

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่สอง

สุนันทา ฉันทจุฑิกหงส์¹, เสรี อีรพงษ์², ปราโมทย์ อีรพงษ์³

¹ภาควิชาจิตเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²โรงพยาบาลสมเด็จพระสังฆราชองค์ที่ 17 อำเภอสองพี่น้อง สุพรรณบุรี

³ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

ในระยะ 10 ปีที่ผ่านมา มียาต้านอาการเศร้า (antidepressant) ใหม่ ๆ ออกสู่ตลาดหลายตัว ทำให้แพทย์มีโอกาเลือกให้ยามากขึ้น นอกเหนือจากยาต้านอาการเศร้าที่มีให้เลือกใช้มาก่อนแล้วซึ่งได้แก่ ยาด้านอาการเศร้าชนิด tricyclic (tricyclic antidepressant) และยาด้านอาการเศร้าชนิดที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) ยาด้านอาการเศร้าชนิดใหม่มีสูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงบางอย่างแตกต่างจากยาด้านอาการเศร้าเดิม ดังนั้นจึงมีผู้เรียกชื่อเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 (second generation antidepressant)

กฎเกณฑ์ที่ใช้กำหนดว่ายาด้านอาการเศร้าเป็นรุ่นที่ 2 หรือไม่ มี 2 แบบ คือ ผู้เชี่ยวชาญบางท่านถือว่ายาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 เป็นยาด้านอาการเศร้าที่มีสูตรโครงสร้างไม่ใช่ tricyclic ขณะที่ผู้เชี่ยวชาญอีกพวกหนึ่งถือว่านอกจากยาด้านอาการเศร้าที่มีสูตรโครงสร้างไม่เป็น tricyclic แล้ว ยาด้านอาการเศร้าใหม่ที่ได้จากการดัดแปลงสูตรโครงสร้างของยาด้านอาการเศร้าชนิด tricyclic แล้วทำให้ได้ยาที่มีคุณสมบัติบางอย่างดีขึ้นหรือแตกต่างออกไป เช่น ผลข้างเคียงลดลง ก็ถือว่าเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 แม้จะยังคงมีสูตรโครงสร้างเป็น tricyclic อยู่ในโมเลกุลก็ตาม เช่น doxepin และ amoxapine เป็นต้น

สมมุติฐานและทฤษฎีการเกิดอาการเศร้า

สมมุติฐานและทฤษฎีการเกิดอาการเศร้าที่เชื่อกันในปัจจุบันมีหลายสมมุติฐานและหลาย

ทฤษฎี ที่สำคัญได้แก่ สมมุติฐาน catecholaminergic และ serotonergic ซึ่งกล่าวว่าอาการต่างๆ ของ major depressive disorder เกิดจากหน้าที่หรือการทำงานของ norepinephrine, dopamine หรือ serotonin ลดลงหรือบกพร่อง (1-3) หรือระดับของสารเหล่านี้ในสมองอาจสูงผิดปกติ แต่ความไว (sensitivity) ของ receptors ที่ postsynaptic ลดลงอย่างมาก เนื่องจากเกิด desensitization (4) ดังนั้นการทำงานของ neurotransmitters เหล่านี้ในสมองลดลง จึงอาจเกิดจาก transmitter ที่ synaptic ในสมองลดลง ซึ่งทำให้เกิดอาการเศร้าชนิดที่เรียกว่า "low output depression" หรือเกิดจากความไวของ receptor คือ transmitter ลดลง ซึ่งทำให้เกิดอาการเศร้าชนิดที่เรียกว่า "high output/low sensitivity depression"

ยาด้านอาการเศร้ารุ่นแรก (imipramine และ amitriptyline) ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของ norepinephrine และ serotonin ที่ปลายประสาท (presynaptic) ทำให้ความเข้มข้นหรือระดับของ transmitter เพิ่มขึ้น (4, 5)

ยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่สอง มีความจำเพาะต่อหน้าที่ของระบบ neurotransmitter มากกว่ารุ่นที่ 1 และมีผลข้างเคียงหรือความเป็นพิษน้อยกว่า ซึ่งอาจทำให้มีประโยชน์สำหรับรักษาอาการเศร้าชนิดที่มีความผิดปกติของ neurotransmitter เฉพาะอย่างไป (ตารางที่ 1 และ 2)

อาการเศร้าทางคลินิก

อาการเศร้า เป็นภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการเศร้าและมีการสูญเสียความสนใจหรือความพอใจในกิจกรรมต่างๆ อย่างที่เคยทำเป็นประจำ หรือเคยทำในเวลาว่าง หรือเคยสนใจ เช่น การงาน งานอดิเรก กิจกรรมกีฬา และสิ่งบันเทิงต่างๆ รวมทั้งสังสรรค์ห่มปะเพื่อนฝูง และความสัมพันธ์ทางเพศ ซึ่งผู้ป่วยเคยสนใจและ/หรือพอใจ ตามหลักเกณฑ์ Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition (DSM III) ของสมาคม

จิตแพทย์แห่งสหรัฐอเมริกา (7) ซึ่งได้ให้หลักเกณฑ์การวินิจฉัยอาการเศร้าชนิด major depressive episode ไว้ว่า

1. มีอารมณ์เศร้า (dysphoric mood) หรือมีการสูญเสียความสนใจหรือความพอใจในกิจกรรมที่เคยทำ
2. มีอาการต่างๆ ค่อยไปอย่างน้อยที่สุด 4 ข้อ ติดต่อกัน เป็นเวลาไม่น้อยกว่า 2 สัปดาห์
 - 2.1 เบื่ออาหาร-น้ำหนักลด หรือบางรายรับประทานอาหารมากกว่าปกติ - น้ำหนักเพิ่ม
 - 2.2 นอนไม่หลับ หรือบางรายหลับมากเกินไป
 - 2.3 กระสับกระส่ายอยู่ไม่สุข หรือเชื่องช้าลง
 - 2.4 ขาดความสนใจ หรือเบื่อหน่ายกิจกรรมที่เคยทำตามปกติ หรือมีความต้องการทางเพศลดลง
 - 2.5 อ่อนเพลีย ไม่มีแรง
 - 2.6 รู้สึกว่าตนเองเป็นคนไร้ค่า มีความรู้สึกผิด และตำหนิตนเอง
 - 2.7 ขาดสมาธิ ความคิดช้า
 - 2.8 คิดแต่เรื่องความตาย หรือคิดฆ่าตัวตาย
3. ต้องไม่มีความหลงผิดหรือประสาทหลอน ซึ่งไม่สอดคล้องกับอารมณ์และพฤติกรรมผิดปกติในขณะก่อนและหลังมีอาการเศร้า (ตามหลักเกณฑ์ข้อ 1. และ 2. ข้างต้น)
4. ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติทางอารมณ์ร่วมกับ schizophrenia, schizophreniform disorder หรือ paranoid disorder
5. ไม่เกิดจาก organic mental disorder

อนึ่ง ผู้ป่วยอาจเกิด depressive episode เพียงครั้งเดียวในชีวิต หรือเกิดหลายครั้งก็ได้ ผู้ป่วยบางรายมีอาการเศร้าเพียงอย่างเดียว (unipolar type) ขณะที่ผู้ป่วยบางรายอาจมีอาการอารมณ์ดี รู้สึกสบายผิดปกติ หรือมีความกระตือรือร้นที่จะเกี่ยวข้องกับ

ตารางที่ 1.ฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ transmitter ของยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 บางตัวเปรียบเทียบกับ imipramine ซึ่งเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 *

	Norepinephrine	Serotonin	Dopamine
Imipramine	+++	+++	+
Doxepin	++	++	N/A
Maprotiline	+++	0	+
Amoxapine	+++	+ / 0	N/A
Trazodone	0	++	0
Nomifensine	+++	0	+++

N/A = not available * จาก (6)

ตารางที่ 2.ฤทธิ์การยับยั้ง receptor ของยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 บางตัวเปรียบเทียบกับ imipramine ซึ่งเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 *

	NE α_1 α_2	mACh	HIST H_1 H_2	DA D_2
Imipramine	+ 0	+++	+ +	+
Doxepin	+ +	+++	+++ +	+
Maprotiline	+ 0	++	++ +	N/A
Amoxapine	+ 0	++	+ +	++
Trazodone	+ +	0	0 0	+
Nomifensine	0 0	0	N/A 0	N/A

NE = noradrenergic receptor

mACh = muscarinic acetylcholine receptor

DA = dopamine receptor

α_1 , α_2 = alpha-1, alpha-2 adrenergic receptors

H_1 , H_2 = histamine-1, histamine-2 receptors

D_2 = dopamine-2 receptor HIST = histamine receptor

N/A = not available * จาก (6)

บุคคลอื่น หรือกับสิ่งแวดล้อมอย่างไม่เลือกและไม่สิ้นสุด ซึ่งเรียกว่า manic episode เกิดขึ้นสลับกันกับ depressive episode ก็ได้ (bipolar type)

ข้อได้เปรียบของยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นแรกชนิด tricyclic มีผลข้างเคียงหลายอย่างที่อาจทำให้การใช้ยามีข้อจำกัด ได้แก่ ผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต ผลต่อระบบประสาท และฤทธิ์ anticholinergic ของยา เช่น ความดันโลหิตต่ำเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension) หัวใจเต้นผิดจังหวะหรือไม่สม่ำเสมอ เกิด heart block มีอาการง่วงซึม ความคิดอ่าน ความรู้ตัว ความเข้าใจบกพร่อง (cognitive impairment) ปากแห้ง และถ้าได้รับยาขนาดสูงมากอาจเป็นพิษถึงเสียชีวิต เป็นต้น

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 มีผลข้างเคียงบางอย่าง เช่น ฤทธิ์ anticholinergic และพิษต่อหัวใจน้อยกว่า และผู้ป่วยทนต่อยาได้มากกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านอาการเศร้ารุ่นแรกซึ่งใช้กันมานาน เช่น imipramine, amitriptyline (8-10) ตัวอย่างเช่น trazodone และ nomifensine มีฤทธิ์ anticholinergic ต่ำกว่ายารุ่นแรก (11-13) อย่างไรก็ตาม trazodone มีฤทธิ์สงบประสาท และอาจเพิ่มอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะในผู้ป่วยที่มีโรคหัวใจอยู่ก่อนแล้ว ขณะที่ nomifensine มีฤทธิ์ง่วงซึมน้อยกว่า แต่อาจเกิด acute hemolytic anemia และ hemolysis (14) ซึ่งทำให้ยาตัวนี้ถูกถอนออกจากตลาดเมื่อต้นปี พ.ศ.2529 หลังจากออกสู่ตลาดไม่นาน amoxapine มีผลข้างเคียงต่อระบบไหลเวียนโลหิตน้อยกว่ายารุ่นที่ 1 แต่ amoxapine และ maprotiline อาจทำให้ผู้ป่วยมีอาการชักเมื่อให้ในขนาดสูง (15-19) สำหรับข้อได้เปรียบ - เสียเปรียบ ของยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 อื่นๆ บางตัวแสดงในตารางที่ 3

การประเมินประสิทธิภาพของยาแต่ละชนิด

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่สำคัญ ได้แก่ amoxapine, bupropion, doxepin, fluoxetine, fluvoxamine, maprotiline, mianserin, nomifensine, trazodone,

ตารางที่ 3. เปรียบเทียบข้อได้เปรียบ - เสียเปรียบของยาคำนอาการเศร้ารุ่นที่ 2 กับรุ่นที่ 1 *

Potential Advantages	Potential Disadvantages
Doxepin :	
A. No clear advantages over earlier TCAs	A. As cardiotoxic as earlier TCAs B. Similar morbidity, mortality potential
Maprotiline :	
A. Selective noradrenergic agent	A. Seizures at therapeutic doses and at overdosage
B. Reported early onset of action	B. Similar cardiotoxicity to TCAs C. Unusually long half-life may prolong any toxicity
Amoxapine :	
A. Selective noradrenergic agent; some serotonimimetic effects	A. Potential for extrapyramidal side effects
B. Metabolite has neuroleptic activity	B. Risk of tardive dyskinesia with prolonged use
C. Low cardiotoxicity in overdosage	C. Neurotoxic in overdosage
D. Reported early onset of action	D. Hyperprolactinemia and galactorrhea reported
Trazodone :	
A. Selective serotonergic agent	A. Risk of priapism
B. Possible benefits in patients with anxiety	B. Arrhythmogenic effects reported
C. In overdosage, low risk of mortality and morbidity	
D. Low incidence of anticholinergic effects	
Nomifensine :	
A. Potent dopaminergic and noradrenergic agent	A. Not recommended for agitated or psychotic patients
B. Possible benefits in patients with retarded features	B. Reports of fever, rarely $\geq 40^{\circ}\text{C}$, either alone or as part of a broader immunologically mediated syndrome (liver enzyme elevations, hemolytic anemia)
C. In overdosage, low risk of mortality and morbidity	
D. Few effects upon psychomotor performance	
E. Low incidence of anticholinergic effects	

* จาก (6)

viloxazine, zimelidine เป็นต้น ยาแต่ละตัวมีรายละเอียดที่น่าสนใจดังนี้

AMOXAPINE

Amoxapine มีสูตรโครงสร้างคล้ายยารักษาโรคจิต (antipsychotic) ที่ชื่อ loxapine ยามีฤทธิ์ยับยั้งที่ dopamine receptor และมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine โดยมีผลเพียงเล็กน้อยต่อการเก็บกลับของ serotonin amoxapine ลดอาการเศร้าได้พอๆ กับ imipramine หรือ amitriptyline แต่สามารถลดอาการวิตกกังวลและ agitation ได้มากกว่า imipramine ยามีฤทธิ์ anticholinergic และสงบประสาทน้อยกว่า imipramine และ amitriptyline แต่ยังคงระวังในการใช้กับผู้ป่วยที่มีสภาวะลำบาก หรือมี closed-angle glaucoma ผลข้างเคียงอื่นๆที่มีรายงานได้แก่ ท้องผูก ความต้องการทางเพศลดลง ระดับ prolactin สูงขึ้น น้ำนมไหล (galactorrhea) ผิวหนังออกผื่น agranulocytosis (20) หัวใจเต้นเร็วและผิดปกติซึ่งพบไม่บ่อย แต่ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการ myocardial infarction ใหม่ๆ dyskinesia อาการทาง extrapyramidal ชัก ซึ่งมักเกิดจากได้รับยาขนาดสูงหรือเกินขนาด และมี 1 รายที่เกิด neuroleptic malignant syndrome (21)

Amoxapine เสริมฤทธิ์ในการกดระบบประสาทส่วนกลางของอัลกอฮอล์ ยานอนหลับ ยารักษาอาการวิตกกังวล ยารักษาโรคจิต antihistamine และ anticholinergic ที่เข้าสู่สมอง barbiturate อาจทำให้ผลของ amoxapine ลดลง เนื่องจากกระตุ้นให้ตับสร้างเอนไซม์ทำลายยามากขึ้น ยา MAOI หากใช้ร่วมกับ amoxapine หรือใช้มาก่อน amoxapine 1-2 สัปดาห์ อาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูงรุนแรง ไข้สูง ชักและเสียชีวิตได้

Amoxapine ถูกดูดซึมได้รวดเร็วจากทางเดินอาหาร และมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 80 นาที ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาได้ 90% มีค่าครึ่งชีวิต 8 ชั่วโมง แต่ metabolites ของยา คือ 7-hydroxyamoxapine และ 8-hydroxyamoxapine มีค่าครึ่งชีวิต 6.5 และ 30 ชั่วโมง ตามลำดับ และยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine และ serotonin ยาถูกขับทางปัสสาวะโดยจับกับ glucuronic acid amoxapine และ

8-hydroxyamoxapine ถูกขับออกทางน้ำนมด้วยจึงไม่ควรใช้กับสตรีระยะให้นมบุตร

Amoxapine ใช้รักษา major depression ได้ผลดีกว่า dysthymiac และ atypical depression ขนาดที่ใช้คือผู้ใหญ่รับประทานวันละ 75-200 มก. (แบ่งให้หรือให้ครั้งเดียวก่อนนอนก็ได้ถ้าหากผู้ป่วยมีปัญหาเรื่องนอนไม่หลับตอนกลางคืนหรือผู้ป่วยรับประทานยาตอนกลางวันแล้ววุ่นมาก) โดยเริ่มจากขนาดต่ำก่อน ถ้ายังไม่ได้ผลหลังจากใช้ยาไป 3 สัปดาห์ อาจเพิ่มขนาดขึ้นอีกวันละ 50 มก. ทุกสัปดาห์ จนเห็นผลหรือทนได้ แต่ขนาดสูงสุดไม่ควรเกินวันละ 400 มก. สำหรับผู้ป่วยนอก และ 600 มก. สำหรับผู้ป่วยใน

BUPROPION

Bupropion ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ dopamine ของ synaptosome และมีฤทธิ์คือ dopamine receptor ด้วย โดยไม่เพิ่มการปลดปล่อยของ catecholamines ไม่มีผลต่อ growth hormone prolactin และการตอบสนองต่อ thyroid releasing hormone (TRH) (22) และไม่มีฤทธิ์ต่อระบบ serotonergic, histaminic และ cholinergic อย่างมีนัยสำคัญ ยาอาจทำให้เกิดอาการชักได้ จึงถูกห้ามจำหน่ายในสหรัฐอเมริกา เมื่อเดือนมีนาคม พ.ศ. 2529 เพื่อค้นคว้าวิจัยต่อไปถึงผลข้างเคียงนี้ และข้อมูลจากการวิจัยจนถึงปัจจุบันพบว่ายามีศักยภาพในการทำให้เกิดอาการชักพอๆ กับยาพวก tricyclic

Bupropion ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้เร็ว และมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 2 ชั่วโมง (23) ยามีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 11-14 ชั่วโมง และจับกับโปรตีนประมาณ 85%

ขนาดที่ใช้คือ วันละ 300-750 มก. แบ่งให้ 3 ครั้ง ยาเข้าสู่สมองได้ดีมีระดับในสมองสูงกว่าในพลาสมาถึง 10 เท่า ระดับยาที่มีผลลดอาการเศร้ามีลักษณะเป็นกราฟเส้นโค้งแบบ curvilinear relationship โดยมีช่วงที่ได้ผลในการรักษา (therapeutic window) แคบ คือประมาณ 75-100 นก./มล. (24)

Bupropion มีฤทธิ์ anticholinergic น้อยกว่า amitriptyline และไม่เกิดอาการสงบประสาท นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์กระตุ้นอื่นๆ ทำให้เกิดอาการตื่นเต้น กระวนกระ

วาย ใจสั้น มือเท้าสั้น น้ำหนักลด และจิตใจอาจสับสน ดังนั้นผู้ป่วยซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลและนอนไม่หลับ อาจต้องได้รับยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย อาการข้างเคียงอื่นๆ ของยา ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ออกผื่น ผื่นมาก ความรู้สึกเกี่ยวกับเวลาและการรับรู้ความรู้สึกเปลี่ยนไป เป็นต้น bupropion มีผลต่อความรู้สึกทางเพศน้อยกว่ายาด้านอาการ - เศร้าชนิด tricyclic ดังนั้นผู้ป่วยที่มีอาการอวัยวะเพศไม่แข็งตัวหรือไม่มีความต้องการทางเพศ เมื่อเปลี่ยนมาใช้ bupropion แทนยา tricyclic ปรากฏว่าความรู้สึกทางเพศ กลับสู่ปกติ (25) ทั้งนี้อาจเนื่องจาก bupropion มีฤทธิ์ anticholinergic และ adrenergic น้อยกว่ายาพวก tricyclic นอกจากนี้ bupropion ยังมีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตน้อยกว่ายา tricyclic เช่น ยาทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำน้อยกว่าพวก tricyclic (26) และ ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของคลื่นหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจ Preskorn และ Othmer (27) รายงานว่า ผู้ป่วย 5 ราย รับประทานขนาด 3,000 มก. (ประมาณ 6 เท่าของขนาดปกติ) รอดตายโดยไม่มีอาการแทรกซ้อนทางระบบไหลเวียนโลหิต ชัก หรือหมดสติ ยาไม่เพิ่มการสูญเสียหน้าที่ทาง psychomotor โดย benzodiazepines และอัลกอฮอล์ และเคยนำมาทดลองใช้ร่วมกับยาลดความดันโลหิต ยาแก้ปวด และยารักษาอาการเดินผิดจังหวะของหัวใจ (antiarrhythmic drugs) โดยไม่มีรายงานว่าเกิดปฏิกิริยาต่อกัน แต่ยาอาจทำให้เกิดอาการทางจิต (28,29) จึงไม่เหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วย schizophrenia และอาจทำให้เกิดอัตราเสี่ยงของการเกิดอาการชักจากยา lithium เพิ่มขึ้น (30)

DOXEPIN HYDROCHLORIDE

Doxepin เป็นยาด้านอาการเศร้าตัวหนึ่งที่ใช้รักษา major depressive episode, mixed bipolar disorder และ depressed bipolar disorder ได้ผลพอๆกับ imipramine ยายังอาจใช้ได้ผลใน atypical depression และ dysthymic depression

Doxepin มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine น้อยกว่า imipramine amitriptyline และ desipramine มาก และมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับ serotonin พอๆกับ desipramine ซึ่งน้อยกว่า imipramine และ amitriptyline ยา

ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ดีมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายใน 4 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 17 ชั่วโมง ขณะที่ demethylated metabolite ซึ่งยังคงมีฤทธิ์อยู่มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 51 ชั่วโมง

Doxepin มีฤทธิ์สงบประสาทและทำให้ง่วงมาก และยังมีฤทธิ์ anticholinergic อย่างแรง ผลข้างเคียงอื่นๆ เหมือนกับยาพวก tricyclic

ขนาดรับประทานสำหรับผู้ใหญ่ในระยะเริ่มแรก คือ วันละ 75 มก. (แบ่งให้หรือให้ครั้งเดียวก่อนนอน) และอาจค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้น ขนาดที่เหมาะสมอยู่ระหว่างวันละ 75 - 150 มก. ถ้ายังไม่เห็นผลใน 3 สัปดาห์อาจเพิ่มขนาดขึ้นวันละอีก 50 มก. ทุกสัปดาห์ จนถึงขนาดสูงสุดไม่เกินวันละ 300 มก. ผู้ป่วยสูงอายุอาจใช้ยาเพียงวันละ 25-100 มก. (แบ่งให้) ขนาดที่อาจทำให้เสียชีวิตคือครั้งละมากกว่า 1.5 กรัม อย่างไรก็ตามมีรายงานว่าบางคนรอดตายหลังจากรับประทานยามากถึง 5 กรัม ครั้งเดียว

FLUOXETINE

Fluoxetine เป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่มีฤทธิ์จำเพาะอย่างสูงต่อการเก็บกลับของ serotonin โดยไม่มีฤทธิ์ต่อ serotonergic receptor และระบบ neurotransmitter อื่นๆ เช่น norepinephrine และ dopamine ยาไม่มีผลต่อ muscarinic acetylcholine receptor และ histaminic receptor ทำให้ยามีผลข้างเคียงและพิษไม่รุนแรง (31) ผลข้างเคียงที่พบได้และมักเกิดขณะเริ่มใช้ยา คือ คลื่นไส้ นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ กระวนกระวาย สั่น วิดกกังวล ง่วงนอน ปากแห้ง เหงื่อออกมาก ท้องเดิน เป็นต้น แต่ผลข้างเคียงเหล่านี้ไม่รุนแรงถึงกับต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนยา แต่ผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นและทำให้ต้องหยุดยาหรือเปลี่ยนยา คือ อาการทางจิต ซึ่งอาจเป็นแบบ stimulant psychosis หรือ mania ยามีผลต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต น้อยกว่าพวก tricyclic เช่น ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงโดยไม่ทำให้ conduction ที่ ventricle ช้าลงอย่างมีนัยสำคัญ ทำให้หัวใจเต้นเร็ว ใจสั่น หายใจลำบาก เป็นต้น ผู้ป่วย 8 ราย รับประทานยาในขนาดถึง 3,000 มก. ซึ่งสูงกว่าขนาดปกติถึง 37 เท่า ปรากฏว่าผู้ป่วย

ไม่ตาย และมีอาการเพียงเล็กน้อย ขณะที่ผู้ป่วย 1 รายรับประทานยาขนาดสูง เช่นเดียวกัน แต่รับประทานร่วมกับ amitriptyline ได้เสียชีวิตลง อาการข้างเคียงอย่างอื่นที่อาจทำให้ต้องหยุดยาเมื่อมีอาการมากคือผิวหนังออกผื่น และนัยน์ตาพร่า

Fluoxetine ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหารได้ช้า ระดับสูงสุดของยาในกระแสโลหิตเกิดภายหลังรับประทานนานถึง 6-8 ชั่วโมง และมีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1-3 วัน ขณะที่ N-demethylfluoxetine metabolite อยู่ในร่างกายได้นานถึง 7-15 วัน หรือนานกว่า เมื่อใช้ ^{14}C ช่วยในการตรวจสอบพบว่า ในขนาดสูงยาอยู่ในร่างกายนานกว่า 20 วัน และถูกขับออกทางปัสสาวะเพียง 60% ใน 35 วัน ยาสะสมอยู่ตามเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ปอด และถูกปล่อยออกมาช้าๆ fluoxetine จึงเป็นยาที่ออกฤทธิ์ช้า กว่าจะเริ่มเห็นผลต้องรับประทานถึง 4 สัปดาห์ ขณะที่ imipramine เริ่มเห็นผลภายใน 2-3 สัปดาห์ ขนาดรับประทานวันละ 20-80 มก. ให้ครั้งเดียวตอนเช้า และไม่มีฤทธิ์ทำให้่วงซึม แต่กลับมีฤทธิ์กระตุ้นด้วย ทำให้ยาที่มีข้อจำกัดในการใช้กับผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับหรือวิตกกังวล นอกจากจะใช้ร่วมกับยาสงบประสาทหรือนอนหลับ โดยยาไม่เสริมฤทธิ์กดระบบประสาทของยาดังกล่าว fluoxetine อาจเหมาะสมที่จะใช้กับผู้ป่วยเฉยเมย เชื่องช้า (apathy, retardation) หรือน้ำหนักเพิ่มจากยาต้านอาการเศร้าชนิดอื่น นอกจากนี้ยังเหมาะสมสำหรับผู้ป่วยที่ไวต่อฤทธิ์ anticholinergic หรือผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตที่เกิดจากยาต้านอาการเศร้าบางตัว

FLUVOXAMINE

Fluvoxamine เป็นยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ตัวใหม่ที่ไม่มียฤทธิ์สงบประสาท และมีฤทธิ์ anticholinergic น้อยกว่า imipramine และ chlorimipramine (32,33) ยายังมีพิษต่อหัวใจต่ำ และผู้ป่วยทนต่อยาได้ดี

Fluvoxamine ออกฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin อย่างจำเพาะเจาะจง โดยมีผลต่อ aminergic receptor เพียงเล็กน้อยเท่านั้น (34) ยาถูกดูดซึมได้ดีจากทางเดินอาหาร ให้ระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายหลังรับประทาน 1-8 ชั่วโมง (35) มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมา 15 ชั่วโมง จากการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่างการให้ยาวันละ 1 ครั้ง

หรือ 2 ครั้ง (36) ดังนั้นขนาดที่ใช้รักษา คือ วันละ 150-300 มก. ปกติมักได้รับประทาน วันละ 1 ครั้ง ตอนเช้า

ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ คลื่นไส้ อาเจียน บางรายมีปากแห้ง สิ้น นอนไม่หลับ อาจทำให้ต้องใช้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมกับ fluvoxamine มีผลต่อหัวใจน้อยมาก (37,38) ทำให้เกิดความเป็นพิษไม่รุนแรงในกรณีที่ได้รับประทานยาเกินขนาด เช่นผู้ป่วย 1 ราย รับประทาน fluvoxamine 2.5 กรัม ร่วมกับ brompheniramine 100 เม็ด และ flurazepam 6 เม็ด รอดตายโดยมีอาการก้าวร้าวและ hypomanic อ่อนๆ เท่านั้น ซึ่งทุเลาลง ภายใน 8 ชั่วโมง (39) ดังนั้น fluvoxamine จึงไม่เสริมฤทธิ์กดระบบประสาทของยาสงบประสาทหรือยานอนหลับ เช่นเดียวกับ fluoxetine และเหมาะที่จะใช้กับผู้ป่วยเฉื่อยชา เชื่องซึม ซึ่งต่างจาก trazodone ที่มีฤทธิ์สงบประสาทและเหมาะกับผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวล กระวนกระวาย หรือนอนไม่หลับ

MAPROTILINE HYDROCHLORIDE

Maprotiline เป็นยาด้านอาการเศร้าชนิด tetracyclic ตัวแรกที่ถูกส่งตลาด ยาชับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine โดยไม่มีผลต่อระบบ serotonergic (40) แต่ยาไม่มีฤทธิ์ antihistaminic และ anticholinergic อย่างแรง ซึ่งทำให้หวังได้ แต่ยังน้อยกว่า amitriptyline และ doxepin

Maprotiline มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและข้อบ่งใช้ทางคลินิกเช่นเดียวกับพวก tricyclic โดยเฉพาะอย่างยิ่งคล้ายกับ desipramine nortriptyline และ imipramine ยาให้ผลการรักษาใน 2-3 สัปดาห์ บางรายได้ผลใน 1 สัปดาห์ ยาถูกดูดซึมเข้าอย่างสมบูรณ์ จากทางเดินอาหาร และมีระดับสูงสุดในกระแสโลหิตภายหลังรับประทาน 9-16 ชั่วโมง ยาจับกับโปรตีนในพลาสมา 90% มีค่าครึ่งชีวิต 43-51 ชั่วโมง และถูกกำจัดออกทางปัสสาวะประมาณ 70% ทางน้ำดีประมาณ 30%

Maprotiline ให้ผลการรักษาพอๆ กับ imipramine amitriptyline และ doxepin (41) มีผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ ง่วงนอนและอาการทาง anticholinergic

ยาที่มีผลต่อหัวใจรุนแรงน้อยกว่า imipramine และ amitriptyline แต่พบได้บ่อยพอ กัน จึงต้องระวังในการใช้ยากับผู้ป่วยที่มี myocardial infarction และโรคหัวใจอื่นๆ maprotiline อาจทำให้เกิดอาการชักได้ เนื่องจากยาลด threshold ของการชัก ซึ่งพบน้อยกว่ายาตัวอื่นๆ (42) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในขนาดสูง จึงไม่ควรใช้กับผู้ป่วยโรคลมชัก หรือมีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบ ได้แก่ ออกผื่นที่ผิวหนัง ปกติเกิดขึ้นภายใน 2 สัปดาห์หลังจากใช้ยา แต่จะทุเลาลงและหายไปเมื่อหยุดยา อาการออกผื่นพบไม่บ่อยกว่ายา tricyclic เช่น amitriptyline และ imipramine ในขนาดเป็นพิษ ยามีผลเช่นเดียวกับ tricyclic แต่อาการหมดสติจะนานกว่า (เกิน 72 ชั่วโมง) และพบอาการชักได้มากกว่า ซึ่งอาจทำให้เสียชีวิตได้ maprotiline ถูกขับออกทางน้ำนมได้ และมีความเข้มข้นพอๆ กับในกระแสโลหิต ดังนั้นจึงไม่ควรใช้ในสตรีระยะให้นมบุตร maprotiline เพิ่มการกดระบบประสาทส่วนกลางกับยารรเทาอาการวิตกกังวล ยานอนหลับ อัลลอกซอล anti-histamine antipsychotic และ anticholinergic ที่เข้าสู่ระบบประสาทส่วนกลาง และหากใช้ร่วมกับ MAOI หรือการใช้ MAOI ไม่เกิน 2 สัปดาห์ อาจทำให้เกิดความดันโลหิตสูงอย่างรุนแรง ไข้สูง ชัก และเสียชีวิต maprotiline ยังเสริมฤทธิ์กับ quinidine แต่ต้านฤทธิ์กับยาลดความดันโลหิตบางอย่าง เช่น guanethidine bethanidine และ clonidine (ยกเว้น β -blocker) (43-45)

ขนาดทั่วไปของ maprotiline ที่ใช้ในผู้ใหญ่ คือ ผู้ป่วยนอกเริ่มด้วย ขนาดวันละ 75 มก. (รับประทานครั้งเดียวหรือแบ่งให้) เป็นเวลา 2-3 สัปดาห์ หากยังไม่เห็นผลใน 3 สัปดาห์ เพิ่มขนาดเป็น 100 มก. ถ้าจำเป็นเพิ่มอีก 25 มก./วัน ในทุกสัปดาห์จนกว่าจะเห็นผลทางคลินิกหรือผู้ป่วยทนได้ แต่ไม่เกินขนาดสูงสุด คือ วันละ 225 มก. ผู้ป่วยสูงอายุเริ่มด้วยขนาดวันละ 25-50 มก. แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้น ขนาดที่ให้ผล เป็นที่น่าพอใจมักอยู่ระหว่างวันละ 50-75 มก.

สำหรับผู้ป่วยใน เริ่มด้วยขนาดวันละ 100-150 มก. (แบ่งให้) แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนได้ผล เป็นที่น่าพอใจหรือผู้ป่วยทนได้ ผู้ป่วยส่วนมากตอบสนองได้ดีในขนาดวันละ 150 มก. อย่างไรก็ตามไม่ควรให้เกินวันละ 225 มก.

MIANSERIN

Mianserin เป็นยาพวก tetracyclic อีกตัวหนึ่ง มีสูตรโครงสร้างสัมพันธ์กับ maprotiline และ cyproheptadine ยามีฤทธิ์ยับยั้งที่ receptor หลายอย่าง ได้แก่ serotonin receptor, histamine receptor และ α_2 noradrenergic receptor ที่ presynaptic แต่ไม่มีผลต่อ muscarinic acetylcholine receptor และไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ transmitter ยาถูกสังเคราะห์ขึ้นในปี พ.ศ. 2509 เพื่อทดสอบว่ามีฤทธิ์บรรเทาอาการแพ้หรือไม่ จนกระทั่งพบว่ายาทำให้คลื่นสมองเปลี่ยนแปลง จึงถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ลดอาการเศร้า (46) และพบว่ามีฤทธิ์สงบประสาทอย่างแรงคล้าย amitriptyline ด้วยนอกเหนือจากฤทธิ์ด้านอาการเศร้า mianserin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 10-27 ชั่วโมง จึงเป็นยาที่อยู่ในร่างกายได้นาน รับประทานเพียงวันละครั้ง

Mianserin ให้ผลด้านอาการเศร้าพอๆ กับ amitriptyline, imipramine, maprotiline และ clomipramine (47) โดยไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต เช่น ไม่มีผลต่อการบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ความดันโลหิต (48) mianserin อาจกระตุ้นให้เกิดอาการชักได้เช่นเดียวกับยาพวก tricyclic โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อเริ่มใช้ยา ดังนั้นไม่ควรใช้หรือใช้ด้วยความระมัดระวังโดยค่อยๆ เพิ่มขนาดยาจากขนาดต่ำในผู้ป่วยที่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก ยาอาจเป็นสาเหตุเกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดโรคเลือดบางอย่าง เช่น aplastic anemia, agranulocytosis หรือสาเหตุของโรคทาง allergic immune

Mianserin มีข้อดีที่มีผลต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิตน้อย จึงไม่มีปฏิกิริยาต่อกันกับยาลดความดันโลหิต เช่น clonidine และ methyldopa เป็นต้น (49) ยายังมีความปลอดภัยสูง แม้ได้รับยาเกินขนาดถึง 1,000 มก. และระดับยาในเลือดสูงถึง 70-665 นก./มล. ก็ไม่มีรายงานว่าเกิดอาการชัก หัวใจเต้นไม่เป็นจังหวะ หอบหืด หรือเสียชีวิต ยกเว้นรายที่รับประทานร่วมกับยาอื่น

ขนาดที่ใช้รักษาอาการเศร้าในผู้ใหญ่ คือ วันละ 30-60 มก. ซึ่งจะให้ระดับยาในพลาสมาประมาณ 50 นก./มล.

NOMIFENSINE

Nomifensine เป็นยาต้านอาการเศร้าตัวใหม่ที่ใช้ในยุโรปตั้งแต่ปี พ.ศ. 2520 แต่เพิ่งอนุญาตให้ใช้ในอเมริกาเมื่อกลางปี พ.ศ. 2528 แต่ถูกถอนออกจากตลาดเมื่อเดือนมกราคม พ.ศ. 2529 เนื่องจากพบว่าสามารถทำให้เกิด acute hemolytic anemia และ immune hemolysis ได้เร็ว เนื่องจากเกิดการเปลี่ยนแปลงทางระบบภูมิคุ้มกัน อย่างไรก็ตามยาชนิดนี้มีสมบัติแตกต่างจากพวก tricyclic อย่างเห็นได้ชัด คือ มีฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทแทนที่จะมีผลสงบประสาทเหมือนพวก tricyclic นอกจากนี้ยังไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต ไม่ทำให้ชัก และไม่มีฤทธิ์ anticholinergic ดังนั้นจึงค่อนข้างปลอดภัยเมื่อได้รับยาเกินขนาด

Nomifensine ยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine และ norepinephrine โดยมีฤทธิ์ anticholinergic และผลต่อการเก็บกลับของ serotonin ค่อนข้างน้อย การใช้ยาเป็นเวลานานจะทำให้ความไวของ postsynaptic dopamine receptor และ beta-noradrenergic receptor ลดลง nomifensine ไม่มีฤทธิ์ปลดปล่อย dopamine และ catecholamine จากปลายประสาทเหมือน amphetamine เมื่อเปรียบเทียบกับยาต้านอาการเศร้าชนิดอื่น nomifensine แรงกว่า maprotiline 60 เท่า และแรงกว่า imipramine และ desipramine 100 เท่าในการยับยั้งการเก็บกลับของ dopamine และแรงกว่า desipramine, imipramine 4 และ 20 เท่าตามลำดับในการยับยั้งการเก็บกลับของ norepinephrine แต่มีผลพอกๆ กับ desipramine หรืออ่อนกว่า imipramine 300 เท่าในการเก็บกลับของ serotonin และเมื่อเปรียบเทียบกับยาตัวอื่นในการยับยั้ง alpha-adrenergic receptor nomifensine มีฤทธิ์อ่อนกว่า trazodone และ imipramine ต่อ alpha-1 receptor 6 เท่า แต่แรงกว่า imipramine ต่อ alpha-2 receptor 2 เท่า (6) อย่างไรก็ตาม nomifensine และ metabolites ของมันกระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันและมีผลต่อเซลล์เม็ดเลือดแดง เกล็ดเลือด ตับ ไต และปอด ทำให้เกิดปฏิกิริยาภูมิคุ้มกันเกิดการแตกของเม็ดเลือดแดงและโลหิตจาง ซึ่งทำให้ยาตัวนี้ถูกถอนออกจากตลาด (50)

ผลข้างเคียงอื่นๆ ที่พบได้แก่ นอนไม่หลับ (จึงไม่ควรรับประทานยาหลัง 16.00 น.)

orofacial dyskinesia มีไข้ อ่อนเพลียคล้ายไข้หวัด (flu-like syndrome) lupus-like syndrome และอาการอื่นๆ ที่เป็นผลจากการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน เช่น เกล็ดเลือดต่ำ หน้าที่ของไตและตับบกพร่อง อุดมในปอดอักเสบ เป็นต้น หากได้รับยาในขนาดสูงเกินไปอาจทำให้เกิดอาการง่วงนอน หัวใจเต้นเร็ว สั่น แต่ไม่พบอาการชัก หรือเสียชีวิต ในผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาด ซึ่งอาจเป็นเพราะว่ายาถูกเปลี่ยนแปลงและกำจัดออกจากร่างกายได้เร็ว

Nomifensine ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร และกระจายทั่วร่างกายได้ดี ระดับสูงสุดในกระแสโลหิตเกิดภายหลังรับประทานยา 1-2 ชั่วโมง มีค่าครึ่งชีวิต 2-4 ชั่วโมง ส่วนใหญ่ (60-65%) ถูกกำจัดออกในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลงทางปัสสาวะ ที่เหลือในรูป metabolite (51) แต่ผลของยาต่อระบบประสาทส่วนกลางยังคงอยู่ถึง 8 ชั่วโมง ยายังถูกขับออกทางน้ำนมด้วย

Nomifensine มีประสิทธิภาพรักษาอาการเศร้าได้พอๆ กับ imipramine ยาไม่มีพิษต่อหัวใจโดยตรงหรือต่อ conduction ไม่ทำให้ความดันโลหิตต่ำ ไม่ทำให้ชัก ยามีฤทธิ์ anticholinergic น้อย ไม่ทำให้ง่วง และไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม มีประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่เฉื่อยชา เชื่องซึม และมีปัญหาเรื่องน้ำหนักตัวเพิ่มจากยาด้านอาการเศร้าตัวอื่น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความคิดหวาดระแวง (paranoid ideation)

ขนาดที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่คือ วันละ 200 มก. แบ่งเป็น 2 ครั้ง โดยครั้งที่ 2 ให้ก่อน 16.00 น. เพื่อป้องกันการเกิดอาการนอนไม่หลับในตอนกลางคืน ผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลหรือนอนไม่หลับ อาจต้องให้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย

TRAZODONE HYDROCHLORIDE

Trazodone เป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่มีฤทธิ์อ่อนในการยับยั้งการเก็บกลับของ serotonin โดยไม่มีผลต่อการเก็บกลับของ noradrenaline (12,52-54) โดยมีฤทธิ์ anticholinergic และ antihistaminic อ่อนกว่ายาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 ซึ่งเป็นสาเหตุทำให้ง่วง สงบประสาท ปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก และปัสสาวะคั่งได้ (55)

นอกจากนี้ m-chlorophenylpiperazine metabolite ของ trazodone มีฤทธิ์กระตุ้น postsynaptic serotonergic receptor อย่างแรง (56) ซึ่งทำให้ trazodone มีฤทธิ์ คล้าย serotonin ขณะที่ trazodone มีฤทธิ์ยับยั้งปานกลางที่ alpha - adrenergic receptor โดยยับยั้งที่ alpha-1 ได้ดีกว่า alpha-2 receptor ประมาณ 5 เท่า ทำให้ trazodone มีฤทธิ์สงบประสาทอยู่ระหว่าง tertiary amine (เช่น imipramine และ amitriptyline ซึ่งมีฤทธิ์สงบประสาทน้อยกว่า) และ secondary amine (เช่น desipramine และ nortriptyline ซึ่งมีฤทธิ์สงบประสาทมากกว่า) การยับยั้งที่ alpha adrenergic receptor เป็นกลไกหนึ่งที่ทำให้เกิดภาวะสงบประสาท และยังต้านฤทธิ์ยาลด ความดันโลหิตบางตัว เช่น clonidine และ alpha methyl dopa (57) การได้รับยา trazodone เป็นเวลานานอาจทำให้จำนวนหรือความไวของ serotonin receptor และ presynaptic alpha-2 adrenergic receptor ลดลง trazodone ไม่มีฤทธิ์กระตุ้น เหมือน amphetamine และไม่ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase เหมือน MAOI

Trazodone ใช้รักษาอาการเศร้าใน major depressive disorders ได้ผล พอๆ กับ amitriptyline และ imipramine และรักษา dysthymic disorder ได้ ผลพอๆ กับ amitriptyline ยาไม่ทำให้อาการทางจิตรุนแรงหรือเกิดอาการทาง extrapyramidal ในผู้ป่วย schizophrenia หรือ schizoaffective disorders เนื่องจาก trazodone ทำให้วังหรือสงบประสาท จึงมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการวิตกกังวลหรือนอนไม่หลับ

ผลข้างเคียงที่พบบ่อย คือ สะลึมสะลือ คลื่นไส้ อาเจียน นอกจากนี้ที่อาจพบ บ้างแต่ไม่บ่อย ได้แก่ ปากแห้ง ท้องผูก ตาพร่า บัสสาวะคั่ง กระวนกระวาย ที่พบน้อย ได้แก่ ชัก อาการทาง extrapyramidal อาการพิษต่อตับ trazodone ทำให้เกิด priapism ได้ (58) ยามีความเป็นพิษต่อหัวใจ ต่อระบบประสาท และกดการหายใจน้อยกว่า ยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 1 (59) ยาอาจทำให้ความดันโลหิตลดลง และเป็นลมเมื่อเปลี่ยนอิริยาบถได้บ้าง (60) ยาไม่มีผลต่อ conduction แต่มีรายงานว่าอาจทำให้เกิด ventricular ectopic beats ได้ เกิด heart block 1 ราย และอาจเพิ่ม irritability

ของหัวใจ trazodone อาจทำให้บุคลิกภาพเปลี่ยนแปลง เช่น หลงลืม หงุดหงิด สับสน ขาดความสนใจต่อสิ่งต่างๆ หรือไม่สามารถตัดสินใจได้ง่าย การได้รับ trazodone เกินขนาด มีอันตรายน้อยกว่ายาต้านอาการเศร้ารุนแรง ผู้ป่วยที่ได้รับยาสูงถึง 5 กรัม (12 เท่าของขนาดปกติ) มีอาการระส่ำระส้อแต่ไม่หมดสติ ไม่ถึงแก่ชีวิต และไม่มี ความเปลี่ยนแปลงทางระบบไหลเวียนโลหิต แต่ยาอาจเสริมฤทธิ์กับยาจากระบบประสาทอื่นๆ รวมทั้งอัลกอฮอล์ trazodone มีปฏิกิริยากับยา MAOI ในสัตว์ทดลองพบว่า MAOI และยาต้านอาการเศร้าทำให้เกิดไข้สูง ความดันโลหิตสูง กล้ามเนื้อ tone เพิ่มขึ้น และตายได้ trazodone เพิ่มระดับของยา phenytoin และ digoxin ซึ่งอาจเกิดความเป็นพิษจากยา เช่น heart block จาก digoxin (61)

Trazodone ถูกดูดซึมได้เร็วจากทางเดินอาหาร ยาจับกับโปรตีนในพลาสมาประมาณ 96% ถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ในตับ เป็น m-chlorophenylpiperazine ซึ่งยังมีฤทธิ์ และ oxotriazolopyridin propionic acid ยามีค่าครึ่งชีวิต 3.9-6.3 ชั่วโมง ประมาณสองในสามของยา และ metabolites ถูกกำจัดทางปัสสาวะ และประมาณหนึ่งในสาม ถูกกำจัดทางอุจจาระ ยาถูกขับออกทางน้ำนมได้เล็กน้อย จึงควรระวังการให้นมในสตรีระยะให้นมบุตร นอกจากนี้ยังพบ fetal resorption และ congenital anomaly ในสัตว์ทดลองที่ได้รับยา

ขนาดรับประทานสำหรับผู้ใหญ่ คือ ผู้ป่วยนอกเริ่มด้วยขนาด วันละ 150 มก. แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึง วันละ 250 มก. แบ่งให้หลายครั้ง หากผู้ป่วยระส่ำระส้อมากตอนกลางวัน หรือนอนไม่หลับตอนกลางคืน อาจให้ครั้งเดียวโดยไม่ต้องแบ่งให้ก่อนนอน ถ้ายังไม่ได้ผลภายหลัง จากใช้ยาไป 3 สัปดาห์ อาจค่อยๆ เพิ่มขนาดยา เช่น ในทุกๆ สัปดาห์ เพิ่มขนาดขึ้นอีก วันละ 50 มก. จนกว่าจะเห็นผลหรือผู้ป่วยทนได้ แต่ขนาดสูงสุดไม่เกิน วันละ 400 มก. ผู้ป่วยสูงอายุ อาจเริ่มด้วยขนาดวันละ 25-50 มก. แล้วค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึงวันละ 100-150 มก. ตามความเหมาะสม

สำหรับผู้ป่วยใน เริ่มด้วยขนาดวันละ 150 มก. (แบ่งให้หลายครั้ง) และทุกๆ 3-4

วัน อาจเพิ่มขึ้นอีกวันละ 50 มก. จนกว่าจะเห็นผลและผู้ป่วยทนได้ ผู้ป่วยซึมเศร้าอย่างรุนแรง อาจต้องใช้ถึงวันละ 400-600 มก.

VILOXAZINE

Viloxazine เป็นยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่มีฤทธิ์สั้น ไม่ทำให้ง่วง ไม่มีผลต่อระบบไหลเวียนโลหิต และไม่ทำให้น้ำหนักเพิ่ม ยานี้พัฒนาขึ้นในยุโรปตั้งแต่ปี พ.ศ. 2518 มีคุณสมบัติคล้าย bupropion มาก viloxazine มีฤทธิ์กระตุ้นและเปลี่ยนแปลงคลื่นสมองคล้าย amphetamine และยังต้านผลของยา reserpine โดยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด viloxazine ไม่ยับยั้งการเก็บกลับของ amine อย่างมีนัยสำคัญ แต่มีฤทธิ์ anticholinergic เล็กน้อย ยาอาจทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียน และรู้สึกไม่สบายในท้อง ซึ่งทำให้ลดลงได้ โดยใช้การเคลือบเมือยา (enteric coated) นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดอาการปวดศีรษะแบบ migraine น้ำหนักลด เป็นต้น ผู้ป่วยที่มีอาการ agitation นอนไม่หลับ อาจต้องใช้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย เนื่องจาก viloxazine มีฤทธิ์กระตุ้นแต่ไม่มีพิษต่อหัวใจโดยตรง แม้อาจทำให้ความดันโลหิตต่ำและหัวใจเต้นเร็วบ้างเป็นบางครั้ง (62) ผู้ป่วยที่ได้รับยาเกินขนาดจะมีอาการความดันโลหิตต่ำ tendon reflex หายไป จนถึงหมดสติ แต่ส่วนใหญ่สามารถกลับฟื้นคืนได้โดยไม่มีอาการแทรกซ้อนที่รุนแรง (63) ขนาดที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่ คือ วันละ 150-400 มก. แบ่งให้หลายครั้ง เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตสั้นจึงไม่เหมาะที่จะให้ครั้งเดียว ผู้ป่วยที่มีอาการนอนไม่หลับอาจต้องใช้ยาสงบประสาทหรือยานอนหลับร่วมด้วย

ALPRAZOLAM

Alprazolam เป็น triazolobenzodiazepine ตัวหนึ่งที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นเมื่อปี พ.ศ. 2514 มีฤทธิ์บรรเทาอาการวิตกกังวล (64) และบริษัท Upjohn ได้นำออกสู่ตลาดโดยมีข้อบ่งใช้สำหรับรักษาอาการดังกล่าว อย่างไรก็ตามในปี พ.ศ. 2519 มีผู้พบโดยบังเอิญว่ายานี้สามารถรักษาอาการซึมเศร้าได้ด้วย โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่มีอาการซึมเศร้าร่วมกับอาการวิตกกังวล และในปัจจุบันแพทย์ในสหรัฐอเมริกาหลายคนได้ใช้ alprazolam กับผู้ป่วยที่มีอาการเศร้าอย่างอ่อนๆ ผู้ป่วยที่มีอาการเศร้าร่วมกับอาการวิตกกังวล และผู้ป่วยที่วินิจฉัยได้ยาก

ว่ามีอาการซึมเศร้าหรืออาการวิตกกังวล อย่างไรก็ตาม ยานี้ไม่สามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีอาการเศร้าอย่างรุนแรง มีผู้เชื่อว่ายาอาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ตกใจ ตื่นกลัว (panic) หรือผู้ป่วยที่กลัวฝูงชนหรือที่โล่งแจ้ง (agoraphobia)

การที่ alprazolam มีฤทธิ์ลดอาการซึมเศร้าได้ อาจเป็นเพราะว่ายามีผลควบคุม β -norepinephrine receptor site คล้ายยาต้านอาการเศร้าชนิดที่ออกฤทธิ์โดยผ่านระบบของ norepinephrine transmitter แต่ alprazolam ไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ amine และไม่ยับยั้งเอนไซม์ monoamine oxidase เหมือน MAOI ผลข้างเคียงของ alprazolam ที่พบบ่อยที่สุด คือ สะลึมสะลือหรือ่วงนอน ขนาดที่ใช้สำหรับผู้ใหญ่โดยทั่วไปคือ วันละ 6-12 มก. ข้อควรระวังสำหรับการใช้ยานี้คือผู้ป่วยสูงอายุควรใช้ยาขนาดต่ำ และอาจต่ำกว่าที่แนะนำ สำหรับผู้ป่วยที่ใช้ยาดื้อต่อกันเป็นเวลานาน เมื่อจะหยุดยาต้องค่อยๆ ลดขนาดยาลง มิฉะนั้นจะเกิดอาการถอนยาหากหยุดยาทันที

หลักการเลือกใช้ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2

ข้อที่ควรนำมาพิจารณาเพื่อเลือกใช้ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 มีดังนี้

1. การตอบสนองต่อยาในการป่วยครั้งก่อนๆ ของผู้ป่วย การสังเกตผลของยารักษาอาการเศร้าครั้งก่อนๆ ทำให้แพทย์สามารถคาดได้ว่าผู้ป่วยจะตอบสนองได้ดีต่อยาประเภทใด และเป็นยาที่มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร
2. ความต้องการฤทธิ์สงบหรือกระตุ้นประสาทของยาที่แพทย์ต้องการใช้กับผู้ป่วย ในผู้ป่วยที่มีอาการตื่นเต้น วิตกกังวล กระวนกระวาย หรือนอนไม่หลับ แพทย์จะเลือกใช้ยาต้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์สงบประสาท เช่น trazodone, doxepin, maprotiline หรือ mianserin เป็นต้น ขณะที่ผู้ป่วยที่มีอาการเฉื่อยชา เฉื่อยเมย เชื่องซึม อาจเหมาะสมที่จะใช้ยาที่มีฤทธิ์กระตุ้น เช่น fluoxetine, fluvoxamine, nomifensine หรือ viloxazine เป็นต้น หรือผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์สงบประสาทในตอนกลางวัน แล้วทำให้สะลึมสะลือหรือ่วงนอนตลอดเวลากลางวัน อาจต้องเปลี่ยนเวลารับประทานยาจากตอน เช้าหรือกลางวัน เป็นรับประทานก่อนนอน ส่วนผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์กระตุ้นตอน เย็นหรือก่อน

นอน แล้วทำให้นอนไม่หลับ ก็จำเป็นต้องเปลี่ยนเวลารับประทานยา เป็นตอน เช้าหรืออย่างน้อยที่สุดก่อน 16.00 น. เป็นต้น

3. ผลข้างเคียงของยาและสภาพของผู้ป่วย เช่น doxepin อาจทำให้การเคลื่อนไหวหรือทักษะในการทำงานบกพร่อง ยาด้านอาการเศร้าบางตัว ลด threshold ของการเกิดอาการชัก เช่น maprotiline, mianserin จึงไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคลมชัก หรือมีประวัติครอบครัวเป็นโรคลมชัก หากจำเป็นต้องใช้ควรเลือกใช้ตัวที่มีผลทำให้ชักน้อยที่สุด เช่น viloxazine, trazodone, nomifensine, desipramine หรือ MAOI เป็นต้น วิธีใช้ควรเริ่มจากขนาดต่ำกว่าก่อนแล้วค่อยๆ เพิ่มขนาดขึ้นทีละน้อย หรือใช้โดยอยู่ในความดูแลใกล้ชิดของแพทย์ เป็นต้น ยาที่มีพิษต่อหัวใจก็ไม่ควรใช้กับผู้ป่วยที่เป็นโรคหัวใจ maprotiline อาจเป็นยาด้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ที่เหมาะกับผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว หัวใจขาดเลือด หรือมีความบกพร่องใน conduction และประการสุดท้าย ผู้ป่วยที่ไวต่อฤทธิ์ anticholinergic ควรเลือกยาที่มีฤทธิ์ดังกล่าว่น้อย เช่น trazodone, nomifensine, amoxapine, nortriptyline หรือ desipramine เป็นต้น นอกจากนี้ในผู้ป่วยสูงอายุควรลดขนาดยาด้านอาการเศร้าลงทุกตัว

4. การเข้ากันได้และปฏิกิริยาค่อกันกับยาอื่นที่ผู้ป่วยใช้อยู่หรือจำเป็นต้องใช้ ผู้ป่วยความดันโลหิตสูงที่ใช้ยาลดความดัน guanethidine เมื่อต้องใช้ยาด้านอาการเศร้า ต้องเลือกยาที่มีผลน้อยต่อผลของยา guanethidine เช่น อาจใช้ trazodone เป็นต้น ยาด้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์สงบประสาททั้งรุ่นที่ 1 และ 2 เช่น amitriptyline, nortriptyline, imipramine, trimipramine, doxepin, trazodone, maprotiline, mianserin (รวมทั้ง alprazolam) เป็นต้น ควรหลีกเลี่ยงการใช้ร่วมกับยาอื่นๆ ที่กดระบบประสาทส่วนกลาง เช่น fenfluramine, อัลกอฮอล์ เป็นต้น ผู้ป่วย parkinsonism ที่มีอาการซึมเศร้า อาจได้ประโยชน์จากยาด้านอาการเศร้าที่มีฤทธิ์ anticholinergic ทั้งรุ่นที่ 1 และ 2 เช่น amitriptyline, protriptyline, trimipramine, doxepin, maprotiline และ imipramine เป็นต้น

บทส่งท้าย

ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ถึงแม้ว่าบางตัวมีผลข้างเคียงบางอย่างน้อยกว่ายามาตรฐานที่ใช้อยู่ หรือน้อยกว่ายารักษาอาการเศร้ารุ่นที่ 1 (tricyclic) เช่น พิษต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต ฤทธิ์ anticholinergic ที่ทำให้เกิดปากแห้ง ตาพร่า ท้องผูก บัสสาวะคั่ง หัวใจเต้นเร็ว ฤทธิ์สงบประสาทที่ทำให้สับสนและง่วงนอน หรือความเป็นพิษจากการได้รับยาเกินขนาด แต่ประสิทธิภาพในการรักษาอาการเศร่ายังไม่ดีกว่ายามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน นอกจากนี้ราคาขายต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ก็ยังแพงกว่ายาต้านอาการเศร้ามาตรฐานหรือรุ่นที่ 1 เป็นอันมาก ทำให้ยาต้านอาการเศร้ารุ่นที่ 2 ยังไม่เหมาะสมที่จะเป็นยาอันดับแรกในการรักษาอาการเศร้า ยาในกลุ่มนี้อาจเหมาะกับผู้ป่วยที่ติดต่อยามาตรฐาน หรือทนต่อผลข้างเคียงของยามาตรฐานไม่ได้ หรือเมื่อต้องการเลือกใช้ยากับผู้ป่วยบางรายที่เหมาะสมการใช้ยานั้นโดยเฉพาะ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากขณะนี้มียาใหม่ที่กำลังอยู่ในระยะทดลองทางคลินิกเป็นจำนวนมาก ในอนาคตอาจพบยาต้านอาการเศร้ารุ่นต่อไปที่มีคุณสมบัติดี เด่นจนสามารถเข้ามาแทนที่ยาต้านอาการเศร้ามาตรฐานที่ใช้อยู่ในปัจจุบัน

เอกสารอ้างอิง

1. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 1965 ; 122:509-22.
2. Goodwin FK, Post PM. Studies of amine metabolites in effective illness and in schizophrenics : a comparative analysis. In: Freedman DX, ed. *The biology of the major psychoses*. New York : Raven Press, 1975.
3. Murphy DL, Campbell IC, Costa JL. The brain serotonergic system in the affective disorders. *Prog Neuropsychopharmacol* 1978 ; 2:5-31.
4. Siever LJ, Uhde TW. New studies and perspectives on the noradrenergic receptor system in depression : effects of the alpha 2-adrenergic agonist clonidine. *Biol Psychiatry* 1984 ; 19:131-56.
5. Charney DS, Menkes DB, Heninger GR. Receptor sensitivity and the mechanism of action of antidepressant treatment. Implications for the etiology and therapy of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:1160-80.

6. Coccaro EF, Siever LJ. Second generation antidepressants : a comparative review. *J Clin Pharmacol* 1985 ; 25:241-60.
7. American Psychiatric Association diagnostic and statistical manual of mental disorders. 3rd ed. Washington DC : American Psychiatry Association, 1980.
8. Marais GF. Clinical evaluation of the antidepressants:maprotiline and amitriptyline. A double-blind controlled trial. *S Afr Med J* 1974 ; 48:1530-2.
9. Levine S. A controlled comparison of maprotiline (Ludiomil) with imipramine avoiding observer bias. *J Int Med Res* 1975 ; 3 Suppl 2: 75-8.
10. Gerner R, Estabrook W, Steuer J, Jarvik L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo :a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1980 ; 46:216-20.
11. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Trazodone : a review of its pharmacological properties and therapeutic use in depression and anxiety. *Drugs* 1981 ; 21:401-29.
12. Riblet LA, Taylor DP. Pharmacology and neurochemistry of trazodone. *J Clin Psychopharmacol* 1981 ; 1 Suppl 6:17 S - 22 S.
13. Hoffman BF, Wachsmuth R. Maprotiline and seizures. *J Clin Psychiatry* 1981 ; 43:117-8.
14. Blackwell B. Antidepressant drugs. In : Dukes MNG, ed. *Meyler's side effects of drugs annual 10*. Amsterdam : Elsevier Science Publishers, 1986.
15. Kulig K, Rumack BH, Sullivan JB, et al. Amoxapine overdose. Coma and seizures without cardiotoxic effects. *JAMA* 1982 ; 248:1092-4.
16. Goldberg MJ, Spector R. Amoxapine overdose : report of two patients with severe neurologic damage. *Ann Intern Med* 1982;96:463-4.
17. Lopez LM, Russell WL. Amoxapine overdose : case report and pharmacokinetic profile. *Clin Toxicol* 1983 ; 20:101-5.
18. Kim WY. Seizures associated with maprotiline. *Am J Psychiatry* 1982 ; 139:845-6.
19. Ramirez AL. Seizures associated with maprotiline. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140:509-10.
20. Christenson BC. Agranulocytosis associated with amoxapine. *Am J Psychiatry* 1983 ; 140:921-2.
21. Hunt-Fugate AK, Zander J, Lesar TS. Adverse reactions due to dopamine blockade by amoxapine. A case report and review of literature. *Pharmacotherapy* 1984 ; 4:35-9.
22. Laakmann G, Hoffmann N, Hofschuster E. The lack of effect of bup-

- ropion HCl (Wellbatrin) on the secretion of growth hormone and prolactin in humans. *Life Sci* 1982 ; 30:1725-32.
23. Lai AA, Schroeder DH. Clinical pharmacokinetics of bupropion : a review. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44:82-4.
 24. Preskorn SH. Antidepressant response and plasma concentrations of bupropion. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44:137-9.
 25. Gardner EA, Johnston JA. Bupropion - an antidepressant without sexual pathophysiological action. *J Clin Psychopharmacol* 1985 ; 5 : 24-9.
 26. Farid FF, Wenger TL, Tsai Sy, Singh BN, Stern WC. Use of bupropion in patients who exhibit orthostatic hypotension on tricyclic antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1983 ; 44:170-3.
 27. Preskorn SH, Othmer SC. Evaluation of bupropion hydrochloride: the first of a new class of atypical antidepressants. *Pharmacotherapy* 1984 ; 4:20-34.
 28. Dufresne RL, Becker R, Blitzer R, et al. Safety and efficacy of bupropion. *Drug Dev Res* 1985 ; 6:39.
 29. Golden RN, James SP, Sherer MA, Rudorfer MV, Sack DA. Psychoses associated with bupropion treatment. *Am J Psychiatry* 1985 ; 142: 1459-62.
 30. Dufresne RL, Weber SS, Becker RE. Bupropion hydrochloride. *Drug Intell Clin Pharm* 1984 ; 18:957-64.
 31. Stark P, Fuller RW, Wong DT. The pharmacologic profile of fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1985 ; 46:7-13.
 32. Klok CJ, Brouwer GJ, van Praag HM, Doogan D. Fluvoxamine and clomipramine in depressed patients. A double-blind clinical study. *Acta Psychiatr Scand* 1981 ; 64:1-11.
 33. De Wilde JE, Mertens C, Wakelin JS. Clinical trials of fluvoxamine vs chlorimipramine with single and three times daily dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:427 S - 31 S.
 34. Claassen V. Review of the animal pharmacology and pharmacokinetics of fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:349 S - 55 S.
 35. Doogan DP. Fluvoxamine as an antidepressant drug. *Neuropharmacology* 1980 ; 19:1215-6.
 36. Siddiqui UA, Chakravati SK, Jesinger DK. The tolerance and antidepressive activity of fluvoxamine as a single dose compared to a twice daily dose. *Curr Med Res Opin* 1985 ; 9:681-90.
 37. Roos JC. Cardiac effects of antidepressant drugs. A comparison of the tricyclic antidepressants and fluvoxamine. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:439 S - 45 S.

38. Robinson JF, Doogan DP. A placebo controlled study of the cardiovascular effects of fluvoxamine and clovoxamine in human volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1982 ; 14:805-8.
39. Blackwell B, Simon JS. Second generation antidepressants. *Drugs of Today* 1986 ; 22:611-33.
40. Lloyd AH. Practical consideration in the use of maprotiline(Ludiomil) in general practice. *J Int Med Res* 1977 ; 5 Suppl 4:122-38.
41. Dillier N. Worldwide clinical experience with ludiomil. *Act Nerv Super (Praha)* 1982 ; 24:40-54.
42. Mendelis PS. Maprotiline and convulsion. *ADR Highlights* 1983 ; 83:1-10.
43. Briant RH, George CF. The assessment of potential drug interactions with a new antidepressant drug. *Br J Clin Pharmacol* 1974 ; 3 Suppl 2:113.
44. Nemeroff CB, Evans DL. Concurrent use of antidepressants and propranolol : case report and theoretical considerations. *Biol Psychiatry* 1983 ; 18:237-41.
45. Zbinden G, Spichiger H. Subchronic toxicity study of quinidine and maprotiline alone, and in combination in rats. *Arch Toxicol* 1983; 51:43.
46. Peet M, Behagel H. Mianserin : a decade of scientific development. *Br J Clin Pharmacol* 1978 ; 5 Suppl 1 : 5 S - 9 S.
47. van Dorth RM. Review of clinical studies with mianserin. *Acta Psychiatr Scand* 1983 ; 302:72-80.
48. Kopera H, Klein W, Schenk H. Psychotropic drugs and the heart : clinical implications. *Prog Neuropsychopharmacol* 1980 ; 4:527-35.
49. Elliott HL, Whiting B, Reid JL. Assessment of the interaction between mianserin and centrally-acting antihypertensive drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1983 ; 15:323 S - 8 S.
50. Petz LD. Drug-induced immune hemolysis. *N Engl J Med* 1985 ; 313: 510-2.
51. Heptner W, Hornke I, Uihlein M. Kinetics and metabolism of nomifensine. *J Clin Psychiatry* 1984 ; 45:21-5.
52. Garattini S, De Gaetano G, Samanin R, Bernasconi S, Roncaglioni MC. Effects of trazodone on serotonin in the brain and platelets of the rat. *Biochem Pharmacol* 1976 ; 25:13-6.
53. Stefanini E, Fadda F, Medda L, Gessa GL. Selective inhibition of serotonin uptake by trazodone, a new antidepressant agent. *Life Sci* 1976 ; 18:1459-66.

54. Clements-Jewery S, Robson PA, Chidley LJ. Biochemical investigations into the mode of action of trazodone. *Neuropharmacology* 1980 ; 19:1165-73.
55. Peroutka SJ, Synder SH. Interactions of antidepressants with neurotransmitter receptor sites. In : Enna SJ, Malick JB, Richelson E, eds. *Antidepressants : neurochemical, behavioral and clinical perspectives*. New York : Raven Press, 1981:70-90.
56. Fuller RW, Snoddy HD, Mason NR, Owen JE. Disposition and pharmacological effects of m-chlorophenylpiperazine in rats. *Neuropharmacology* 1981 ; 20:155-62.
57. van Zwieten PA. Inhibition of the central hypotensive effect of clonidine by trazodone, a novel antidepressant. *Pharmacology* 1977; 15:331-6.
58. Lansky MR, Selzer J. Priapism associated with trazodone therapy : case report. *J Clin Psychiatry* 1984 ; 45:232-3.
59. Lesar T, Kingston R, Dahms R, Saxena K. Trazodone overdose. *Ann Emerg Med* 1983 ; 12:221-3.
60. Robinson DS. Adverse reactions, toxicities, and drug interactions of newer antidepressants : anticholinergic, sedative and other side effects. *Psychopharmacol Bull* 1984 ; 20:280-90.
61. Rausch JL, Pavlinac DM, Newman PE. Complete heart block following a single dose of trazodone. *Am J Psychiatry* 1984 ; 141:1472-3.
62. Pinder RM, Brodgen RN, Speight TM, Avery GS. Viloxazine : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in depressive illness. *Drugs* 1977 ; 13:401-21.
63. Crome P. Antidepressant overdosage. *Drugs* 1982 ; 23:431-61.
64. Itil TM, Polvan N, Egilmez S, Saletu B, Maraso J. Anxiolytic effects of a new triazolobenzodiazepine, U-31,889. *Curr Ther Res* 1973 ; 15:603-15.