

ยารักษาโรคอารมณ์เศร้า

นิพัทธ์ กาญจนธนาเลิศ*

Karnjanathanalers N. The antidepressants. Chula Med J 1986 Aug; 30 (8) : 773-786

Antidepressants include all drugs that have an elevating effect upon the mood, and so range from the monoamine-oxidase inhibitors to the tricyclic, bicyclic antidepressants. The psychostimulants such as amphetamine are not included as they are often accompanied by side effects of overstimulation and euphoria without any lasting change in the underlying condition. Psychostimulants may have some value in the alleviation of mild depression but there is no evidence that any of them have a fundamental effect on psychotic depression.

In 1957, Kuhn reported from Switzerland about his first therapeutic attempts on depressive states with an iminodibenzyl derivative "Imipramine". After his findings had been confirmed by many investigators, chemists and pharmacologists have directed and continued to direct their efforts toward the development of new antidepressants. In the last three decades, many new antidepressants have been produced and marketed.

* ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยากลุ่มที่ใช้รักษาโรคอารมณ์เศร้านี้ หมายถึง ยากลุ่มต่าง ๆ ที่มีผลกระตุ้นให้อารมณ์ดีขึ้น ยาในกลุ่มนี้รวมถึงยากลุ่ม monoamine-oxidase inhibitors และยารักษาโรคซึมเศร้าที่มีโครงสร้างแบบ bicyclic, tricyclic และ tetracyclic แต่ไม่รวมถึงกลุ่ม psychostimulants (ยากระตุ้นประสาท) เช่น Amphetamine เพราะว่ายากลุ่มที่กล่าวนี้เพียงแต่มีผลทำให้เกิดอารมณ์ดี (Euphoria) แต่ไม่มีผลโดยตรงต่ออารมณ์เศร้า และยังอาจกระตุ้นอารมณ์มากเกินไปจนถึงกลายเป็นโรคจิตได้

ในปี ค.ศ. 1957 Kuhn⁽¹⁾ ได้รายงานที่ Switzerland ถึงการใช้ยา iminodibenzyl derivative ตัวหนึ่งชื่อ "Imipramine" ว่าได้ผลในการรักษา "Depression (โรคอารมณ์เศร้า)" หลังจากการรายงานของ Kuhn ก็ได้มีการค้นพบยา antidepressants กลุ่มใหม่ ๆ ต่อมา

ยา Antidepressants มีหลายกลุ่ม ในที่นี้จะขอกล่าวเฉพาะกลุ่ม Bicyclic, Tricyclic และ Tetracyclic antidepressants เท่านั้น (กลุ่ม MAOI และยาอย่างอื่นมีใช้แต่ในต่างประเทศ) กลุ่มต่าง ๆ ของ Antidepressants ได้แก่

1. กลุ่ม MAO-I (Monoamine-Oxidase inhibitors)
2. กลุ่ม Non-MAOI
 - 2.1 Monocyclic* ⁽²⁾
 - Fluoxetine⁽³⁾
 - Viloxazine (Vivalan)
 - Zimelidine (Zelmid)
 - 2.2 Bicyclic
 - Normifensine (Merival, Merital)
 - 2.3 Tricyclic
 - Amineptine (Survector)
 - Amitriptyline (Tryptanol, Laroxyl,

Tripta)

- Clomipramine (Anafanil)
- Desipramine (Norpramin)
- Dibenzepin (Nevaril)
- Dimethacrine (Istonil)
- Doxepin-HCL (Sinequan)
- Dothiepin-HCL (Prothiaden)
- Imipramine (Tofranil)
- Lofepramine (Gamonil)
- Melitracen (Dixeran)
- Nortriptyline (Nortrilen, Aventyl)
- Noxyptiline (Agedal)
- Protriptyline (Vivactil)
- Trimipramine (Surmontil)

2.4 Tetracyclic

- Maprotiline (Ludiomil)
- Mianserin (Tolvon)

2.5 Unclassified

- Amoxapine (Asendin)
- Trazodone (Desyrel)
- L-Tryptophan (Levothym)
- Bupropion

Amine Hypothesis of Depression

จากการสังเกตผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูง และได้รับการรักษาด้วยยา Reserpine พบว่าทำให้เกิดอาการซึมเศร้าถึงประมาณร้อยละ 15 (Bunney et al) ในปี 1965 Schildkraut ได้ตั้ง "Catecholamine hypothesis of affective psychosis"

จากฤทธิ์ของ Reserpine เชื่อว่าอาการซึมเศร้า (depression) คงจะเกิดจากการขาดแคลนสารสื่อประสาท เพราะ Reserpine ด้านและห้ามการเก็บสะสมของสารสื่อประสาทประเภท amine เช่น serotonin, norepinephrine ที่บริเวณ Vesicles ของ presynaptic nerve ending จากการศึกษาดังกล่าวพบว่า Tricyclic มีผลไปต่อต้าน amine pump ของ aminergic neurotransmission

* ยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ในเรื่องการจัดกลุ่มของยา ดังนั้นในหนังสือบางเล่มอาจจัดยากลุ่มนี้รวมอยู่ในกลุ่ม Bicyclic

ส่งผลให้สารสื่อประสาทออกฤทธิ์ได้นานขึ้นที่ receptor site ส่วนสารกลุ่ม MAO-I ก็ออกฤทธิ์ โดยการต่อต้านการสลายตัวของสารสื่อประสาท ทำให้มีการสะสมของ amine ในส่วน presynaptic neuron มากขึ้นและสามารถปล่อยสารสื่อประสาท ออกมาได้มากขึ้น สารกลุ่ม sympathomimetic ก็จะไปต่อต้าน (Block) ส่วน amine pump เช่นเดียวกัน ซึ่งส่งผลให้มีการปล่อยของสารสื่อประสาท Catecholamines มากขึ้น

สมมุติฐานเกี่ยวกับ amine ในการเกิดของ โรคอารมณ์เศร้า นี้ยังเป็นที่โต้แย้งกันอยู่ในปัจจุบัน ได้มีการศึกษาต่อมาและพบว่ายารักษาโรคอารมณ์ เศร้าบางตัวออกฤทธิ์ต่อต้าน amine pump ได้น้อย แต่ก็ได้ผลในการรักษาโรคอารมณ์เศร้าได้ดี เช่น mianserin, doxepin (Zis and Goodwin, 1979) จากการศึกษาเกี่ยวกับเรื่องนี้ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมาพอสรุปได้ว่า “ยังไม่สามารถยืนยันเต็มที่หรือ ปฏิเสธ biogenic amine hypothesis ทั้งในด้าน เกี่ยวกับ affective disorder (โรคอารมณ์เศร้า) หรือด้านการแสดงฤทธิ์ของยารักษาโรคอารมณ์เศร้า

Clinical effect and action

คนปกติ (normal person) ยารักษาโรค อารมณ์เศร้าให้ผลเพียงแค่่วงนอน แต่สำหรับ ผู้ป่วยโรคอารมณ์เศร้า ยาจะมีผลทำให้มีอารมณ์และความประพฤติดีขึ้น การใช้ยารักษาโรคอารมณ์เศร้า จะให้ผลในการรักษาประมาณร้อยละ 65-70 ของ ผู้ป่วย แต่ยาแต่ละกลุ่มจะไม่มีผลแตกต่างกันในการ รักษาอารมณ์เศร้า ยกเว้นจะให้ผลต่างกันในด้าน อาการข้างเคียงเท่านั้น ผลทางคลินิก (clinical effect) เกิดในเวลาประมาณ 10-14 วันหลังจาก เริ่มให้ยา

สารกลุ่ม Tricyclic ออกฤทธิ์โดย block re-uptake ของ inactivation mechanism ของ

catecholamine และ serotonin ตรงภาวะดูด กลับสู่ presynaptic neuron

ฤทธิ์ของยารักษาโรคอารมณ์เศร้าวกลุ่ม tricyclic ต่อ neurotransmitter receptors บางตัว :

1. Beta-2-adrenoreceptor : ออกฤทธิ์เป็นตัวเสริม และทำให้เพิ่มการหลั่งของ norepinephrine
2. 5-HT-2 receptor : ออกฤทธิ์เป็นตัวเสริม และทำให้มีการหลั่งเพิ่มของ Serotonin
3. Alpha-2-adrenoreceptor : ออกฤทธิ์เป็นตัวห้ามที่ presynaptic receptor ทำให้มีการหลั่งเพิ่มของ norepinephrine
4. Alpha-1-adrenoreceptor : ออกฤทธิ์ต่อต้าน ทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำและว่วงนอน
5. Muscarinic acetylcholine receptors : ออกฤทธิ์ตรงข้ามเป็น anticholinergic และทำให้ว่วงนอน
6. Histamine H-1 receptors : ออกฤทธิ์ตรงข้าม ทำให้เกิดอาการว่วงนอน
7. Histamine H-2 receptors : ออกฤทธิ์ตรงข้าม มีผลให้การหลั่งของกรดในทางเดินอาหาร น้อยลง

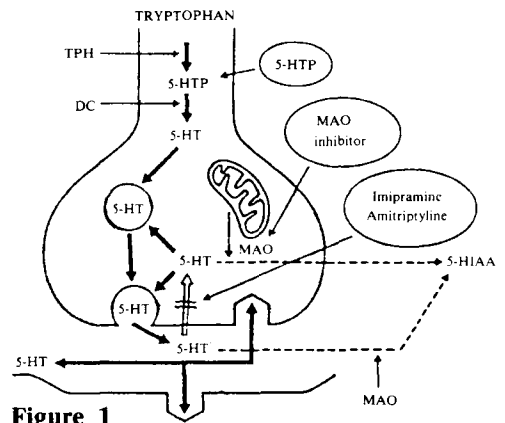


Figure 1
Pharmacological stimulation of serotonergic transmission.
MAO = monomine oxidase
5-HT = serotonin (5-hydroxy-tryptamine)
5-HTP = 5-hydroxytryptophan

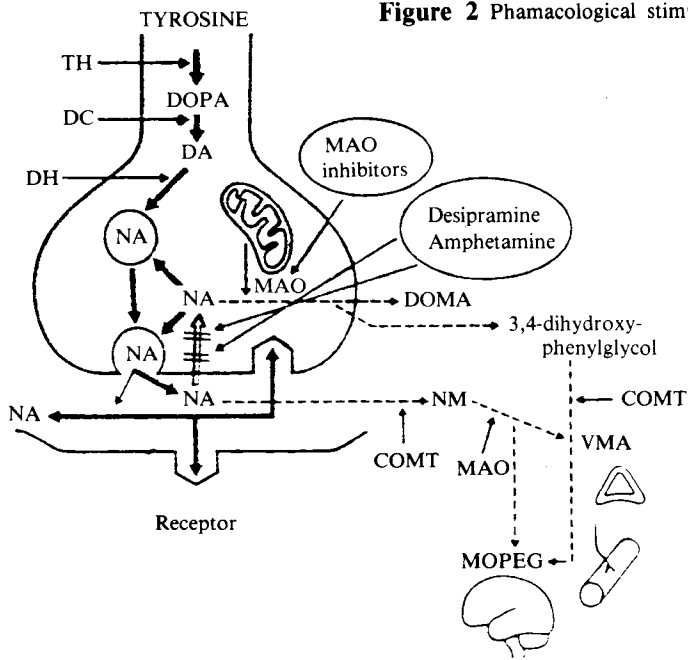


Figure 2 Pharmacological stimulation of noradrenergic transmission.

Table 1 Reuptake Inhibition of Antidepressants⁽⁴⁾

Drugs	Noradrenaline	Serotonin	Dopamine
<i>Tricyclic</i>			
Imipramine	++	+	0
Nortriptyline	++	±	0
Amitriptyline	+	++	0
Desipramine	+++	±	0
Protriptyline	+++	±	0
Doxepin	+	±	0
Dothiepin ⁽⁵⁾	++	+	+
Trimipramine	±	0	0
Amineptine	0	0	++
<i>Others Antidepressants</i>			
Amoxapine	++	+	0
Fluoxetine ⁽³⁾	0	++	0
Maprotiline	++	0	0
Trazodone	0	+	0
Nomifensine	+++	0	++

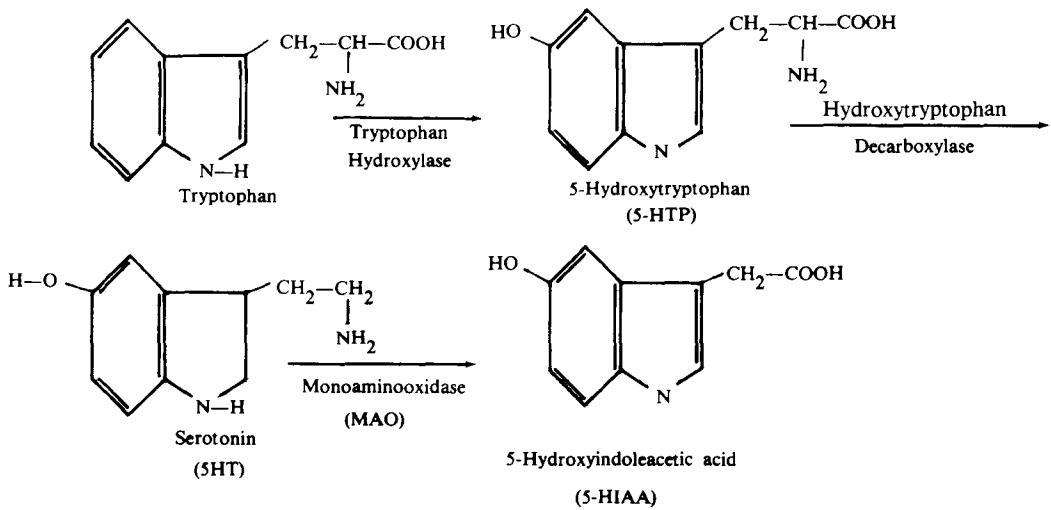


Figure 3 Serotonin metabolism.⁽⁶⁾

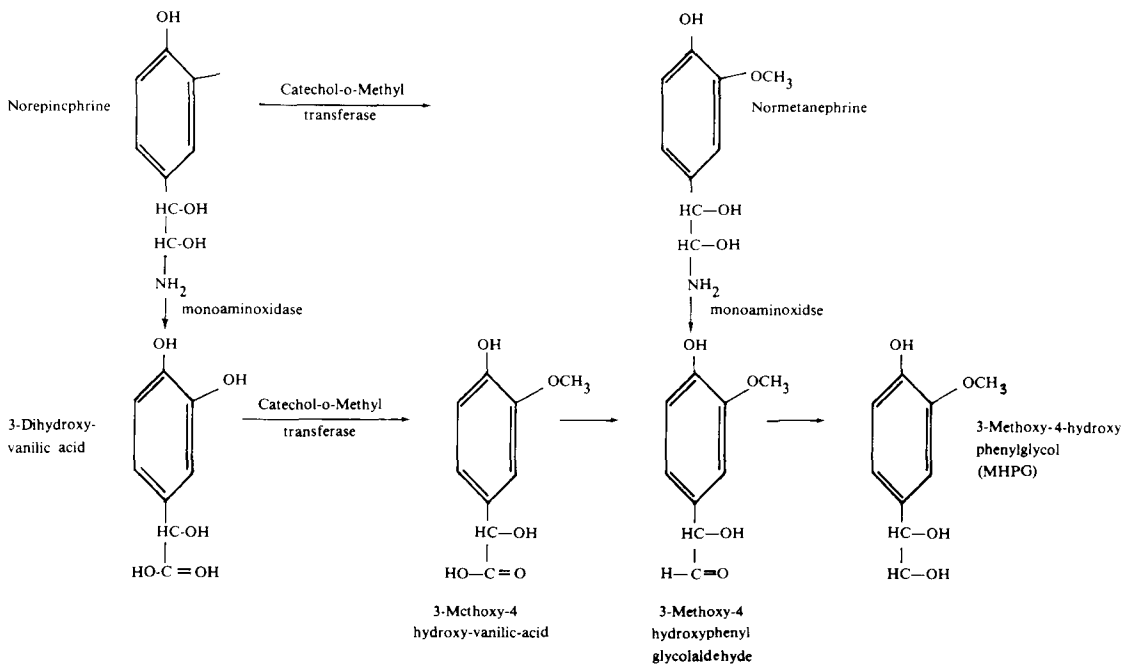


Figure 4 Norepinephrine metabolism.⁽⁶⁾

Metabolism ของยากลุ่ม tricyclic

ยากลุ่ม Tricyclic และยารักษาโรคอารมณ์เศร้าส่วนใหญ่มักถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหารและให้ระดับสูงสุดของยาในเลือด ประมาณ 2-4 ชั่วโมง

ยาจะถูก metabolized ที่ตับ การหาระดับยาในเลือดเพื่อให้รู้ถึงการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยมีความจำเป็น เมื่อใช้ยากลุ่ม Tricyclic ควรรักษา ระดับเลือดไว้ประมาณ 50-300 ng/ml (Range

ประมาณ 200-1000 mg/ml) ในกรณีที่มีระดับยาในเลือดสูงมากเกินไป 1000 mg/ml มักจะเกิดอาการเป็นพิษ (Toxicity) ในรายที่ตอบสนองไวต่อยา อาจเกิดอาการเป็นพิษได้ เมื่อระดับยาในเลือดมากกว่า 500 ng/ml มีหลักฐานบางประการแสดงว่ายา Nortriptyline มี "Therapeutic window"⁽⁷⁾ ดังนั้นการใช้ยาที่มากเกินไปหรือน้อยเกินไปจากช่วง Therapeutic window นี้ มักจะให้ผลไม่ดีในด้าน

การรักษา

Half life โดยเฉลี่ยทั่ว ๆ ไปของยาในกลุ่ม Tricyclic จะอยู่ประมาณ 12-36 ชั่วโมง⁽⁸⁾

Clomipramine → Desmethyl Clomipramine

↓
Amitriptyline

↓
Nortriptyline

↓
Imipramine

↓
Desipramine

Table 2 Pharmacokinetic Parameters of Various Antidepressants⁽⁶⁾

Drug	Bioavailability (%)	Protein binding (%)	Plasma T _{1/2} (hours)	Active metabolites	Volume distribution (L/Kg)	Therapeutic plasma concentrations (ng/ml)
Imipramine	29-77	76-95	9-24	Desipramine	20-40	> 180 total
Amitriptyline	31-61	82-96	31-46	Nortriptyline		80-200 total
Nortriptyline	32-79	93-95	18-93	10-hydroxy	21-57	50-150
Desipramine		73-90	14-62	? hydroxy	22-59	? -145
Protriptyline			54-198		19-57	70-170
Doxepin	13-45		8-24	Desmethyl	9-33	
Clomipramine			22-84	Desmethyl	7-20	1006,240-7000 Desmethyl 200-300
Maprotiline	37-67		36-108			

Clinical uses ของยา antidepressants^(8,9)

1. Depression (โรคอารมณ์เศร้า) โดยเฉพาะกลุ่มที่มี Endogenous features (Unipolar depression) Antidepressants ไม่เพียงแต่มีผลในด้านการรักษาที่ดี ยังให้ผลในการป้องกันการกลับใหม่ของโรคอารมณ์เศร้าด้วย

ในกรณีของ neurotic syndrome ที่มีอาการอารมณ์เศร้าเกิดขึ้น การใช้ยาอาจได้ผลบ้างสำหรับผู้ป่วยบางราย แต่โดยทั่ว ๆ ไปแล้ว มักไม่ค่อยได้ผลดี^(10,11)

2. Childhood enuresis ข้อบ่งชี้ของการใช้ยา tricyclic อีกอย่างหนึ่งคือ อาการปัสสาวะ

รดที่นอน⁽¹²⁾ imipramine ใช้ได้ผลดีกว่ายาตัวอื่น ปริมาณที่ใช้ไม่เกิน 2.5 mg/kg/day

3. Chronic pain⁽¹³⁾ พบว่ายาในกลุ่ม Tricyclic antidepressant มีประโยชน์ในรักษาโรคปวดเรื้อรังได้ นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่มีอาการปวดเรื้อรังก็มักมีอาการซึมเศร้าร่วมด้วย ดังนั้นการใช้ยารักษาโรคเศร้ามักเหมือนกับใช้กระสุนนัดเดียวยิงนกได้ถึง 2 ตัว ยาที่ใช้สำหรับ chronic pain อาจเป็น Imipramine amitriptyline หรือ Doxepin HCL ก็ได้⁽¹⁴⁾ ปริมาณยาที่ใช้อาจเริ่มด้วย 30-100 ต่อวัน (ผู้ป่วยมักจะต้องการยาน้อยกว่าในกลุ่มโรคอารมณ์เศร้า) กรณีที่ไม่ได้ผลดี อาจเพิ่มปริมาณยาให้สูงขึ้น

หากยังไม่ได้ผลอีกในเวลาหลายสัปดาห์ควรลองเปลี่ยนไปใช้ Tricyclic antidepressants ตัวอื่นก่อนที่จะเลิกสั่งการรักษา⁽¹⁵⁾

4. Phobias จากการรักษาที่ผ่านมา พบว่าใน Tricyclic antidepressant โดยเฉพาะ imipramine (Tofranil) ให้ผลดีในการรักษา Agoraphobia และ panic attacks (อาการกลัวสุดขีด)

5. Panic disorder⁽¹⁶⁾ บางราย imipramine ให้ผลดีในการรักษา

6. Obsessive-Compulsive disorder : Clomipramine ใช้ได้ผลสำหรับผู้ป่วย Obsessive-compulsive neurosis บางราย และบางรายอาจหายเป็นปกติได้ จากการรักษาของ Ananth⁽¹⁷⁾ ให้ผลเสนอแนะว่า clomipramine น่าจะมีการออกฤทธิ์โดยตรงในด้านต่อต้านอาการ Obsessive-compulsive Thoren⁽¹⁸⁾ รายงานว่า clomipramine ให้ผลดีกว่า placebo และ nortriptyline ในการรักษาอาการ Obsessive-compulsive

7. Cataplexy⁽⁸⁾ เป็นที่ยอมรับกันบ้างว่า Tricyclic antidepressants โดยเฉพาะยา imipramine และ desipramine ใช้ได้ผลในการรักษา Cataplexy

Contraindication and precaution

1. Glaucoma (โรคตาต้อหิน)
2. Prostatic hypertrophy (ต่อมลูกหมากโต)
3. ผู้ป่วยที่เพิ่งฟื้นจากอาการกล้ามเนื้อหัวใจตายจากการขาดเลือด (Myocardial infarction)
4. ไม่ควรใช้ร่วมกับ MAO-I เพราะจะเสริมฤทธิ์กันรุนแรง และอาจทำให้ตายได้
5. การใช้ยาในภาวะตั้งครรรภ์ ควรระวังการ

ใช้ยาในระยะ 3 เดือนแรกที่ตั้งครรรภ์ หลักฐานที่แสดงว่า ยาในกลุ่ม antidepressants มีผลต่อความผิดปกติของทารก (Dysmorphogenesis) ในครรรภ์ ยังไม่มีชัดเจนแน่นอน⁽¹⁹⁾ แต่อย่างไรก็ตามผู้รักษาก็ควรจะสังวรไว้เสมอว่า ยาอาจทำให้เกิดปัญหาต่อเด็กในครรรภ์ได้ ควรใช้ยาเฉพาะในรายที่จำเป็นเท่านั้น เช่น จำเป็นต้องได้ยาเพื่อรักษาระดับการช่วยตนเองเกี่ยวกับชีวิตประจำวัน⁽²⁰⁾

ขณะคลอดบุตรยาอาจมีผลเป็นพิษ (Toxic reaction) ต่อทารกแรกคลอดได้ (newborn)⁽²¹⁾

ขนาดของยา

โดยทั่วไปแล้วปริมาณยา antidepressant จะใช้อยู่ประมาณ 75-300 mg. ต่อวัน การใช้ยาจำนวนมากหรือน้อยขึ้นกับความรุนแรงของโรค อายุ และสุขภาพโดยทั่วไปของผู้ป่วย รวมทั้งการทนต่ออาการข้างเคียงของผู้ป่วย

การเริ่มยาอาจเริ่มด้วย 50 mg. ต่อวัน และถ้าไม่มีอาการข้างเคียงที่ชัดเจนก็อาจเพิ่มยาไปเรื่อย ๆ ทุกวัน วันละ 25 mg. โดยทั่ว ๆ ไป จำนวนยา 150 mg. ต่อวันก็มักพอที่จะให้ระดับในเลือดสูงพอต่อการออกฤทธิ์ของยา

ผู้ป่วยหนึ่งในสามอาจไม่ตอบสนองต่อยา ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อยาหลังจากให้ยาแล้ว 3-4 สัปดาห์ ผู้รักษาควรที่จะประเมินผู้ป่วยใหม่ การพิจารณาเกี่ยวกับการใช้ยาใหม่ควรดูที่ diagnosis, ชนิดของยา, ปริมาณของยา และระยะเวลาที่ใช้ยา (duration of treatment) และความร่วมมือในการใช้ยาของผู้ป่วยด้วย จากการศึกษารายงานของ Hollister 1979 พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 20 ที่มีปัญหาเรื่องความร่วมมือในการใช้ยาอย่างสม่ำเสมอ

Table 3 Marketed Antidepressants⁽⁴⁾

Generic Name	Trade Name	Approximate Dosage Range*
	Tricyclics	
Imipramine	(Tofranil, SK-Pramine, others)	75-300 mg
Desipramine	(Norpramine, Pertofrane)	75-300 mg
Amitriptyline	(Elavil, Endep, others)	75-300 mg
Nortriptyline	(Pamelor, Avently)	50-150 mg
Protriptyline	(Vivactil)	15-40 mg
Doxepin	(Sinequan)	75-300 mg
Trimipramine	(Surmontil)	75-300 mg
Amineptine	(Survector)	200-300 mg
	Monocyclic	
Viloxazine	-	100-300 mg
Zimelidine	-	50-300 mg
	Bicyclic	
Normifensine	(Merival, Merital)	75-300 mg
	Tetracyclic	
Mianserin	(Tolvon)	30-120 mg
Maprotiline	(Ludiomil)	75-300 mg
	Others	
Trazodone	(Dyserel)	150-600 mg
Amoxapine	(Asendin)	150-300 mg

อาการข้างเคียง (Adverse Effects)⁽²²⁾

1. Drowsiness (อาการง่วงนอน) ยา anti-depressants ส่วนใหญ่มีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน อาการง่วงนอนเป็นผลจาก Histamine H₁ Receptor blockade ยากลุ่ม Tricyclic ที่มีผลทำให้เกิดอาการ

ง่วงนอนมากได้แก่ Doxepin, Amitriptyline ส่วนยาที่มีผลทำให้ง่วงนอนน้อยที่สุดคือ protriptyline อาการง่วงนอนนี้มักจะหายไปเมื่อผู้ป่วยใช้ยาไปนาน 1-2 สัปดาห์ ยากลุ่ม Tetracyclic Mianserin และ Maprotiline⁽²³⁾ ก็มีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอนมาก

* These dosage ranges will be adequate for many patients. A few will respond to substantially lower doses while others will require and tolerate higher doses

Table 4 Antihistaminic potency of tricyclic antidepressants.

Drugs	Sedation	Relative Antihistaminic Potency	
		H ₁	H ₂ ^(24,25)
Amitriptyline	+++	++	++
Nortriptyline	++	±	±
Imipramine	++	±	+
Desipramine	+	0	0
Protriptyline	+	0	0
Doxepine	+++	+++	++
Trimipramine	++ to +++	++	++

2. Tremors (มือสั่น) อาการมือสั่นจากยา กลุ่ม Tricyclic มักเป็น fine tremors (ประมาณ 10 cycle/second) ซึ่งค่อนข้างเร็วและละเอียดกว่าที่เกิดในโรค parkinson (ประมาณ 5 cycles/second) เมื่อมีอาการมือสั่นเกิดขึ้นการรักษาด้วยยา กลุ่ม Beta-Blocker เช่น propranolol อาจช่วยได้ในบางราย

3. Central side effects

3.1 ผู้ป่วยบางรายอาจเกิดอาการหงุดหงิด วุ่นวาย (agitation) และคลุ้มคลั่ง (manic) จากยา กลุ่ม Tricyclic ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่เป็น Bipolar disorder อยู่แล้ว

3.2 Anticholinergic effects เป็นอาการข้างเคียงที่พบบ่อยที่สุดจากยารักษาโรคอารมณ์เศร้า Tricyclic เป็นกลุ่มยาที่มีอาการข้างเคียงด้านนี้มากกว่ายารักษาโรคจิต อาการที่มีได้แก่ปากแห้ง ท้องผูก ปัสสาวะลำบาก acute glaucoma attack (อาการต้อหินอย่างเฉียบพลัน) ตาฝ้า (มี mild mydriasis และบางทีก็มี Cycloplegia ร่วมด้วย) อาการตาฝ้ามักเป็นแบบมัวเมื่อมองระยะใกล้

การรักษาอาการข้างเคียงที่กล่าวข้างต้นทำได้โดย ให้ออมลुकกวาด ด้วยหมากฝรั่ง ให้ pilocarpine nitrate (0.625 mg/ml) กิน 1-8 c.c. ทุก 4 ชั่วโมง หรือให้ Bethanechol chloride (Urecholine) 10-30 mg วันละ 3-4 ครั้ง

3.3 Atropine like psychosis ในรายที่มีอาการรุนแรง อาจเป็นมากจนเกิด psychosis (โรคจิต) ได้ อาการมักเริ่มด้วย หงุดหงิด งุนงง (confusion) และมากขึ้นเรื่อยๆจนถึงกับมี disorientation (เสียการรู้ เวลา สถานที่ หรือบุคคล) และประสาทหลอน กรณีเช่นนี้ควรให้การแก้ไขโดยฉีดยา Physostigmine ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ 0.4-3 mg และให้หยุดยารักษาโรคอารมณ์เศร้า

อาการ confusion พบได้ง่ายในคนสูงอายุ

Anticholinergic side effect และ Atropine like psychosis เกิดจากยา กลุ่ม Tricyclic ได้ง่ายกว่ายา กลุ่ม second generation antidepressant (Bicyclic และ tetracyclic antidepressants)

Table 5. Anticholinergic potency of tricyclic antidepressants.

Drugs	Relatively Anticholinergic Potency
Amitriptyline	+++
Nortriptyline	+
Imipramine	++
Desipramine	+
Protriptyline	+++
Doxepine	++ to +++
Trimipramine	++

4. อาการข้างเคียงที่มีต่อหัวใจและระบบเส้นเลือด (Cardiovascular side effect) ได้แก่ ใจสั่น หัวใจเต้นเร็วและความดันโลหิตต่ำ (orthostatic or postural hypotension) ถ้าเป็นมากอาจทำให้เกิด การเต้นของหัวใจที่เป็นจังหวะผิดปกติ (arrhythmia) ได้

การสำรวจการใช้ยาในผู้สูงอายุ พบว่า อาการข้างเคียงเกิดได้ง่ายกว่าในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะจาก ยากลุ่ม Tricyclic อาจมากจนถึงขนาดตายอย่างกะทันหันได้⁽²⁶⁾ ยากลุ่ม Tricyclic ที่ให้ผลข้างเคียงน้อยต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดได้แก่ Doxepin (Sinequan)⁽⁷⁾ และ Amineptine (Survector) ยากลุ่ม second generation ก็จะมีอาการข้างเคียงต่อหัวใจน้อยกว่ากลุ่ม Tricyclic

5. ผลต่อการเปลี่ยนแปลงของคลื่นหัวใจ (EKG changes) ได้แก่ T wave ต่ำลง, QT ยาวขึ้น ST depression และ QRS กว้างกว่าปกติ) ผลของ Tricyclic ที่มีผลต่อหัวใจเป็นแบบ direct myocardial depressant (กดต่อกล้ามเนื้อหัวใจโดยตรง) และมีลักษณะการออกฤทธิ์แบบเดียวกับ Quinidine (Quinidine like characteristic)

6. อาการเหงื่อออกมาก (Hyperhidrosis)

บางคนเกิดอาการเหงื่อออกมากเมื่อใช้ยา โดยเฉพาะ Clomipramine อาการข้างเคียงนี้ไม่จำเป็นต้องรักษา

7. อาการแพ้ยา (Allergic reaction) เช่น มีผื่นที่ผิวหนัง (Skin rash and urticaria) หน้าบวม ลิ้นบวม และอื่น ๆ

8. อาการข้างเคียงทางระบบการสร้างเม็ดเลือด กดไขกระดูก (Bone marrow depression), agranulocytosis, เม็ดเลือดขาวน้อยลง เกิดเลือดน้อยลง (Thrombocytopenia), eosinophilia

9. อาการข้างเคียงทางระบบประสาท (Neurological side effects) อาจพบมี Neuropathy⁽²⁷⁾ อาการชักอาจเกิดได้ โดยเฉพาะกับเด็ก อาการทางประสาทอื่น ๆ จะเกิดในสภาวะใช้ยาเกินขนาดและเป็นพิษ

10. Metabolic and endocrine effects (อาการข้างเคียงต่อเมตาบอลิซึมของร่างกายและระบบต่อมไร้ท่อ) เช่น น้ำหนักเพิ่ม มีรายงานว่า ยา Tricyclic ทำให้เกิด Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone⁽²⁸⁾ อาการเต้านมโต ประจำเดือนขาดหายไป (Amenorrhea) และระดับน้ำตาลในเลือดเพิ่มหรือลดลง

Table 6. Side Effects of Antidepressants

SEDATION	
Lassitude	Sleepiness
Fatigue	Impaired consciousness with alcohol, other drugs
SYMPATHOMIMETIC	
Tachycardia	Agitation
Tremor	Insomnia
Sweating	Aggravation of psychosis
ANTICHOLINERGIC	
Blurred vision	Aggravation of glaucoma
Constipation	Paralytic ileus
Urinary hesitancy	Urinary retention
Fuzzy thinking	Delirium
CARDIOVASCULAR	
Orthostatic hypotension	Delayed cardiac conduction
Electrocardiogram abnormalities	Arrhythmias
	Cardiomyopathy
	Sudden death
PSYCHIATRIC	
Confusion	Central anticholinergic syndrome
	Withdrawal
NEUROLOGICAL	
Paresthesias	Seizures
Electroencephalogram alterations	Neuropathy
ALLERGIC/TOXIC	
Cholestic jaundice	Agranulocytosis
METABOLIC/ENDOCRINE	
Weight gain	Gynecomastia
Sexual disturbances	Amenorrhea
DYSMORPHOGENESIS	
Uncertain	

Drug interaction⁽²²⁾ (การเกิดปฏิกิริยาของยารักษาอาการเศร้ากับยาอื่น)

ยาอื่นที่มีปฏิกิริยากับยารักษาโรคอารมณ์เศร้า กลุ่ม Tricyclic (TA) พอจะแบ่งเป็นกลุ่ม ๆ ได้ดังนี้

1. ยาที่เสริมฤทธิ์ (Potentiate) ของยารักษาโรคอารมณ์เศร้า) กลุ่ม Tricyclic

1.1 Phenothiazines : จะไปแย่งที่กับ Tricyclic ตรง metabolism ของยาที่จับ ทำให้ระดับยาสูงขึ้น

1.2 Methyphenidate (Ritalin), Amphetamine : จะเพิ่มระดับยาในกลุ่ม Tricyclic ในเลือด

1.3 Antabuse : เพิ่มระดับ TA ในเลือด

2. ยาที่ออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับ TA

2.1 C.N.S. depressant และ Alcohol

2.2 Coumarin Derivatives : ต้องระวังเกี่ยวกับ prothrombin time เมื่อใช้ร่วมกับ TA

2.3 Anticholinergic drugs เช่น Antiparkinsonian drugs อาจทำให้เกิด anticholinergic toxicity ได้ง่ายขึ้น

2.4 Adrenaline, noradrenaline and vasoconstrictor drugs อาจทำให้เกิดการเสริมฤทธิ์และความดันโลหิตสูงรวมทั้งหัวใจเต้นผิดปกติ (arrhythmia) ได้

3. ยาที่ออกฤทธิ์ตรงข้าม (Antagonize) ฤทธิ์ของยาในกลุ่ม Tricyclic

3.1 Guanethidine, Reserpine, Methyl dopa, bethanidine และ clonidine เมื่อใช้ยาเหล่านี้ร่วมกับ TA ต้องระวังเรื่องความดันโลหิต

เพราะว่า TA จะต่อต้านยาดังกล่าวที่ Receptor sites⁽²⁹⁾ และลด uptake ของยาที่จะเข้าสู่ sympathetic nerve endings⁽³⁰⁾

4. ยาที่ต่อต้านฤทธิ์ของ ยาในกลุ่ม Tricyclic

4.1 Barbiturate : เมื่อใช้ TA ร่วมกับ Barbiturate และ narcotic analgesics อื่น อาจกระตุ้นให้เกิดอาการโรคอารมณ์เศร้า เพราะ barbiturate ไป microsomal enzyme และเพิ่ม metabolism ของยาในกลุ่ม Tricyclic ทำให้ระดับยาในกลุ่ม Tricyclic ในเลือดลดลง

4.2 บุหรี่ ลดระดับยา ในเลือด

5. ยาที่ interact กับยาในกลุ่ม Tricyclic

5.1 MAO-I เมื่อใช้ MAO-I ร่วมกับยาในกลุ่ม Tricyclic MAO-I ทำให้ฤทธิ์ของ TA ยาวนาน และรุนแรงขึ้น และยาในกลุ่ม Tricyclic ก็จะทำให้ฤทธิ์ของ MAO-I รุนแรงขึ้นเช่นกัน มีรายงานว่าทำให้เกิดอาการไข้สูง ความดันโลหิตสูงอย่างเฉียบพลัน (Hyperpyretic and hypertensive crisis) อาการตื่นเต้น, ชัก และรุนแรงมากจนถึง coma ได้

5.2 Phenothiazine โดยเฉพาะ Thioridazine และ chlorpromazine อาจทำให้เกิดอาการความดันโลหิตต่ำมาก และหัวใจเต้นผิดปกติได้

5.3 Lithium Carbonate ทำให้อาการมือสั่นเป็นมากกว่าเดิม

Withdrawal symptoms จาก Tricyclic

หยุดยาทันทีอย่างกะทันหัน อาจทำให้เกิดอาการ nausea, headache ; malaise ในบางราย ทำให้เกิด Mania or hypomania อาการจะเกิดภายใน 2-7 วันหลังหยุดยา และอาการเหล่านี้ไม่ได้เกิดจาก Addiction

Drugs overdose (การได้รับยาเกินขนาด)⁽⁶⁾

ผู้ป่วยที่มีอาการอารมณ์เศร้านี้มีอัตราเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายอยู่แล้ว ยาในกลุ่ม antidepressants จัดเป็นยาที่ค่อนข้างอันตราย โดยเฉพาะยา Tricyclic การรับประทานยาจำนวนมาก (อาจโดยตั้งใจหรืออุบัติเหตุ) ทำให้เกิดพิษของยาอย่างเฉียบพลัน อาการที่พบได้แก่ หงุดหงิด (restless and agitation), ม่านตาขยาย, hyperreflexia, Bladder paralysis ถ้ารุนแรงมากจะเกิดอาการ delirium, convulsion หัวใจเต้นผิดปกติ (Cardiac arrhythmia) และกดต่อระบบหายใจ

อ้างอิง

1. Kalinowsky LB, Hippus H, Klien HE. Biological Treatment in Psychiatry. New York: Gune & Stratton, 1982. 153-166.
2. Muiler B, Imhoffstrant IIV. Index of Psychotropic Compounds. 2595 SB The Hague-Netherlands, February 1983, 103-137
3. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic Profile of Fluoxetine. J Clin Psychiatry 1985 Feb; 3 (2) : 7-13
4. Cole JO, Schatzberg AF. Antidepressant Drug Therapy, Psychiatry Update, Vol. II, The American Psychiatric Association Annual Review, Washington, D.C. : American Psychiatric Press, 1983
5. Prothiaden Technical and Clinical Review. Nottingham, England : Boots Company, 1983
6. Hollister LE. Clinical Pharmacology of Psychotherapeutic Drug. 2 ed New York : Churchill Livingstone 1983. 69-109
7. Dowson JH, Berrios GE. Antidepressant drugs. In : Berrios GE, Dowson JH, eds. Treatment and Management in Adult Psychiatry. London: Bolliere Tindall, 1983. 71-86
8. Thomas BA, March HH. Psychopharmacology for Everyday Practice. Basel, Munchen; S Karger, 1981. 97-136
9. Hallister L. Basic and Clinical Pharmacology. 2 ed. Maruzen Asia, Singapore : Lange Medical Publications 1982 ; 28 : 330-338
10. Trethowan WH. Pills for personal problems. Br Med J 1975 Sep 27; 3 (5986) : 749-751
11. Bielski RJ, Friedel RO. Prediction of tricyclic antidepressant response : a critical review. Arch Gen Psychiat 1976 Dec ; 33 (12) : 1479-1489
12. Stewart MA. Treatment of bedwetting. JAMA 1975 Apr 21; 232 (3) : 281-283
13. Ford C. The Somatizing disorders, Illness as a way of life. New York: Elsevier Science Publishers, 1983
14. Hameroff SR, Weiss JL, Lerman JC, Cork RC, Watts KS, Crago BR, Neuman CP, Womble JR, Davis TP. Doxepin's effect on chronic pain and depression : a controlled study. J Clin Psychiatry 1984 Mar; 45 (3 pt 2) : 47-52
15. Moore DP. Treatment of chronic pain with tricyclic antidepressants. South

การรักษา ให้ทำ gastric lavage และ aspiration⁽³¹⁾ ในรายที่มีอาการชักก็ให้ยาแก้ชัก ให้ Coma care และรักษา Vital signs เอาไว้ ผู้ป่วยมักจะฟื้นได้เองใน 24 ชั่วโมง ส่วนรายที่มีการเต้นของหัวใจผิดปกติมาก ก็ให้รักษาด้วย Lidocaine หรือ propranolol ห้ามใช้ quinidine หรือ procainamide เพราะอาจทำให้อาการของผู้ป่วยเลวลง การให้ Physostigmine⁽³¹⁾ จำนวน 0.5-3 mg. เข้าเส้นเลือดดำช้า ๆ แก่ผู้ป่วย จะช่วยแก้ไข Anticholinergic toxicity และช่วยให้การเต้นของหัวใจเป็นปกติ

- Med J 1980 Dec; 73 (12) : 1585-1586
16. Klein DF. Psychopharmacologic treatment of panic disorder, panic disorders : clinical update 1984, J Acad Psychosom Med 1984 Oct; 25 (10) : 32-36
 17. Ananth J. Systemic studies with clomipramine in obsessive neurosis. Pharm Med 1980; 1 (1) : 148
 18. Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornestedt L, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder : I. A controlled clinical trial. Arch Gen Psychiatry 1980 Nov; 37 (11) : 1281-1285
 19. Morrow AW. Limb deformities associated with iminodibenzyl hydrochloride. Med J Aus 1972 Mar 25; 1 (13) : 658-659
 20. Crombie DL, Pinsent RJ, Fleming D. Imipramine in pregnancy. Br Med J 1972 Mar 18; 1 (5802) : 745
 21. Eggermont D. Neonatal effects of maternal therapy with tricyclic antidepressant drugs. Arch Dis Child 1979 Jan; 55 (1) : 81
 22. Physicians' Desk Reference. 39 ed, Oradell N.J : Edward R. Barnhart, Medical Economics Company, 1985
 23. Gruter W, Maprotiline PW. Modern Problems of Pharmacopsychiatry. Vol. 18. Basel, Munchen: S. Karger, 1981. 97-136
 24. Ruud TE, Hoff GS, Tonder M, Holter O. Doxepin and cimetidine in the treatment of duodenal ulcer : a open clinical and endoscopic study. J Clin Psychiatry 1982 Aug; 43 (8 pt 2) : 56-60
 25. Green JP, Maayani S. Tricyclic antidepressant drugs block histamine H₂ receptors in brain. Nature 1977 Sep 8; 269 (5624) : 163-165
 26. Moir DC, Cornwell WB, Fordyce ID, Crooks J, O'Malley K, Turnbull MJ. Cardiotoxicity of amitriptyline. Lancet 1972 Sep 16; 2 (7777) : 561-563
 27. Casarino JP. Neuropathy associated with amitriptyline : bilateral foot-drop. NY State J Med 1977 May-Jun; 77 (13) : 2124-2126
 28. Luzecky MH, Burman KD, Schultz ER. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with amitriptyline administration. South Med J 1974 Apr; 67 (3) : 495-497
 29. Van Spanning HW, Van Zwiewten PA. The interference of tricyclic antidepressants with the central hypotensive effect of clonidine. Eur J Pharmacol 1973 ; 24 : 402-404
 30. Leishman AWD, Matthews HL, Smith AJ. Antagonism of guanethidine by imipramine. Lancet 1963 Jan 12; 1 (7272) : 112
 31. Kaplan HI, Sadock BJ, Comprehensive Textbook of Psychiatry. Vol. 4 Baltimore : William and Wilkins, 1985