 คะแนนและ major depression รุนแรง 25-30 คะแนน

6. Stroke Aphasic Depression Questionnaire-Hospital version (SADQ-H)¹⁰⁵ เป็นแบบประเมินภาวะ ซึมเศร้าที่ใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหา aphasia ร่วมด้วย มี 21 ข้อคำถาม ให้คะแนนโดยผู้ดูแล โดยแต่ละข้อให้คะแนน ตั้งแต่ 0-3 ใช้เวลา 5 นาที ในปัจจุบันยังไม่มีฉบับแปล ภาษาไทย

มีการศึกษา meta-analysis โดย Meader และคณะ¹⁰⁶ ในปี ค.ศ. 2012 พบว่า CES-D, HDRS และ PHQ-9 เป็นแบบทดสอบที่เหมาะสมที่จะใช้ในการ คัดกรอง PSD แม้ว่า CES-D และ HDRS จะมีความไว (sensitivity) สูง แต่อาจไม่เหมาะในทางคลินิกที่มีเวลา น้อย ในขณะที่ PHQ-9 มีความเหมาะสมมากกว่า

และจากการศึกษา meta-analysis โดย Burton และ Tyson¹⁰⁷ ในปี ค.ศ. 2015 รวบรวมงานวิจัย 30 เรื่องที่เกี่ยวข้องกับแบบประเมินอาการซึมเศร้าหลังโรค หลอดเลือดสมอง พบว่ามีเพียง SADQ-H เท่านั้นที่ตรง ตามเกณฑ์วัดคุณภาพที่ตั้งไว้ในเรื่องคุณสมบัติเครื่อง วัดทางจิตวิทยา (psychometric properties) ที่ดีและ การใช้ประโยชน์ได้ดี สำหรับ PHQ-9 สามารถคัดกรอง major depression ได้ดีและ GDS สามารถคัดกรอง อาการซึมเศร้าที่ไม่รุนแรงได้ แบบประเมิน PHQ-9 และ GDS จึงมีความเหมาะสมในเวชปฏิบัติ ในขณะที่ HADS เป็นเพียงแบบประเมินเดียวที่สามารถคัดกรอง อาการวิตกกังวลได้

การรักษา PSD

การรักษา PSD มีเป้าหมายเพื่อลดอาการซึมเศร้า และเพิ่มการเข้าสู่ระยะสงบ แบ่งเป็นการรักษาด้วยการให้ยาและไม่ให้ยา เช่น จิตบำบัด การกระตุ้นสมอง (brain stimulation therapy) เป็นต้น นอกจากนี้ ผู้รักษา ควรคำนึงถึงความสัมพันธ์ที่ีระหว่างแพทย์กับผู้ป่วย และความร่วมมือของครอบครัวเพื่อช่วยให้การรักษา เป็นไปได้อย่างต่อเนื่องอีกด้วย¹⁰⁸

การรักษาด้วยยา

เป็นการรักษาที่มีหลักฐานมากที่สุดที่ใน PSD เมื่อ เปรียบเทียบกับการรักษาแบบอื่นๆ ทั้งลดอาการซึมเศร้า และยังมีประโยชน์ต่ออาการทางระบบประสาทอีกด้วย การให้ยาไม่เพียงเลือกตามข้อบ่งชี้และประสิทธิภาพ เท่านั้น แต่ควรคำนึงถึงผลข้างเคียงจากยา โรคประจำตัว ที่ผู้ป่วยมีและปฏิกิริยาระหว่างยากับยาอื่นที่ผู้ป่วยได้รับ อยู่¹⁰⁹ นอกจากนี้ควรติดตามอาการและผลข้างเคียงหลัง ให้ยาและสื่อสารเรื่องการให้ยากับผู้ป่วยและผู้ดูแลด้วย คำแนะนำในการดูแลผู้ป่วย PSD ของประเทศแคนาดา ปี ค.ศ. 2015⁹⁴ แนะนำให้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยก่อน กรณีเป็น minor depression PSD สามารถเฝ้าระวังได้โดยยังไม่ ต้องเริ่มยา และควรเริ่มยาเมื่อผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าอยู่ ตลอด (persistent) รบกวนชีวิตประจำวัน อาการแย่ลง หรือกลายเป็น major depression

ระยะของการรักษาใน PSD มีลักษณะเดียวกัน กับโรคซึมเศร้า คือแบ่งเป็น 3 ระยะ¹¹⁰ ได้แก่

- (1) ระยะเฉียบพลัน (acute) เป็นระยะเริ่มต้นในการให้ยา จุดมุ่งหมายคือลดความรุนแรงของอาการและ ประเมินเรื่องผลข้างเคียงยา เป็นระยะเวลา 4-12 สัปดาห์
- (2) ระยะต่อเนื่อง (continuation) เป็นระยะที่ ติดตามอาการที่หลงเหลือ (residual symptom) และ ป้องกันการกลับเป็นซ้ำ เป็นระยะเวลา 4-9 เดือน

(3) ระยะเวลา (maintenance) เป็นระยะที่ต้องใช้ยาเฉพาะในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เช่น อาการรุนแรง อาการกำเริบบ่อย มีอาการโรคจิตร่วมด้วย เป็นระยะเวลา 5 ปีหรือตลอดชีวิต

ทั้งสมาคมโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกา (American Heart Association, AHA)¹¹¹ และคำแนะนำในการดูแลผู้ป่วย PSD ของแคนาดา ปี ค.ศ. 2015⁹⁴ ต่างแนะนำให้เข้ายาต่อเนื่องไปอย่างน้อย 6-12 เดือนหลังฟื้นตัว (recovery) เพื่อป้องกันการกลับเป็นซ้ำของ PSD¹¹² เมื่อระยะเวลาในการให้ยาครบ 6-12 เดือน หากจะหยุดยา แนะนำให้ค่อยๆ ลดยาภายในเวลา 1-2 เดือน หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงแนะนำให้กินยาต่อเนื่องระยะยาว⁹⁴

ยาที่มีหลักฐานในการใช้รักษา PSD ได้แก่

1. ยาแก้ซึมเศร้า (antidepressant) ยาแก้ซึมเศร้าเป็นการรักษาหลักของ PSD แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็นหลายกลุ่ม ยาแต่ละกลุ่มมีหลักฐานของประสิทธิภาพและผลข้างเคียงที่แตกต่างกัน ดังนี้

1.1 ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) เป็นยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรก (first-line treatment) ในแนวทางการรักษาต่างๆ เนื่องจากมีหลักฐานมากและมีผลข้างเคียงน้อยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด SSRI แต่ละตัวล้วนมีหลักฐานวิจัยว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา PSD ได้แก่ fluoxetine¹¹³, sertraline¹¹⁴, fluvoxamine¹¹⁵, paroxetine¹¹⁶ และ citalopram¹¹⁷ แต่มักเป็นการศึกษาที่จำนวนกลุ่มตัวอย่างไม่มากนัก และมีงานวิจัย network meta-analysis ล่าสุดในปี ค.ศ. 2017¹¹⁸ เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ SSRI แต่ละตัว พบว่า paroxetine มีประสิทธิภาพสูงสุดในการลดอาการซึมเศร้า ในขณะที่ citalopram มีประสิทธิภาพเหนือกว่ายาอื่นในการเข้าสู่ระยะสงบ แต่โดยรวมเมื่อคำนึงถึงทั้งประสิทธิภาพและการยอมรับได้ (acceptability) พบว่า paroxetine อาจเป็นตัวเลือกที่ดีที่สุดในการรักษา PSD

ในขณะที่ fluoxetine เป็นตัวเลือกอันดับหลังสุด¹¹⁹ อย่างไรก็ตาม ยากลุ่มดังกล่าวมีข้อควรระวังในการใช้ได้แก่

(1) ปฏิกริยาระหว่างยา (drug-drug interaction) เนื่องจากผู้ป่วยมักได้รับยาเพื่อรักษาและป้องกันโรคหลอดเลือดสมองและโรคประจำตัวที่เป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมอง เช่น warfarin จะมีระดับที่สูงขึ้น เมื่อใช้ร่วมกับ fluvoxamine เนื่องจาก fluvoxamine ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 (CYP) 2C9 ซึ่งใช้ในการเปลี่ยนสภาพยา (metabolize) warfarin จึงอาจเกิดผลข้างเคียงจากระดับ warfarin ที่สูงขึ้น¹²⁰

(2) ผลข้างเคียงโดยเฉพาะเรื่องความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออก พบว่ายา SSRI เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกในอวัยวะต่างๆ แต่สำหรับภาวะเลือดออกในสมอง (intracranial hemorrhage) พบว่า SSRI เพิ่มความเสี่ยงเล็กน้อยในระดับที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ¹²¹ แต่ก็ช่วยลดการกลับเป็นซ้ำของภาวะสมองขาดเลือด การใช้ยา SSRI จึงควรคำนึงถึงทั้งประโยชน์และความเสี่ยงดังที่ได้กล่าวมาแล้ว

1.2 ยากลุ่ม tricyclic antidepressant (TCA) เป็นยาที่ได้รับการศึกษาว่ามีประสิทธิภาพดี โดยมีหลักฐานมากกว่ายากลุ่มอื่น ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1984 Lipsey และคณะ¹²² ทำการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ nortriptyline กับยาหลอก พบว่า nortriptyline สามารถลดคะแนนซึมเศร้าในผู้ป่วย PSD ได้อย่างมีนัยสำคัญ และงานวิจัยเปรียบเทียบประสิทธิภาพของ nortriptyline กับ fluoxetine พบว่า nortriptyline มีอัตราการตอบสนองต่อ PSD ได้ดีกว่า fluoxetine ทั้งยังลดอาการวิตกกังวลและเพิ่มความสามารถในกิจวัตรประจำวันได้ดีกว่า^{118, 123}

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม TCA คือการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ

norepinephrine จึงทำให้สารสื่อประสาทดังกล่าวเพิ่มขึ้น ใช้ในการรักษา PSD ที่พบว่ามีสารสื่อประสาทกลุ่มนี้ลดลง⁶⁸ อย่างไรก็ตาม TCA ยังมีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาท acetylcholine และฤทธิ์ต่อสารสื่อประสาทอื่นอีกหลายชนิดที่มีผลต่อการรู้คิด TCA จึงมีผลข้างเคียง anticholinergics เช่น ปากแห้ง ท้องผูก ม่านตาขยาย การรู้คิดบกพร่อง และยังลด seizure threshold ทำให้ชักได้ง่ายขึ้น TCA ยังมีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีประวัติโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) โรคต้อหินชนิดมุมแคบ (narrow angle glaucoma) และ orthostatic hypotension¹²² จึงควรใช้ยาในกลุ่ม TCA ด้วยความระมัดระวัง

1.3 ยาในกลุ่ม serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) ยาในกลุ่ม SNRI ได้แก่ venlafaxine, milnacipran, duloxetine เป็นต้น เป็นยาอีกกลุ่มที่มีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา PSD มีการศึกษาของ Dahmen และคณะ¹²⁴ พบว่า venlafaxine สามารถลดอาการซึมเศร้าในผู้ป่วย PSD ได้ โดยผู้เข้าร่วมวิจัยส่วนใหญ่ไม่มีผลข้างเคียง แต่มี 1 รายที่เป็นโรคตับอักเสบเรื้อรังอยู่เดิม มีค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นหลังใช้ยา อย่างไรก็ตาม การศึกษาดังกล่าวยังเป็นการศึกษาขนาดเล็กและไม่มียากลุ่มควบคุม สำหรับยาอื่นในกลุ่มนี้ เช่น milnacipran¹²⁵ ก็มีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพในการรักษา PSD เช่นเดียวกัน

มีการศึกษาเปรียบเทียบยาในกลุ่ม SNRI กับ SSRI ในการรักษา PSD โดยการศึกษาของ Cravello และคณะ¹²⁶ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง venlafaxine กับ fluoxetine ยาทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้าใน PSD ไม่แตกต่างกัน แต่ venlafaxine ช่วยลดความรุนแรงของการไม่รู้ตัวอารมณ์ตนเอง (alexithymia) ได้มากกว่า fluoxetine อย่างมีนัยสำคัญ ต่อมาการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยา duloxetine กับ citalopram และ sertraline พบว่ายา

duloxetine สามารถลดอาการซึมเศร้าและวิตกกังวลได้ดีกว่าและเร็วกว่ายาอีกสองชนิด¹²⁷

ยาในกลุ่ม SNRI มีกลไกยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine คล้ายใน TCA แต่แตกต่างจาก TCA ที่ไม่ได้มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับสารสื่อประสาท acetylcholine จึงไม่ทำให้การรู้คิดแย่ลง ผลข้างเคียงจึงมาจาก serotonin และ norepinephrine เช่น คลื่นไส้ ท้องผูก เหงื่อแตก และความดันโลหิตสูง เป็นต้น¹²⁸ ซึ่งความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อโรคหลอดเลือดสมองด้วย แต่จากการศึกษาของ Lee และคณะ¹²⁹ พบว่าเมื่อเปรียบเทียบยา SNRI กับ SSRI พบว่ายา SNRI เพิ่มความเสี่ยงเล็กน้อยในระดับที่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อภาวะเลือดออกในสมองและภาวะสมองขาดเลือด

1.4 ยาในกลุ่ม norepinephrine reuptake inhibitor (NRI) การศึกษาพบว่า NRI ได้แก่ reboxetine มีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้า โดยเฉพาะ PSD ที่มีอาการเชื่องช้า (retardation) โดยมีรายงานว่าไม่ผลข้างเคียงน้อย¹³⁰ แต่ยังเป็นการศึกษาที่จำนวนผู้ร่วมวิจัยน้อย จากงานวิจัย network meta-analysis ในปัจจุบันพบว่า reboxetine ลดคะแนนภาวะซึมเศร้าได้มากที่สุดเมื่อเทียบกับยาในกลุ่มอื่น¹¹⁸ จึงเป็นยาที่เลือกใช้ในกรณี PSD ที่ไม่ตอบสนองต่อ SSRI หรือ TCA¹³¹

กลไกการออกฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NRI คือการยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท norepinephrine จึงทำให้สารสื่อประสาทดังกล่าวเพิ่มขึ้น จึงมีผลช่วยลดอาการซึมเศร้าใน PSD ที่พบว่ามีสารสื่อประสาทนี้ลดลงจากปกติ⁶⁸

1.5 ยาในกลุ่ม noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) ยาในกลุ่ม NaSSA ได้แก่ mirtazapine, mianserin มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา mirtazapine โดย Niedermaier และคณะ¹³² พบว่าผู้ป่วย PSD 15 คนจากทั้งหมด 16 คน

เข้าสู่ระยะสงบหลังจากได้ยา mirtazapine 30 มิลลิกรัม ต่อวัน ในขณะที่ mianserin ยังไม่พบหลักฐานในการรักษา PSD

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม NaSSA คือการยับยั้ง α_2 adrenergic auto receptor และ heteroreceptor มีผลทำให้สารสื่อประสาท serotonin และ norepinephrine มีมากขึ้น¹³³ ซึ่งโรคหลอดเลือดสมองมีการลดลงของสารสื่อประสาทดังกล่าว⁶⁸ ผลข้างเคียงที่สำคัญของยากลุ่มนี้คืออาการง่วงนอนและน้ำหนักเพิ่มขึ้น จึงสามารถใช้ผลข้างเคียงยาในการช่วยลดอาการ PSD เช่น อาการนอนไม่หลับและเบื่ออาหารได้

จะเห็นได้ว่าการศึกษายากลุ่มนี้ยังมีจำนวนจำกัด และยังมีความชัดเจนน้อย จึงยังไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของยาได้ชัดเจน ควรศึกษาข้อมูลงานวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

1.6 ยากลุ่ม serotonin antagonist/reuptake inhibitors (SARI) ยากลุ่ม SARI ได้แก่ trazodone เป็นต้น มีงานวิจัยโดย Raffaele และคณะ¹³⁴ ทำการทดลองในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองที่กำลังเข้าโปรแกรมฟื้นฟูสมรรถภาพ โดยสุ่มแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยเป็นกลุ่มที่ได้รับยา trazodone 300 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่มทดลองมีความสามารถในกิจวัตรประจำวันที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SARI คือยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2A}$, $5-HT_{2C}$ และยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin แต่การออกฤทธิ์ของยากลุ่ม SARI จะแตกต่างกันขึ้นกับขนาดยา ที่ขนาดยาเริ่มต้นจะออกฤทธิ์เพียงยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2A}$, H1-histamine และ α_1 ซึ่งช่วยทำให้หลับได้ดี และเมื่อขนาดยาระดับกลางขึ้นไปจะเพิ่มการยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ และยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin¹³⁵ ดังนั้นยา trazodone ในขนาดต่ำจึงมีประสิทธิภาพในการรักษาอาการนอนไม่หลับซึ่งเป็น

หนึ่งในอาการที่พบได้บ่อยที่สุดของ PSD โดยที่ไม่มีผลข้างเคียงของ serotonin และในขนาดที่สูงขึ้นจะมีฤทธิ์แก้ซึมเศร้าเพิ่มขึ้น

อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพยากลุ่มนี้ยังมีจำกัด จึงยังไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของยาได้ชัดเจน ควรศึกษาข้อมูลงานวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

1.7 ยากลุ่ม melatonin receptor agonist ยากลุ่ม melatonin receptor agonist เช่น agomelatine มีหลักฐานสนับสนุนถึงประสิทธิภาพในการรักษา PSD โดย Bogolepova และคณะ¹³⁶ ในปี ค.ศ. 2011 พบว่าผู้ป่วย PSD 40 ราย ที่ได้รับยา agomelatine 25 มิลลิกรัม เป็นเวลา 3 เดือน มีการตอบสนองที่ดีและทนยาได้ และยังมีอาการเคลื่อนไหวและการรบกวนที่ดีขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม melatonin receptor agonist คือ MT_1 , MT_2 receptor agonist และยับยั้งตัวรับ $5-HT_{2C}$ มีผลเพิ่มสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine โดยไม่ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท จึงมีผลข้างเคียงน้อยในเรื่องสมรรถภาพทางเพศ¹³⁷ นอกจากนี้ ยังมีงานวิจัยพบว่ายากลุ่มนี้สามารถเพิ่ม proliferation ในสมองส่วน hippocampus ได้อีกด้วย

อย่างไรก็ตาม การศึกษาประสิทธิภาพยากลุ่มนี้ยังมีจำกัด จึงยังไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของยาได้ชัดเจน ควรศึกษาข้อมูลงานวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

1.8 ยากลุ่ม monoamine oxidase inhibitor (MAOI) มีกลไกการยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase ที่มีหน้าที่เปลี่ยนสภาพสารสื่อประสาทกลุ่ม monoamine เมื่อให้ยาไปยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าว จึงทำให้สารสื่อประสาทกลุ่มนี้มีมากขึ้น จึงน่าจะมีผลช่วยลดอาการซึมเศร้าใน PSD ที่พบว่ามีการลดลงของสารสื่อประสาทกลุ่มนี้ลดลงจากปกติ⁶⁸ แต่ยากลุ่มนี้มีผลข้างเคียงเรื่อง

ความดันโลหิตสูง คลื่นไส้ หัวใจเต้นผิดจังหวะ เป็นต้น จึงมักใช้ยากกลุ่มนี้ในการรักษาโรคซึมเศร้าที่ติดต่อการรักษา¹³⁸

การศึกษาชนิด RCT โดย Bartolo และคณะ¹³⁹ ในปี ค.ศ. 2015 ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 47 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา selegiline 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มทดลองมีการรู้คิดที่ดีกว่า เช่น สมมติ การบริหารจัดการ เป็นต้น อย่างไรก็ตาม แม้ว่า selegiline จะมีประโยชน์ในการรู้คิดด้านต่างๆ แต่พบว่าไม่มีประสิทธิภาพในการรักษา PSD

1.9 ยากลุ่ม dopamine norepinephrine reuptake inhibitor (DNRI) เช่น bupropion มีกลไกยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine จึงทำให้ไม่มีผลข้างเคียงที่เกิดจากสารสื่อประสาท serotonin เช่น ปัญหาสมรรถภาพทางเพศ (sexual dysfunction) เป็นต้น จึงเป็นยาที่สามารถใช้แทนยากกลุ่ม SSRI ที่เป็นยาหลัก ในกรณีที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย SSRI หรือไม่สามารถทนผลข้างเคียงของ SSRI ได้ ข้อควรระวังในการใช้ยากกลุ่มนี้คือการชัก ซึ่งจะเสี่ยงมากขึ้นในขนาดยาตั้งแต่ 450 มิลลิกรัมขึ้นไป¹⁴⁰

Bupropion ไม่เพียงเป็นยาแก้ซึมเศร้าที่มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรคซึมเศร้า โดยเฉพาะโรคซึมเศร้าในผู้สูงอายุและโรคซึมเศร้าที่มีอาการหมดความสนใจหรืออาการไม่มีเรี่ยวแรง¹⁴¹ แต่ยังเป็นยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกในการเลิกบุหรี่¹⁴² ซึ่งการสูบบุหรี่เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเป็นโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีหลักฐานถึงประสิทธิภาพในการรักษา PSD ทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ จึงยังไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของยากกลุ่ม DNRI ในการรักษา PSD ได้ ควรศึกษาข้อมูลงานวิจัยเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

1.10 ยากลุ่ม multimodal antidepressant ได้แก่ vortioxetine มีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย ทั้งยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin คล้ายในยากกลุ่ม SSRI แต่เพิ่มการออกฤทธิ์ที่ตัวรับอื่นอย่างเฉพาะเจาะจงด้วย เช่น ยับยั้งตัวรับ 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1D} และ 5-HT_{1B} receptor partial agonist, 5-HT_{1A} receptor agonist¹⁴³ ผลข้างเคียงของ vortioxetine ที่พบได้บ่อยคืออาการคลื่นไส้

มีหลักฐานว่า vortioxetine มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าที่มีการรู้คิดบกพร่องร่วมด้วยโดยผ่านกลไกการเพิ่ม pyramidal cell ซึ่งนำไปสู่ synaptic plasticity ในสมองส่วน hippocampus¹⁴⁴ จึงน่าจะเป็นยาที่เหมาะสมกับ PSD เนื่องจากเป็นภาวะซึมเศร้าที่พบการรู้คิดบกพร่องร่วมด้วยได้บ่อย¹⁴⁵

อย่างไรก็ตาม ในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษา RCT ถึงประสิทธิภาพของ vortioxetine ในการรักษา PSD จึงต้องติดตามข้อมูลการศึกษาต่อไป

1.11 ยากลุ่ม serotonin partial agonist reuptake inhibitor (SPARI) ได้แก่ vilazodone มีกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของสารสื่อประสาท serotonin คล้ายในยากกลุ่ม SSRI และ 5HT_{1A} partial agonist ซึ่งทำให้ยากกลุ่มนี้มีฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าและลดผลข้างเคียงของปัญหาสมรรถภาพทางเพศ¹⁴⁶

มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ vilazodone ในการรักษาโรคซึมเศร้า¹⁴⁷ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา vilazodone 40 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ มีค่าคะแนนซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยากกลุ่ม SPARI ในการรักษา PSD จึงควรติดตามข้อมูลการศึกษาวินิจฉัยต่อไป

2. ยากลุ่มอื่นๆ

2.1 ยากลุ่ม psychostimulant มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ methylphenidate ขนาดเฉลี่ย 22.2 มิลลิกรัม เทียบกับยาหลอก พบว่า methylphenidate สามารถลดอาการซึมเศร้า พื้นฟูสมรรถภาพของกล้ามเนื้อและความสามารถในกิจวัตรประจำวัน¹⁴⁸ และเมื่อเทียบกับยา nortriptyline พบว่ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการลดอาการซึมเศร้า แต่ methylphenidate ให้ผลตอบสนองต่อการรักษาได้เร็วกว่าโดยที่ผลข้างเคียงไม่แตกต่างกัน¹⁴⁹

การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า methylphenidate ออกฤทธิ์ผ่านกลไกการกระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท dopamine และ norepinephrine ร่วมกับยับยั้งการเก็บกลับของ catecholamine ซึ่งโรคหลอดเลือดสมองมีการลดลงของสารสื่อประสาทดังกล่าว⁶⁸

แม้ psychostimulants จะมีประสิทธิภาพที่ดี แต่การศึกษายังมีน้อยและต้องการข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพและผลข้างเคียงต่อไป

2.2 ยาทำให้อารมณ์คงที่ (mood stabilizer) ได้แก่ ลิเทียม (lithium) ยาต้านชักบางชนิด เช่น valproate, lamotrigine เป็นต้น จากหลักฐานในปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยากลุ่มนี้ในการรักษา PSD การศึกษาโดย Yan และคณะ¹⁵⁰ ทดสอบประสิทธิภาพของลิเทียมในหนูทดลอง โดยทำให้สมองขาดเลือดจนเกิดการตายของเซลล์ประสาทบริเวณนั้น พบว่าเซลล์ประสาทบริเวณ CA1 ของสมองส่วน hippocampus มีการตายลดลงเมื่อหนูได้รับลิเทียม ซึ่งสมองส่วน hippocampus มีหน้าที่เกี่ยวข้องกับความจำ, การเรียนรู้ และอารมณ์ และมีงานวิจัยในมนุษย์พบว่าสามารถใช้ลิเทียมเป็นยาเสริม (augmentation) ยารักษาซึมเศร้าในการรักษาโรคซึมเศร้าได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹⁵¹ จึงเป็นไปได้ว่าลิเทียมอาจมีประโยชน์ต่อการรักษา PSD

อย่างไรก็ตาม ยังต้องการข้อมูลการศึกษาวิจัย RCT ในผู้ป่วยกลุ่ม PSD ต่อไปในอนาคตเพื่อยืนยันประสิทธิภาพของลิเทียมในการรักษา PSD

2.3 ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ (atypical antipsychotic) ได้แก่ risperidone, quetiapine, olanzapine เป็นต้น ยากลุ่มนี้มีฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ D₂ และ 5HT_{2A} และยา aripiprazole มีฤทธิ์ D₂ partial agonist, 5HT_{1A} agonist และยับยั้งตัวรับ 5HT_{2A} ทำให้การส่งสารสื่อประสาท dopamine ลดลง ลดอาการหลงผิด ประสาทหลอน¹⁵² และมีหลักฐานว่ายากลุ่มนี้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคทางอารมณ์ (mood disorder) เช่น โรคซึมเศร้า โรคอารมณ์สองขั้ว เป็นต้น จึงอาจเป็นยาที่สามารถใช้รักษา PSD ได้เช่นกัน แต่ยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ก็มีผลข้างเคียง เช่น extrapyramidal symptom (EPS), metabolic syndrome เป็นต้น

การศึกษาโดย Yan และคณะ¹⁵² พบว่าการทดลองในหนูที่สมองขาดเลือดแล้วมีอาการคล้ายซึมเศร้าและวิตกกังวล เมื่อหนูได้รับยา quetiapine พบว่ามีอาการดังกล่าวลดลงและยังพบว่า quetiapine มีฤทธิ์ปกป้องระบบประสาท (neuroprotective effect) ในบริเวณสมองส่วน hippocampus อีกด้วย นอกจากนี้ ยา olanzapine¹⁵³ risperidone¹⁵⁴ และ aripiprazole¹⁵⁵ ก็พบว่า มีฤทธิ์ปกป้องระบบประสาทด้วยกลไกที่ต่างกันไป

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยารักษาโรคจิตกลุ่มใหม่ต่อ PSD จึงต้องติดตามข้อมูลจากการศึกษาวิจัยต่อไป

2.4 ยา phosphodiesterase 3 inhibitor (PDE3 inhibitor) ได้แก่ cilostazol ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์โดยเพิ่ม cyclic adenosine monophosphate (cAMP) ภายในเซลล์โดยการยับยั้งกระบวนการ hydrolysis โดย phosphodiesterase-3

มีการศึกษาโดย Kim และคณะ¹⁵⁶ ทำการทดลองในหนูที่สมองขาดเลือดและมีพฤติกรรมผิดปกติคล้ายซึมเศร้า พบว่า cilostazol สามารถลดพฤติกรรมคล้ายซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า cilostazol ลดการเหี่ยว (atrophy) ของสมองส่วน striatum และ hippocampus โดยผ่านการยับยั้งการตายของเซลล์ประสาท และยังพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ cAMP response element-binding protein (CREB) และการแสดงออกของ BDNF เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย

Nishimura และคณะ¹⁵⁷ ได้รายงานผู้ป่วย 1 ราย ที่วินิจฉัย PSD มีอาการเคลื่อนไหวช้า ไม่ตอบสนองต่อยาแก้มือเท้าเดิม จึงเปลี่ยนเป็น cilostazol ที่ขนาดสูงสุด 100 มิลลิกรัมต่อวัน ผ่านไป 4 วัน พบว่าคะแนนซึมเศร้าวลดลงมาก แต่ต่อมาต้องหยุดยาไปเนื่องจากผลข้างเคียงซีพจรเต้นเร็ว (tachycardia)

อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษา RCT ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา cilostazol ในการรักษา PSD จึงต้องติดตามข้อมูลจากการศึกษาวิจัยต่อไป

การรักษาโดยไม่ใช้ยา

1. การกระตุ้นสมอง (brain stimulation therapy)

1.1 electroconvulsive therapy (ECT) มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ ECT ในการรักษา PSD อยู่จำกัดและยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุม (randomized controlled trial, RCT) มีการศึกษาของ Murray และคณะ¹⁵⁸ พบว่า ECT มีประสิทธิภาพในการรักษา PSD โดยจำนวนครั้งเฉลี่ย 7.7 ครั้ง และไม่พบว่ามีผู้เข้าร่วมการศึกษาที่กลับเป็นโรคหลอดเลือดสมองซ้ำ แต่จากการศึกษาของ Currier และคณะ¹⁵⁹ เก็บข้อมูลผู้ป่วย PSD ที่ได้รับการรักษาด้วย ECT ในช่วง 9 ปี พบว่าผู้เข้าร่วมการศึกษาร้อยละ 37 กลับมาเป็น PSD ซ้ำแม้จะ

กินยารักษาซึมเศร้าป้องกัน โดยมักกลับมาเป็นซ้ำในช่วง 4 เดือนหลังทำ ECT ผู้เข้าร่วมศึกษาร้อยละ 23 มีภาวะแทรกซ้อน เช่น อาการสับสน หลงลืม ซึ่งเป็นอาการที่สามารถกลับเป็นปกติได้ จากหลักฐานที่ยังจำกัด ECT จึงยังไม่เป็นการรักษาหลักสำหรับ PSD

ในปัจจุบัน มักใช้ ECT สำหรับผู้ป่วย PSD ที่มีความเสี่ยงการฆ่าตัวตายสูง, ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาหรือเป็น PSD ที่ดื้อต่อการรักษา (refractory PSD)¹⁶⁰ โดยแนะนำให้เลือกตำแหน่งแบบ right unilateral เริ่มด้วยระดับพลังงานที่น้อยที่สุดที่มีประสิทธิภาพ ใช้กระแสไฟฟ้าแบบคลื่น (pulsatile current), เพิ่มระยะห่างระหว่างครั้ง เช่น เว้นระยะ 2-5 วันระหว่างการทำ ECT แต่แต่ละครั้งและลดจำนวนครั้งที่ทำการรักษาเพื่อลดผลข้างเคียงจาก ECT¹¹¹

1.2 repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) เป็นการกระตุ้นสมองโดยการเหนี่ยวนำกระแสไฟฟ้าสร้างสนามแม่เหล็ก ซึ่งจะไปเหนี่ยวนำเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทบริเวณเปลือกสมอง (cortex) เกิดการส่งข้อมูลต่อไป มีผลให้สารสื่อประสาทเปลี่ยนแปลง รวมถึงวงจรประสาทและการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ก็มีการเปลี่ยนแปลงเช่นกัน องค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา (The Food and Drug Administration, FDA) ให้การรับรอง rTMS เป็นการรักษาโรคซึมเศร้าที่ดื้อต่อการรักษา¹⁶¹

มีหลักฐานจาก meta-analysis ล่าสุด¹⁶² ปี ค.ศ. 2017 รวบรวมการศึกษาชนิด RCT 22 เรื่อง พบว่า rTMS มีประสิทธิภาพในการรักษา PSD เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยลดอาการซึมเศร้า เพิ่มอัตราการตอบสนอง เพิ่มการเข้าสู่ระยะสงบ นอกจากนี้ยังทำให้อาการทางระบบประสาทดีขึ้นอีกด้วย อย่างไรก็ตาม มีรายงานเรื่องผลข้างเคียงได้บ้าง เช่น ปวดศีรษะ ปากแห้ง ไปจนถึงการชัก แต่บางการศึกษาก็ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงจากผู้เข้าร่วมการศึกษา¹⁶³

1.3 transcranial direct current stimulation (tDCS) เป็นการกระตุ้นสมองด้วยไฟฟ้ากระแสตรงผ่านกะโหลกศีรษะ มีผลเปลี่ยนแปลงความต่างศักย์ของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาทขณะพัก (resting membrane potential) หรือยับยั้งอัตราการส่งกระแสประสาทในบริเวณของสมองที่ต้องการ เพื่อเปลี่ยนแปลงการทำงานของสมองในส่วนที่ควบคุมอารมณ์¹⁶⁴ มีการศึกษาโดย Fritsch และคณะ¹⁶⁵ พบว่า tDCS เพิ่มการผลิต BDNF ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการสร้างเซลล์ประสาทใหม่อีกด้วย

มีการศึกษาโดย Valiengo และคณะ¹⁶⁶ ในปี ค.ศ. 2017 ทำการรักษา PSD โดยการใช้ tDCS เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาหลอก (sham-controlled) พบว่า tDCS มีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งยังมีอัตราการตอบสนองและการเข้าสู่ระยะสงบที่มากกว่ากลุ่มควบคุม โดยที่ไม่พบว่ามีผลข้างเคียงทั้งเรื่องการรู้คิดบกพร่องและผลข้างเคียงที่รุนแรง การใช้ tDCS จึงน่าจะเป็นตัวเลือกที่ดีในการรักษา PSD ต่อไป

อย่างไรก็ตาม แม้ว่า tDCS จะมีการศึกษาที่ยืนยันถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัย แต่จำนวนการศึกษายังมีจำกัด จึงควรศึกษาข้อมูลการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

2. จิตบำบัด (psychotherapy)

แม้จิตบำบัดต่างๆ จะมีหลักฐานว่ามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้า แต่หลักฐานสำหรับ PSD ยังจำกัด จิตบำบัดที่มีหลักฐานในการรักษา PSD ได้แก่ จิตบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT) การบำบัดเพื่อการแก้ปัญหา (problem solving therapy, PST) การสัมภาษณ์เพื่อสร้างแรงจูงใจ (motivational interviewing, MI) และจิตบำบัดประคับประคอง (supportive psychotherapy) เป็นต้น

2.1 จิตบำบัดทางความคิดและพฤติกรรม (cognitive behavioral therapy, CBT) เป็นจิตบำบัดที่เน้นความสำคัญของความคิดและพฤติกรรม สามารถเปลี่ยนแปลงอารมณ์ที่เป็นปัญหา เช่น อารมณ์ซึมเศร้า โดยการปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรม โดยให้ความรู้ (education), การบันทึกกิจกรรม (activity scheduling) และปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรมที่เป็นปัญหาด้วยการปรับเปลี่ยนวิธีคิด (cognitive restructuring) หรือพฤติกรรม เช่น การเผชิญหน้า (exposure) เป็นต้น¹⁶⁷

จากการศึกษาแบบ meta-analysis โดย Wang และคณะ¹⁶⁸ ในปี ค.ศ. 2018 รวบรวมงานวิจัย 23 เรื่องที่ใช้ CBT ในการรักษา PSD โดยมีงานวิจัยคุณภาพสูงร้อยละ 39.1 พบว่าทั้งการบำบัดด้วย CBT อย่างเดียว และการบำบัดด้วย CBT ร่วมกับยาแก้ซึมเศร้าล้วนมีประสิทธิภาพในการลดอาการซึมเศร้าใน PSD ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งยังช่วยให้เข้าสู่ระยะสงบเร็วขึ้น, ลดอาการวิตกกังวลและยังเพิ่มความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวันอีกด้วย

2.2 การบำบัดเพื่อการแก้ปัญหา (problem solving therapy, PST) มีเป้าหมายเพื่อสอนผู้รับการบำบัดให้สามารถแก้ปัญหา โดยการทำให้ปัญหาง่ายขึ้นและสามารถจัดการได้มากขึ้น โดยการตั้งเป้าหมายที่เฉพาะเจาะจง วัดได้ มีพื้นฐานอยู่บนความเป็นจริง ทั้งยังลดพฤติกรรมที่ไม่มีประสิทธิภาพลง เพิ่มความมั่นใจและภูมิใจในตนเอง¹⁶⁹

การศึกษา RCT ของ Hadidi และคณะ¹⁷⁰ ทดสอบประสิทธิภาพของ PST โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วย PSD เป็นกลุ่มทดลองด้วย PST เทียบกับกลุ่มควบคุมเป็นเวลา 10 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มทดลองมีคะแนนซึมเศร่าลดลงแตกต่างจากกลุ่มควบคุม แม้จะยังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้เข้าร่วมวิจัยวิจารณ์ว่าเป็นการรักษาที่มีประโยชน์อย่างมาก จึงควรติดตามการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

2.3 การสัมภาษณ์เพื่อสร้างแรงจูงใจ (motivational interviewing, MI) มีเป้าหมายเพื่อช่วยผู้รับบำบัดปรับเปลี่ยนพฤติกรรมโดยเสริมสร้างแรงจูงใจและความมุ่งมั่นเพื่อที่จะไปถึงเป้าหมายที่ตั้งไว้ อย่างเฉพาะเจาะจง¹⁷¹ เมื่อผู้รับบำบัดทำสำเร็จจะช่วยเพิ่มความภูมิใจในตนเองและทำให้มองโลกในแง่ดีมากขึ้น¹⁷² ผู้สัมภาษณ์ถามคำถามปลายเปิด ฟังและสะท้อนกลับให้ผู้รับบำบัด เสนอคำแนะนำ ทั้งยังให้กำลังใจและประคับประคองจิตใจ

การศึกษา RCT โดย Caroline และคณะ¹⁷² ในปี ค.ศ. 2007 พบว่าผู้เข้าร่วมกลุ่มทดลองที่ได้รับ MI มีอารมณ์ปกติเมื่อติดตามที่ 3 เดือนหลังเป็นโรคหลอดเลือดสมอง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลรักษาตามปกติ ในขณะที่การศึกษาโดย Kerr และคณะ¹⁷³ ในปี ค.ศ. 2018 ศึกษาผลของ MI ในการลดอาการซึมเศร้าใน PSD โดยแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองเป็น 2 กลุ่ม คือกลุ่มทดลอง 18 ราย ได้รับการทำ MI 3 ครั้งเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 20 ราย พบว่าอาการซึมเศร้า วิตกกังวลและคุณภาพชีวิตยังไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ และการศึกษา Cochrane¹⁷¹ ในปี ค.ศ. 2015 พบว่ายังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนให้ใช้ MI ในการพัฒนาความสามารถในกิจวัตรประจำวัน แต่พบว่าผู้เข้าร่วมกลุ่มทดลองที่ได้รับ MI มีแนวโน้มจะมีอารมณ์ที่ปกติกว่าผู้เข้าร่วมวิจัยในกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลรักษาตามปกติ

3. การรักษาอื่นๆ

3.1 การออกกำลังกาย (exercise) การศึกษาแบบ single-blinded ของ Lai และคณะ¹⁷⁴ โดยแบ่งผู้เข้าร่วมวิจัย PSD เป็นกลุ่มทดลอง ให้ฝึกโปรแกรมออกกำลังกาย 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการรักษาตามปกติ พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ แต่เนื่องจากผู้เข้าร่วม

ร่วมวิจัยรู้ว่าตนเองได้เข้ากลุ่มไหนจึงเป็นอคติทำให้การศึกษาดังกล่าวไม่น่าเชื่อถือเท่าที่ควร จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการออกกำลังกายมีประสิทธิภาพในการรักษา PSD

3.2 ดนตรีบำบัด (music therapy) มีการศึกษาประสิทธิภาพของดนตรีบำบัดในการรักษา PSD โดยทำดนตรีบำบัดให้ผู้เข้าร่วมวิจัย 9 คน ครั้งละ 40 นาที สัปดาห์ละ 2 ครั้ง ทุกสัปดาห์ เป็นเวลา 1 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม พบว่าสามารถลดอาการซึมเศร้าได้เล็กน้อย¹⁷⁵ แต่การศึกษาดังกล่าวยังมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อยและผลการศึกษายังไม่ชัดเจน ทั้งยังไม่มีการวิจัยอื่นๆ มากนัก จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่าดนตรีบำบัดมีประสิทธิภาพในการรักษา PSD

3.3 ศิลปะบำบัด (art therapy) ศิลปะบำบัดมีหลักฐานในการรักษาโรคทางจิตเวชหลายชนิด งานวิจัยชนิด RCT ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมองกลุ่มที่ทำกายภาพบำบัดอย่างเดียวเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ทำกายภาพบำบัดร่วมกับการทำศิลปะบำบัด 2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ พบว่าทั้งสองกลุ่มมีการรู้คิด การทำงานของร่างกายและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น แต่กลุ่มที่ได้รับการทำศิลปะบำบัดร่วมด้วยมีอาการซึมเศร้าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁷⁶ แม้จะมีหลักฐานถึงประสิทธิภาพของศิลปะบำบัด แต่การศึกษายังมีจำกัด และขนาดกลุ่มตัวอย่างไม่มากนัก จึงควรติดตามการศึกษาเพิ่มเติมที่จะสามารถยืนยันประสิทธิภาพที่ชัดเจนของศิลปะบำบัดต่อไป

3.4 การฝังเข็ม (acupuncture therapy) แม้จะยังไม่เป็นการรักษาหลักสำหรับ PSD แต่ก็มีการศึกษา meta-analysis รวบรวมการศึกษา RCT ศึกษาประสิทธิภาพของการฝังเข็ม¹⁷⁷ และการฝังเข็มไฟฟ้า (electroacupuncture, EA)¹⁷⁸ ในการลดอาการซึมเศร้า เปรียบเทียบกับยาแก้ซึมเศร้า โดยอธิบายผ่านกลไกการ

ควบคุมสารสื่อประสาทในระบบประสาทส่วนกลางรวมถึงระบบต่อมไร้ท่อของ hypothalamus จึงมีผลต่อ PSD พบว่าการฝังเข็มและยาแก้ซึมเศร้ามีประสิทธิภาพไม่แตกต่างกันในการลดอาการซึมเศร้าแต่การฝังเข็มมีผลข้างเคียงน้อยกว่า จึงอาจใช้การฝังเข็มเป็นการรักษาทางเลือกในกรณีที่ไม่สามารถทนผลข้างเคียงจากยาได้หรือไม่สามารถติดตามการรักษาด้วยยาได้อย่างต่อเนื่อง อย่างไรก็ตาม การศึกษาโดยส่วนใหญ่ยังทำในกลุ่มประชากรเอเชีย โดยเฉพาะชาวจีน ข้อมูลในบริบทอื่นจึงยังมีจำกัด

3.5 การบำบัดด้วยออกซิเจนความกดบรรยากาศสูง (hyperbaric oxygen therapy, HBOT) มีการศึกษาที่พบว่า HBOT สามารถลดคะแนนภาวะซึมเศร้าในผู้ป่วย PSD ได้ และการใช้ HBOT ร่วมกับยา fluoxetine สามารถลดอาการซึมเศร้าได้มากกว่าการรักษาด้วย HBOT หรือยาเพียงอย่างเดียว¹⁷⁹ การศึกษาดังกล่าวไม่มีกลุ่มควบคุมและยังมีจำนวนกลุ่มตัวอย่างน้อย จึงยังไม่สามารถสรุปได้ว่า HBOT มีประสิทธิภาพในการรักษา PSD

การป้องกัน PSD

เนื่องจาก PSD ส่งผลกระทบต่อชีวิตคุณภาพชีวิตและต่อการรักษาโรคหลอดเลือดสมอง การป้องกันตั้งแต่ยังไม่มีการเจ็บเป็นอีกวิธีที่ช่วยลดผลกระทบได้อย่างมาก อย่างไรก็ตาม การป้องกันไม่ได้มีเพียงประโยชน์ แต่อาจมีอันตรายต่อผู้ป่วยด้วย เช่น ผลข้างเคียงจากยา เป็นต้น การเลือกวิธีการป้องกันจึงควรคำนึงถึงประโยชน์และโทษที่ผู้ป่วยอาจได้รับ โดยประเมินจากหลักฐานการศึกษาและคำแนะนำในการป้องกันที่มีความน่าเชื่อถือและเหมาะสมกับบริบทที่จะนำไปใช้

การป้องกันด้วยยา

สมาคมโรคหัวใจของสหรัฐอเมริกา¹¹¹ แนะนำว่าการใช้ยาอาจมีประโยชน์ในการป้องกัน PSD แต่ควรติดตามการศึกษาเพิ่มเติมถึงประสิทธิภาพและระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยา

การศึกษา meta-analysis¹⁸⁰ ในปี ค.ศ. 2007 รวบรวมการศึกษานิต RCT ทั้งหมด 10 เรื่อง ผู้เข้าร่วมจำนวน 703 ราย พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาแก้ซึมเศร้ากับกลุ่มควบคุม มีจำนวนผู้ป่วย PSD ที่เกิดขึ้นใหม่เป็นจำนวนร้อยละ 12.54 และ 29.17 ตามลำดับ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และยังพบว่าผลของยาในการป้องกัน PSD ไม่สัมพันธ์กับระยะเวลาในการใช้ยา

ยาที่พบว่ามีหลักฐานในการป้องกัน PSD ได้แก่

1. ยากลุ่ม selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) การศึกษา meta-analysis¹⁸¹ ในปี ค.ศ. 2013 พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา SSRI มีโอกาสได้รับการวินิจฉัย PSD ลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยเฉพาะเมื่อได้รับยาเป็นเวลา 1 ปีขึ้นไป ผลข้างเคียงที่พบบ่อย ได้แก่ คลื่นไส้ ถ่ายเหลว เหนื่อยเพลีย และเวียนศีรษะ แต่ไม่พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม

การศึกษาโดย Robinson และคณะ¹⁸² ในปี ค.ศ. 2008 พบว่าในกลุ่มผู้เข้าร่วมวิจัย 58 ราย ที่ได้รับยา escitalopram ขนาด 5-10 มิลลิกรัม เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ได้รับยากับกลุ่มควบคุม มีอุบัติการณ์ของ PSD ร้อยละ 8.5 และ 22.4 ตามลำดับ โดยควบคุมผลจากอายุ เพศ ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมองและความพิการแล้ว พบว่ากลุ่มควบคุมมีความเสี่ยงเพิ่มขึ้น 4 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา แต่มีผู้เข้าร่วมวิจัยบางส่วนมีอาการซึมเศร้าเกิดขึ้นหลังหยุดยาที่ใช้ต่อเนื่องมา 1 ปี¹⁸³

นอกจากนี้ยังมีหลักฐานการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ SSRI อื่นๆในการป้องกัน PSD ได้แก่ sertraline¹⁸⁴, fluoxetine¹⁸⁵ เป็นต้น

2. ยากลุ่ม tricyclic antidepressant (TCA) การศึกษาโดย Narushima และคณะ¹⁸⁶ แบ่งผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 48 รายเป็น 3 กลุ่ม คือกลุ่มที่ได้ยา nortriptyline กลุ่มที่ได้ยา fluoxetine และกลุ่มควบคุมที่ได้ยาหลอกเป็นเวลา 3 เดือน พบว่า nortriptyline มีประสิทธิภาพในการป้องกัน PSD แต่พบว่าเมื่อหยุดใช้ยาเป็นเวลา 6 เดือน ผู้เข้าร่วมวิจัยกลุ่ม nortriptyline กลับมามีภาวะซึมเศร้ามากกว่าและอาการรุนแรงมากกว่าอีก 2 กลุ่มอย่างมีนัยสำคัญ

แม้ nortriptyline จะมีประสิทธิภาพที่ดีในการป้องกัน PSD แต่การศึกษายังมีขนาดกลุ่มตัวอย่างน้อย จึงควรมีการศึกษาถึงระยะเวลาที่เหมาะสมในการใช้ยาเพื่อลดการกลับเป็นซ้ำต่อไป

3. ยากลุ่ม serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) การศึกษาโดย Zhang และคณะ¹⁸⁷ ผู้เข้าร่วมวิจัยที่เป็นโรคหลอดเลือดสมองชนิดสมองขาดเลือดจำนวน 95 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา duloxetine ขนาด 30-90 มิลลิกรัมกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการดูแลตามปกติเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า duloxetine สามารถป้องกันทั้ง major และ minor PSD ได้ร้อยละ 16 นอกจากนี้ duloxetine ยังช่วยให้การฟื้นฟูผู้ป่วยเร็วขึ้น และสัมพันธ์กับการรู้คิดและคุณภาพชีวิตที่ดีกว่า

การศึกษาโดย Tsai และคณะ¹⁸⁸ พบว่าอุบัติการณ์ของ major PSD ในกลุ่มที่ได้ยา milnacipran เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเท่ากับร้อยละ 2.22 และ 15.22 ตามลำดับ แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ milnacipran จึงมีประสิทธิภาพในการป้องกัน PSD โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรง

4. ยากลุ่ม noradrenergic and specific serotonergic antidepressant (NaSSA) การศึกษาโดย Niedermaier และคณะ¹⁸⁹ ศึกษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดสมอง 35 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา mirtazapine 30 มิลลิกรัมต่อวันเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มทดลองได้รับการวินิจฉัย major PSD น้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ คือร้อยละ 5.7 และ 40 ตามลำดับ แต่การศึกษาดังกล่าวไม่ได้แบ่งกลุ่มแบบปกปิด (blind) อีกทั้งยังมีขนาดกลุ่มตัวอย่างน้อย จึงควรติดตามการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

มีการศึกษาโดย Palomäki และคณะ¹⁹⁰ ศึกษาผู้ป่วยหลอดเลือดสมองจำนวน 100 ราย แบ่งเป็นกลุ่มที่ได้รับยา mianserin 60 มิลลิกรัมต่อวัน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก เป็นเวลา 1 ปี พบว่ากลุ่มทดลองมีค่าคะแนนซึมเศร้าดีขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ยังไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงควรติดตามการศึกษาต่อไป

การป้องกันโดยจิตสังคมบำบัด

การศึกษา Cochrane review¹⁹¹ ในปี ค.ศ. 2004 รวบรวมการศึกษาชนิด RCT ทั้งหมด 12 เรื่อง ผู้เข้าร่วมการศึกษามีจำนวน 1,245 ราย ประกอบไปด้วยการป้องกันด้วยยาชนิดต่างๆ และการทำจิตบำบัด ผู้ป่วยส่วนใหญ่เข้าร่วมงานวิจัยภายใน 1 เดือนหลังได้รับการวินิจฉัยโรคหลอดเลือดสมอง และได้รับการป้องกันด้วยวิธีต่างๆ เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ถึง 1 ปี พบว่ายาไม่มีผลที่ชัดเจนในการการป้องกัน PSD ในขณะที่การทำจิตบำบัดมีประโยชน์ในการป้องกัน PSD อย่างมีนัยสำคัญ แต่พบว่ายังได้ผลน้อย

จิตบำบัดที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกัน PSD ได้แก่

- 1. การบำบัดเพื่อการแก้ปัญหา (problem solving therapy, PST) จากการศึกษาดูโดย Robinson

และคณะ¹⁸² ทำการทดลองแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นกลุ่มที่ได้รับ PST เป็นเวลา 3 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมพบว่าผู้ป่วยกลุ่มควบคุมได้รับการวินิจฉัย PSD มากกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญ แต่เมื่อควบคุมปัจจัยที่อาจมีผล เช่น อายุ เพศ และความรุนแรงของโรคแล้ว ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม PST กับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ แต่ต่อมามีการศึกษาพบว่า PST เพิ่มระยะเวลาก่อนจะเสียชีวิตได้อย่างมีนัยสำคัญหลังควบคุมปัจจัยด้านอื่นๆ เช่น อายุ เพศ และความรุนแรงของโรคแล้ว

2. การสัมภาษณ์ เพื่อสร้างแรงจูงใจ (motivational interviewing, MI) ผลการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ MI ยังมีความขัดแย้ง การศึกษาโดย Watkins และคณะ¹⁹² พบว่า MI มีประโยชน์ในการป้องกัน PSD เมื่อเปรียบเทียบกับการศึกษาดูแลโรคหลอดเลือดสมองตามปกติ แต่การศึกษา Cochrane review โดย Chang และคณะ¹⁷¹ ในปี ค.ศ. 2015 พบว่าเมื่อเปรียบเทียบระหว่าง MI กับการดูแลโรคหลอดเลือดสมองตามปกติ ไม่พบความแตกต่างกัน แต่พบว่า MI มีประโยชน์อยู่บ้าง โดยกลุ่มที่ได้รับ MI มีอารมณ์ที่ปกติกว่ากลุ่มควบคุมแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

สรุป

ภาวะซึมเศร้าหลังโรคหลอดเลือดสมองมีหลักฐานเพิ่มมากขึ้นในปัจจุบัน ทั้งยังเป็นปัญหาที่สำคัญ และมีผลกระทบมาก แต่ยังสามารถวินิจฉัยน้อยกว่าที่ควรจะเป็น การวินิจฉัยจึงควรทำตั้งแต่แรกด้วยการประเมินทางคลินิกและการใช้เครื่องมือในการคัดกรองที่เหมาะสม PSD มีปัจจัยทางระบาดวิทยาแตกต่างกันไปตามแต่ละการศึกษา ขึ้นกับเครื่องมือที่ใช้ในการวินิจฉัย ระยะเวลาหลังโรคหลอดเลือดสมอง และกลุ่มประชากรที่ศึกษา ปัจจัยเสี่ยงของ PSD ได้แก่ ประวัติโรคประจำตัวทางจิตเวช ประวัติโรคทางจิตเวช

ในครอบครัว บุคลิกภาพแบบวิตกกังวล ความรุนแรงของโรคหลอดเลือดสมอง การแยกตัวจากสังคมและระดับการศึกษา พยาธิสรีรวิทยามีทั้งปัจจัยทางชีวภาพและจิตสังคม เช่น พันธุกรรมและปัจจัยทางสังคม การรักษาประกอบด้วยการใช้ยาและไม่ใช้ยา การใช้ยาคอร์ค่านิ่งถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของผู้ป่วยเป็นสิ่งสำคัญ โดยยาที่ได้รับการแนะนำให้ใช้เป็นอันดับแรกคือ SSRI การกระตุ้นสมองและการทำจิตบำบัดก็พบว่ามีประสิทธิภาพดี การป้องกันทั้งการใช้ยาและจิตสังคมบำบัดพบว่าได้ผลบ้างแต่ยังไม่ชัดเจน จึงควรติดตามการศึกษาเพื่อพัฒนาคุณภาพของหลักฐานในการวินิจฉัย รักษาและป้องกัน PSD ต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Haq SU, Symeon C, Agius M, Brady R. Screening for depression in post stroke patients. *Psychiatr Danub* 2010; 22 (suppl1): S33-5.
2. Kim P, Warren S, Madill H, Hadley M. Quality of life of stroke survivors. *Qual Life Res* 1999; 8: 293-301.
3. Herrmann N, Black SE, Lawrence J, Szekely C, Szalai JP. The Sunnybrook Stroke Study: a prospective study of depressive symptoms and functional outcome. *Stroke* 1998; 618: 24-9.
4. Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, Brusin E, Mononen H, Maatta R, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke* 1999; 30: 1875-80. 1999;
5. 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.

6. Herrmann N, Seitz D, Fischer H, Saposnik G, Calzavara A, Anderson G, et al. Detection and treatment of post stroke depression: results from the registry of the Canadian stroke network. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011; 26: 1195-200.
7. Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1090-5.
8. Schubert DS, Burns R, Paras W, Sioson E. Increase of medical hospital length of stay by depression in stroke and amputation patients: a pilot study. *Psychother Psychosom* 1992; 57: 61-6.
9. Khan F. Poststroke depression. *Aust Fam Physician* 2004; 33: 831-4.
10. Jorge RE, Robinson RG, Arndt S, Starkstein S. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants. *Am J Psychiatry* 2009; 160: 1823-9.
11. de Man-van Ginkel JM, Hafsteinsdottir TB, Lindeman E, Geerlings MI, Grobbee DE, Schuurmans MJ. Clinical Manifestation of Depression after Stroke: Is It Different from Depression in Other Patient Populations? *PLoS One* 2015; 10: e0144450.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed., Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
13. Nakase T, Tobisawa M, Sasaki M, Suzuki A. Outstanding Symptoms of Poststroke Depression during the Acute Phase of Stroke. *PLoS One* 2016; 11: e0163038.
14. de Coster L, Leentjens AF, Lodder J, Verhey FR. The sensitivity of somatic symptoms in post-stroke depression: a discriminant analytic approach. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 358-62.
15. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5 ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
16. Spalletta G, Ripa A, Caltagirone C. Symptom profile of DSM-IV major and minor depressive disorders in first-ever stroke patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005; 13: 108-15.
17. Paradiso S, Robinson RG. Minor depression after stroke: an initial validation of the DSM-IV construct. *Am J Geriatr Psychiatry* 1999; 7: 244-51.
18. Esparrago Llorca G, Castilla-Guerra L, Fernandez Moreno MC, Ruiz Doblado S, Jimenez Hernandez MD. Post-stroke depression: an update. *Neurologia* 2015; 30: 23-30.
19. Tateno A, Kimura M, Robinson RG. Phenomenological characteristics of poststroke depression: early- versus late-onset. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 575-82.
20. Jorge RE. Delayed-onset depression. *The Clinical Neuropsychiatry of Stroke*. 2 ed. Cambridge University Press, New York 2006. p. 82-6.
21. Whyte EM, Mulsant BH. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*. 2002; 52: 253-64.

22. Wilson SA. Pathological Laughing and Crying. *Proc R Soc Med.* 1923; 16: 39-40.
23. Wortzel HS, Oster TJ, Anderson CA, Arciniegas DB. Pathological laughing and crying : epidemiology, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs.* 2008; 22: 531-45.
24. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Catastrophic reaction after cerebrovascular lesions: frequency, correlates, and validation of a scale. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1993; 5: 189-94.
25. Ishizaki J, Mimura M. Dysthymia and apathy: diagnosis and treatment. *Depress Res Treat.* 2011; 2011: 893905.
26. Withall A, Brodaty H, Altendorf A, Sachdev PS. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study. *Int Psychogeriatr.* 2011; 23: 264-73.
27. Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. *Stroke.* 1993; 24: 1625-30.
28. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke.* 2014; 9: 1017-25.
29. Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, Yadegarfar M, Stubbs B, Yadegarfar M, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: A meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder. *Gen Hosp Psychiatry.* 2017;47:48-60.
30. Robinson RG, Spalletta G. Poststroke depression: a review. *Can J Psychiatry.* 2010; 55: 341-9.
31. Tantibhaedhyangkul P, Kuptniratsaikul V, Tosayanonda O. The study of prevalence and the correlation factors of depression in stroke patients. *J Thai Rehabil.* 1997; 7.
32. Jarernswan P. Prevalence of depression after stroke in physical rehabilitation patients at King Chulalongkorn memorial hospital: Chulalongkorn university; 2003.
33. Srisumpuwong W. Prevalence of post-stroke depression in Thailand: Chulalongkorn University; 2004.
34. Sathirapanya C, Sathirapanya P. Factors influencing depression among patients with stroke. *Songkla Med J.* 2005; 23: 229-37.
35. Kuptniratsaikul V, Kovindha A, Dajpratham P, Piravej K. Main outcomes of stroke rehabilitation: a multi-centre study in Thailand. *J Rehabil Med.* 2009; 41: 54-8.
36. Nidhinandana S, Sithinamsuwan P, Chinvarun Y, Wongmek W, Supakasem S, Suwantamee J. Prevalence of poststroke depression in Thai stroke survivors studied in Phramongkutkiao Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93 Suppl 6: S60-4.
37. Kitisomprayoongkul W, Sungkapo P, Taveemanoon S, Chaiwanichsiri D. Medical complications during inpatient stroke rehabilitation in Thailand: a prospective study. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93: 594-600.
38. 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 Geriatr.* 2013; 13: 33.

39. 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: 275-82.
40. 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: 14-21.
41. Robinson RG, Bolduc PL, Price TR. Two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: diagnosis and outcome at one and two years. *Stroke.* 1987; 18: 837-43.
42. Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9: 218.
43. Paolucci S, Gandolfo C, Provinciali L, Torta R, Toso V, Group DS. The Italian multicenter observational study on post-stroke depression (DESTRO). *J Neurol.* 2006; 253: 556-62.
44. Tenev VT, Robinson RG, Jorge RE. Is family history of depression a risk factor for poststroke depression? Meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009; 17: 276-80.
45. Coker LA, Samuel DB, Widiger TA. Maladaptive personality functioning within the big five and the five-factor model. *J Pers Disord.* 2002; 16: 385-401.
46. Liu R, Yue Y, Jiang H, Lu J, Wu A, Geng D, et al. A risk prediction model for post-stroke depression in Chinese stroke survivors based on clinical and socio-psychological features. *Oncotarget.* 2017; 8: 62891-9.
47. Andersen G, Vestergaard K, Ingemann-Nielsen M, Lauritzen L. Risk factors for post-stroke depression. *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 92: 193-8.
48. Berg A, Palomaki H, Lehtihalmes M, Lonnqvist J, Kaste M. Poststroke depression in acute phase after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 12: 14-20.
49. Kutlubaev 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: 1026-36.
50. Huang CY, Hsu MC, Hsu SP, Cheng PC, Lin SF, Chuang CH. Mediating roles of social support on poststroke depression and quality of life in patients with ischemic stroke. *J Clin Nurs.* 2010; 19: 2752-62.
51. Backhouse EV, McHutchison CA, Cvoro V, Shenkin SD, Wardlaw JM. Cognitive ability, education and socioeconomic status in childhood and risk of post-stroke depression in later life: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018; 13: e0200525.
52. Pohjasvaara T, Leppavuori A, Siira I, Vataja R, Kaste M, Erkinjuntti T. Frequency and clinical determinants of poststroke depression. *Stroke.* 1998; 29: 2311-7.
53. Astrom M, Adolfsson R, Asplund K. Major depression in stroke patients. A 3-year longitudinal study. *Stroke.* 1993; 24: 976-82.
54. Paradiso S, Robinson RG. Gender differences in poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1998; 10: 41-7.
55. Ng KC, Chan KL, Straughan PT. A study of post-stroke depression in a rehabilitative center. *Acta Psychiatr Scand.* 1995; 92: 75-9.

56. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Samuels J, Molloy P. The relationship between risk factors for affective disorder and poststroke depression in hospitalised stroke patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 1992; 26: 208-17.
57. Morris PL, Robinson RG, Raphael B, Bishop D. The relationship between the perception of social support and post-stroke depression in hospitalized patients. *Psychiatry*. 1991; 54: 306-16.
58. De Ryck A, Fransen E, Brouns R, Geurden M, Peij D, Marien P, et al. Poststroke depression and its multifactorial nature: results from a prospective longitudinal study. *J Neurol Sci*. 2014; 347: 159-66.
59. Folstein MF, Maiberger R, McHugh PR. Mood disorder as a specific complication of stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977; 40: 1018-20.
60. Nickel A, Thomalla G. Post-Stroke Depression: Impact of Lesion Location and Methodological Limitations-A Topical Review. *Front Neurol*. 2017; 8: 498.
61. Fang J, Cheng Q. Etiological mechanisms of post-stroke depression: a review. *Neurol Res*. 2009; 31: 904-9.
62. Shi Y, Xiang Y, Wu S, Zhang N, Zhou J, Bai Y, et al. The relationship between frontal lobe lesions, course of post-stroke depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke. *PLoS One*. 2014; 9.
63. Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*. 1987; 110 (Pt 4): 1045-59.
64. Vataja R, Leppavuori A, Pohjasvaara T, Mantyla R, Aronen HJ, Salonen O, et al. Poststroke depression and lesion location revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004; 16: 156-62.
65. 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: 539-48.
66. Aben I, Lodder J, Honig A, Lousberg R, Boreas A, Verhey F. Focal or generalized vascular brain damage and vulnerability to depression after stroke: a 1-year prospective follow-up study. *Int Psychogeriatr*. 2006; 18: 19-35.
67. Parker G, Brotchie H. Mood effects of the amino acids tryptophan and tyrosine: 'Food for Thought' III. *Acta Psychiatr Scand*. 2011; 124: 417-26.
68. Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumpf M, Valk T, Bloom FE. Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour. *Nature*. 1975; 255: 332-4.
69. Loubinoux I, Kronenberg G, Endres M, Schumann-Bard P, Freret T, Filipkowski RK, et al. Post-stroke depression: mechanisms, translation and therapy. *J Cell Mol Med*. 2012; 16: 1961-9.
70. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med*. 2011; 17: 796-808.
71. Muller N, Myint AM, Schwarz MJ. Inflammatory biomarkers and depression. *Neurotox Res*. 2011; 19: 308-18.

72. Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, Crewther DP. Inflammation and depression: why poststroke depression may be the norm and not the exception. *Int J Stroke*. 2011; 6: 128-35.
73. Li J, Zhao YD, Zeng JW, Chen XY, Wang RD, Cheng SY. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression. *J Affect Disord*. 2014; 168: 373-9.
74. Spalletta G, Bossu P, Ciarabella A, Bria P, Caltagirone C, Robinson RG. The etiology of poststroke depression: a review of the literature and a new hypothesis involving inflammatory cytokines. *Mol Psychiatry*. 2006; 11: 984-91.
75. Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Kim JT, Park MS, Cho KH, et al. Effects of interleukin-6, interleukin-18, and statin use, evaluated at acute stroke, on post-stroke depression during 1-year follow-up. *Psychoneuroendocrinology*. 2016; 72: 156-60.
76. Cheng LS, Tu WJ, Shen Y, Zhang LJ, Ji K. Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol*. 2018; 55: 2952-8.
77. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36: 2375-94.
78. Wang SH, Zhang ZJ, Guo YJ, Teng GJ, Chen BA. Hippocampal neurogenesis and behavioural studies on adult ischemic rat response to chronic mild stress. *Behav Brain Res*. 2008; 189: 9-16.
79. Schoenfeld TJ, Gould E. Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Exp Neurol*. 2012; 233: 12-21.
80. Zunszain PA, Anacker C, Cattaneo A, Carvalho LA, Pariante CM. Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35: 722-9.
81. Masi G, Brovedani P. The hippocampus, neurotrophic factors and depression: possible implications for the pharmacotherapy of depression. *CNS Drugs*. 2011; 25: 913-31.
82. Xu HB, Xu YH, He Y, Xue F, Wei J, Zhang H, et al. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor May Indicate the Development of Poststroke Depression in Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018; 27: 709-15.
83. Failla MD, Juengst SB, Arenth PM, Wagner AK. Preliminary Associations Between Brain-Derived Neurotrophic Factor, Memory Impairment, Functional Cognition, and Depressive Symptoms Following Severe TBI. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016; 30: 419-30.
84. Mak KK, Kong WY, Mak A, Sharma VK, Ho RC. Polymorphisms of the serotonin transporter gene and post-stroke depression: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 322-8.
85. Kendler KS, Karkowski LM, Prescott CA. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. *Am J Psychiatry*. 1999; 156: 837-41.

86. Bush BA. Major life events as risk factors for post-stroke depression. *Brain Inj.* 1999; 13: 131-7.
87. Angeleri F, Angeleri VA, Foschi N, Giaquinto S, Nolfe G. The influence of depression, social activity, and family stress on functional outcome after stroke. *Stroke.* 1993;24:1478-83.
88. Mast BT, Vedrody S. Poststroke depression: a biopsychosocial approach. *Curr Psychiatry Rep.* 2006; 8: 25-33.
89. Feibel JH, Springer CJ. Depression and failure to resume social activities after stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 1982; 63: 276-7.
90. Robinson RG, Murata Y, Shimoda K. Dimensions of social impairment and their effect on depression and recovery following stroke. *Int Psychogeriatr.* 1999; 11: 375-84.
91. Mast BT. Cerebrovascular disease and late-life depression: a latent-variable analysis of depressive symptoms after stroke. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2004; 12: 315-22.
92. Shimoda K, Robinson RG. The relationship between social impairment and recovery from stroke. *Psychiatry.* 1998; 61: 101-11.
93. Siu AL, Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, et al. Screening for Depression in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 315: 380-7.
94. Eskes GA, Lanctot KL, Herrmann N, Lindsay P, Bayley M, Bouvier L, et al. Canadian Stroke Best Practice Recommendations: Mood, Cognition and Fatigue Following Stroke practice guidelines, update 2015. *Int J Stroke.* 2015; 10: 1130-40.
95. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire.* *JAMA.* 1999; 282: 1737-44.
96. Lotrakul M, Sumrithe S, Saipanish R. Reliability and validity of the Thai version of the PHQ-9. *BMC Psychiatry.* 2008; 8: 46.
97. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983; 67: 361-70.
98. Nilchaikovit T, Lotrakul M, Phisansuthideth U. Development of Thai version of Hospital Anxiety and Depression Scale in cancer patients. *J Psychiatr Assoc Thailand.* 1996; 41: 18-30.
99. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982; 17: 37-49.
100. Thai Cognitive Test Development Committee. Mini-Mental State Examination-Thai 2002. Bangkok: Institute of Geriatric Medicine, Department of Medical Services, Ministry of Public Health, Thailand; 2002.
101. Radloff L. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas.* 1977; 1: 385-401.
102. Kuptniratsaikul V, Pekuman P. The study of the Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D) in Thai people. *Siriraj Hosp Gaz.* 1997; 49: 442-8.
103. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1960;23: 56-62.

104. Lotrakul M, Sukanich P, Sukying C. The Reliability and Validity of Thai version of Hamilton Rating Scale for Depression. *J Psychiatr Assoc Thailand*. 1996; 41: 235-46.
105. Lincoln N, Sutcliffe L, Unsworth G. Validation of the Stroke Aphasic Depression Questionnaire (SADQ) for use with patients in hospital. *Clinical Neuropsychological Assessment*. 2000; 1: 88-96.
106. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 198-206.
107. Burton LJ, Tyson S. Screening for mood disorders after stroke: a systematic review of psychometric properties and clinical utility. *Psychol Med*. 2015; 45: 29-49.
108. Zhao FY, Yue YY, Li L, Lang SY, Wang MW, Du XD, et al. Clinical practice guidelines for post-stroke depression in China. *Rev Bras Psiquiatr*. 2018; 0.
109. Xu XM, Zou DZ, Shen LY, Liu Y, Zhou XY, Pu JC, et al. Efficacy and feasibility of antidepressant treatment in patients with post-stroke depression. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95: e5349.
110. Kupfer DJ. Maintenance treatment in recurrent depression: current and future directions. The first William Sargant Lecture. *Br J Psychiatry*. 1992; 161: 309-16.
111. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, 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: e30-e43.
112. Hackett ML, Kohler S, O'Brien JT, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 525-34.
113. Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2010; 64: 1310-7.
114. Spalletta G, Caltagirone C. Sertraline treatment of post-stroke major depression: an open study in patients with moderate to severe symptoms. *Funct Neurol*. 2003; 18: 227-32.
115. Sunami E, Usuda K, Nishiyama Y, Otori T, Katsura K, Katayama Y. A preliminary study of fluvoxamine maleate on depressive state and serum melatonin levels in patients after cerebral infarction. *Intern Med*. 2012; 51: 1187-93.
116. Horvath S, Karanyi Z, Harcos P, Nagy Z, Nemeth G, Andor G. [Clinical effectiveness and safety of paroxetine in post-stroke depression: results from a phase 4, open label, multicenter clinical trial with 26 weeks of follow-up]. *Orv Hetil*. 2006; 147: 2397-404.
117. Andersen G, Vestergaard K, Lauritzen L. Effective treatment of poststroke depression with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram. *Stroke*. 1994; 25: 1099-104.
118. Deng L, Sun X, Qiu S, Xiong Y, Li Y, Wang L, et al. Interventions for management of post-stroke depression: A Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Sci Rep*. 2017; 7: 16466.

119. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, Lin J, Qu H, Xu J, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7: e016499.
120. Limke KK, Shelton AR, Elliott ES. Fluvoxamine interaction with warfarin. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 1890-2.
121. Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP, Andersen G. Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke a nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke*. 2013; 44: 420-6.
122. Lipsey JR, Robinson RG, Pearlson GD, Rao K, Price TR. Nortriptyline treatment of post-stroke depression: a double-blind study. *Lancet*. 1984; 1: 297-300.
123. Robinson RG, Schultz SK, Castillo C, Kopel T, Kosier JT, Newman RM, et al. Nortriptyline versus fluoxetine in the treatment of depression and in short-term recovery after stroke: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 351-9.
124. Dahmen N, Marx J, Hopf HC, Tettenborn B, Roder R. Therapy of early poststroke depression with venlafaxine: safety, tolerability, and efficacy as determined in an open, uncontrolled clinical trial. *Stroke*. 1999; 30: 691-2.
125. Yamakawa Y, Satoh S, Sawa S, Ohta H, Asada T. Efficacy of milnacipran on poststroke depression on inpatient rehabilitation. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2005; 59: 705-10.
126. Cravello L, Caltagirone C, Spalletta G. The SNRI venlafaxine improves emotional unawareness in patients with post-stroke depression. *Hum Psychopharmacol*. 2009; 24: 331-6.
127. Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, Vassilopoulou S, Paparrigopoulos T. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012; 24: 349-53.
128. Montgomery SA. Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr*. 2008; 13: 27-33.
129. Lee YC, Lin CH, Lin MS, Lu Y, Chang CH, Lin JW. Comparison of the effects of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors versus selective serotonin reuptake inhibitors on cerebrovascular events. *J Clin Psychiatry*. 2016; 77: e1-7.
130. Rampello L, Chiechio S, Nicoletti G, Alvano A, Vecchio I, Raffaele R, et al. Prediction of the response to citalopram and reboxetine in post-stroke depressed patients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 173: 73-8.
131. Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EH. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile. *CNS Drug Rev*. 2004; 10: 23-44.
132. Niedermaier N, Bohrer E, Schulte K, Schlattmann P, Heuser I. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65: 1619-23.
133. Davis R, Wilde MI. Mirtazapine : A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Major Depression. *CNS Drugs*. 1996; 5: 389-402.

134. Raffaele R, Rampello L, Vecchio I, Tornali C, Malaguarnera M. Trazodone therapy of the post-stroke depression. *Arch Gerontol Geriatr*. 1996; 22 Suppl 1: 217-20.
135. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009; 14: 536-46.
136. Bogolepova AN, Chukanova EI, Smirnova M, Chukanova AS, Gracheva I, Semushkina EG. [The use of valdoxan in the treatment of post-stroke depression]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011; 111: 42-6.
137. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrance P, Millan MJ, Munoz C, Mocaer E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*. 2014; 171: 3604-19.
138. Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*. 2004; 25: 215-21.
139. Bartolo M, Zucchella C, Capone A, Sandrini G, Pierelli F. An explorative study regarding the effect of l-deprenyl on cognitive and functional recovery in patients after stroke. *J Neurol Sci*. 2015; 349: 117-23.
140. Davidson J. Seizures and bupropion: a review. *J Clin Psychiatry*. 1989; 50: 256-61.
141. Jefferson JW. Bupropion extended-release for depressive disorders. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8: 715-22.
142. Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002; 62 Suppl 2: 25-35.
143. 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.
144. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang CR, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol*. 2014; 28: 891-902.
145. Carta MG, Pala AN, Finco G, Musu M, Moro MF. Depression and cerebrovascular disease: could vortioxetine represent a valid treatment option? *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2015; 11: 144-9.
146. Stahl SM. Mechanism of action of the SPARI vilazodone: serotonin 1A partial agonist and reuptake inhibitor. *CNS Spectr*. 2014; 19: 105-9.
147. Hellerstein DJ, Flaxer J. Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. 2015; 10: 49-62.
148. 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.
149. 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.
150. Yan XB, Wang SS, Hou HL, Ji R, Zhou JN. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res*. 2007; 177: 282-9.

151. Bauer M, Bschor T, Kunz D, Berghofer A, Strohle A, Muller-Oerlinghausen B. Double-blind, placebo-controlled trial of the use of lithium to augment antidepressant medication in continuation treatment of unipolar major depression. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1429-35.
152. Yan B, He J, Xu H, Zhang Y, Bi X, Thakur S, et al. Quetiapine attenuates the depressive and anxiolytic-like behavioural changes induced by global cerebral ischemia in mice. *Behav Brain Res*. 2007; 182: 36-41.
153. Yulug B, Yildiz A, Hudaoglu O, Kilic E, Cam E, Schabitz WR. Olanzapine attenuates brain damage after focal cerebral ischemia in vivo. *Brain Res Bull*. 2006; 71: 296-300.
154. Yulug B, Yildiz A, Guzel O, Kilic E, Schabitz WR, Kilic E. Risperidone attenuates brain damage after focal cerebral ischemia in vivo. *Brain Res Bull*. 2006; 69: 656-9.
155. Gil CH, Kim YR, Lee HJ, Jung DH, Shin HK, Choi BT. Aripiprazole exerts a neuroprotective effect in mouse focal cerebral ischemia. *Exp Ther Med*. 2018; 15: 745-50.
156. Kim YR, Kim HN, Hong KW, Shin HK, Choi BT. Anti-depressant effects of phosphodiesterase 3 inhibitor cilostazol in chronic mild stress-treated mice after ischemic stroke. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233: 1055-66.
157. Nishimura K, Ishigooka J, Imamura Y, Ihara S. Cilostazol, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, in the treatment of poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007; 19: 471-2.
158. Murray GB, Shea V, Conn DK. Electroconvulsive therapy for poststroke depression. *J Clin Psychiatry*. 1986; 47: 258-60.
159. Currier MB, Murray GB, Welch CC. Electroconvulsive therapy for post-stroke depressed geriatric patients. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1992; 4: 140-4.
160. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008: CD003437.
161. Peng Z, Zhou C, Xue S, Bai J, Yu S, Li X, et al. Mechanism of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Depression. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2018; 30: 84-92.
162. 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.
163. McIntyre A, Thompson S, Burhan A, Mehta S, Teasell R. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression due to cerebrovascular disease: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016; 25: 2792-800.
164. Kuo HI, Paulus W, Batsikadze G, Jamil A, Kuo MF, Nitsche MA. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology*. 2016; 41: 1223-30.
165. Fritsch B, Reis J, Martinowich K, Schambra HM, Ji Y, Cohen LG, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent

- synaptic plasticity: potential implications for motor learning. *Neuron*. 2010; 66: 198-204.
166. Valiengo LC, Goulart AC, de Oliveira JF, Bensenor 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: 170-5.
167. Embling S. The effectiveness of cognitive behavioural therapy in depression. *Nurs Stand*. 2002; 17: 33-41.
168. Wang SB, Wang YY, Zhang QE, Wu SL, Ng CH, Ungvari GS, et al. Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018; 235: 589-96.
169. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L. Problem solving therapies for depression: a meta-analysis. *Eur Psychiatry*. 2007; 22: 9-15.
170. Hadidi NN, Lindquist R, Buckwalter K, Savik K. Feasibility of a Pilot Study of Problem-Solving Therapy for Stroke Survivors. *Rehabil Nurs*. 2015; 40: 327-37.
171. Cheng D, Qu Z, Huang J, Xiao Y, Luo H, Wang J. Motivational interviewing for improving recovery after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD011398.
172. Watkins CL, Auton MF, Deans CF, Dickinson HA, Jack CI, Lightbody CE, et al. Motivational interviewing early after acute stroke: a randomized, controlled trial. *Stroke*. 2007; 38: 1004-9.
173. Kerr D, McCann T, Mackey E, Wijeratne T. Effects of early motivational interviewing on post-stroke depressive symptoms: A pilot randomized study of the Good Mood Intervention program. *Int J Nurs Pract*. 2018; 24: e12657.
174. Lai SM, Studenski S, Richards L, Perera S, Reker D, Rigler S, et al. Therapeutic exercise and depressive symptoms after stroke. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 240-7.
175. Kim DS, Park YG, Choi JH, Im SH, Jung KJ, Cha YA, et al. Effects of music therapy on mood in stroke patients. *Yonsei Med J*. 2011; 52: 977-81.
176. Kongkasuwan R, Voraakhom K, Pisolayabutra P, Maneechai P, Boonin J, Kuptniratsaikul V. Creative art therapy to enhance rehabilitation for stroke patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2016; 30: 1016-23.
177. Zhang GC, Fu WB, Xu NG, Liu JH, Zhu XP, Liang ZH, et al. Meta analysis of the curative effect of acupuncture on post-stroke depression. *J Tradit Chin Med*. 2012; 32: 6-11.
178. Li X, Wang J, Xu A, Huang J, Meng L, Huang R, et al. Clinical effects and safety of electroacupuncture for the treatment of post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Acupunct Med*. 2018; 0: 1-10.
179. Yan D, Shan J, Ze Y, Xiao-Yan Z, Xiao-Hua H. The effects of combined hyperbaric oxygen therapy on patients with post-stroke depression. *J Phys Ther Sci*. 2015; 27: 1295-7.
180. Chen Y, Patel NC, Guo JJ, Zhan S. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22: 159-66.

181. Salter KL, Foley NC, Zhu L, Jutai JW, Teasell RW. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work? *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22: 1243-51.
182. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 2391-400.
183. Mikami K, Jorge RE, Moser DJ, Arndt S, Jang M, Solodkin A, et al. Increased frequency of first-episode poststroke depression after discontinuation of escitalopram. *Stroke.* 2011; 42: 3281-3.
184. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL, Sorensen K, Qvitau S, Bech P. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics.* 2003; 44: 216-21.
185. Chollet F, Tardy J, Albucher JF, Thalamas C, Berard E, Lamy C, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 123-30.
186. Narushima K, Kosier JT, Robinson RG. Preventing poststroke depression: a 12-week double-blind randomized treatment trial and 21-month follow-up. *J Nerv Ment Dis.* 2002; 190: 296-303.
187. Zhang LS, Hu XY, Yao LY, Geng Y, Wei LL, Zhang JH, et al. Prophylactic effects of duloxetine on post-stroke depression symptoms: an open single-blind trial. *Eur Neurol.* 2013; 69: 336-43.
188. Tsai CS, Wu CL, Chou SY, Tsang HY, Hung TH, Su JA. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011; 26: 263-7.
189. Ween JE. Prophylactic mirtazapine may help to prevent post-stroke depression in people with good cognitive function. *Evid Based Ment Health.* 2005; 8: 74.
190. Palomaki H, Kaste M, Berg A, Lonnqvist R, Lonnqvist J, Lehtihalmes M, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66: 490-4.
191. Anderson CS, Hackett ML, House AO. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004: CD003689.
192. Watkins CL, Wathan JV, Leathley MJ, Auton MF, Deans CF, Dickinson HA, et al. The 12-month effects of early motivational interviewing after acute stroke: a randomized controlled trial. *Stroke.* 2011; 42: 1956-61.