

Depresyon Tedavisinde Amitriptilin ve Mirtazapinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Ramazan Özcankaya¹, Dr. Abdurahman Acar²

ÖZET:

DEPRESYON TEDAVİSİNDE AMİTRİPTİLİN VE MİRTAZAPİNİN ETKİNLİK VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada, depresyon ve depresyona eşlik eden anksiyete üzerine amitriptilin ve mirtazapinin etkinlik ve yan etkileri karşılaştırılmıştır. **Yöntem:** DSM-IV'e göre depresyon kriterlerini karşılayan 137 hastanın 67'si amitriptilin, geri kalanı mirtazapin tedavisi almıştır. Her olgu başlangıçta, 21. günde ve 56. günde değerlendirilmiştir. Fizik ve psikiyatrik muayene bulguları ve ilaçların yan etkileri 21. ve 56. günlerde kaydedilmiştir. Bunların dışında tüm hastalar her gelişlerinde Beck Depresyon Envanteri (BDE) ve Beck Anksiyete Envanteri (BAE)'ni doldurmuşlardır. Başlangıçta ve çalışmanın sonunda biyokimyasal, hematolojik ve idrar bulguları değerlendirilmiştir. **Bulgular ve tartışma:** Amitriptilin ve mirtazapinin antidepresif ve anksiyolitik etkileri benzer bulunmuştur. Genel olarak yan etkideki farklılıklar şu şekildedir: 1-Amitriptilin mirtazapine göre kalp atım oranlarında daha erken bir artış yaptı. 2-Mirtazapin diastolik kan basıncını düşürdü. 3-Mirtazapin, amitriptiline göre daha çok sayıda hastada kilo artışına neden oldu. 4-Tedavi sonunda mirtazapin grubunda; amitriptilin grubuna göre SGPT, kolesterol ve TG (Trigliserid) düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. 5-Çalışmanın sonunda klinik yan etkiler değerlendirildiğinde vertigo, somnolans, tremor, terleme, uyku terörü gibi yan etkiler amitriptilin grubunda; mirtazapin grubuna göre daha sık görüldü. Sadece parestezi, mirtazapin grubunda amitriptilin grubuna göre daha sık görüldü.

Anahtar sözcükler: amitriptilin, mirtazapin, etkinlik, yan etkiler

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2001;11:17-27

ABSTARCT:

THE COMPARISON OF AMITRIPTYLINE AND MIRTAZAPINE SIDE EFFECTS ON DEPRESSION TREATMENT

Objective: In this study, the efficacy of amitriptyline and mirtazapine on depression and anxiety concomitant with depression and their side effects were compared. **Method:** Sixty-seven of 137 patients with depression according to DSM IV criteria received amitriptyline while the remaining (70 patients) received mirtazapine. Each case was evaluated at the beginning, on the 21st and 56th day. Physical and psychiatric examination findings were recorded at every visit and drug side effects were recorded on the 21st and 56th days. Moreover, all of the patients fulfilled the Beck Depression Inventory and Beck Anxiety Inventory by themselves at every visit. Biochemical, hematological and urine examinations were performed at the onset and the end of the study. **Results and Conclusion:** Both drugs improved the depression scores when compared to the initial ones. Antidepressive and anxiolytic effects of amitriptyline and mirtazapine were found to be similar. Differences in respect to side effects were as follows: 1- Amitriptyline increased the heart beat rate earlier than mirtazapine, 2- Mirtazapine decreased the diastolic blood pressure, 3- Mirtazapine caused weight gain in more patients than amitriptyline, 4- At the end of the study SGPT, cholesterol and TG (triglycerid) levels were significantly higher in mirtazapine group than amitriptyline group. 5- In respect to other selected clinical side effects, at the end of the study vertigo, somnolance, tremor, sweating, irritability and pavor nocturnus, were more common in amitriptyline group compared to mirtazapine group. Only paresthesia was more common in mirtazapine group compared to amitriptyline group.

Key words: amitriptyline, mirtazapine, efficacy, side effects

Bull Clin Psychopharmacol 2001;11:17-27

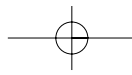
GİRİŞ

Mirtazapin, piperazinazepin grubundan bir anti-depresif olup, alfa-2 otoresptörleri bloke ederek noradrenalin salıverilmesini ve noradrenerjik iletiyi artırır (1, 2, 3). Noradrenalin düzeyindeki bu artış, serotonerjik hücre gövdesindeki alfa-1 adrenoresptörleri uyararak hücre ateşlemesini kolaylaştırır, böylece serotonerjik nöronlardaki ateşleme hızı artarak, 5-HT salınımı artar. Öngörülen diğer

mekanizma ise, 5-HT sinir uçlarındaki alfa-2 heteroresptörlerin mirtazapin tarafından bloke edilmesi ve noradrenalin tarafından bu reseptörlerin uyarılmasının engellenmesidir. Sonuçta noradrenalinin, serotonin salınımı üzerindeki inhibitör etkisi ortadan kalkar ve 5-HT salıverilmesi artar (4, 5, 6). Sinaptik aralıkta artan serotonin, 5-HT₁ reseptörleri üzerinden iletimin artışına neden olur. Bu ise, olasılıkla antidepresan ve anksiyolitik etkiyle ilişkilidir. Mirtazapinin 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerini bloke

¹ Dr. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD - Isparta, ²SSK Antalya Hastanesi Psikiyatri Kliniği

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Ramazan Özcankaya, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri AD - Isparta



etmesi ve 5-HT1A agonisti gibi etki göstermesi, anti-depresan ve anksiyolitik etkisiyle birlikte SSRI'ların oluşturduğu bazı yan etkilerin daha düşük sıklıkta ortaya çıkışını açıklayabilir (7,8). Mirtazapinin anksiyolitik etkisinin antidepresan etkisinden bağımsız olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir (9).

İlk antidepresanlardan olan trisiklik antidepresanların (TSA) kardiyotoksik, hipotansif, antikolinergik ve epilepsi eşiğini düşürme gibi ciddi yan etkilerinin olması araştırmacıları ve ilaç firmalarını, bu tür yan etkilerin az olduğu veya olmadığı ilaçları araştırmaya itmiş ve yeni bir çok ilaç bulunmuştur. Mirtazapinin alfa-1 adrenerjik, kolinerjik ve dopaminerjik reseptörlere; TSA'lara göre daha düşük derecede ilgisi vardır. Bu özelliği ise mirtazapininin ortostatik hipotansiyon ve taşikardi gibi adrenerjik; ağız kuruluğu, bulanık görme, konstipasyon gibi antikolinergik veya dopaminerjik yan etki insidansının düşüklüğünü açıklar (2,10).

Biz bu çalışmada etki düzeneği yönünden SSRI ve TSA'lerden oldukça farklı olan mirtazapinin etkinlik ve yan etkilerini klasik bir TSA olan amitriptilin ile karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Bu araştırma psikiyatri polikliniğinde gerçekleştirildi. Çalışmaya ilk kez başvuran ve DSM-IV kriterlerine göre major depresif bozukluk tanısı alan ve çalışmayı kabul eden 137 hasta (22'si erkek, 125'i kadın) alındı. Hastalar depresyon tek nöbet ve tekrarlayıcı tip olarak iki alt gruba ayrıldı.

Prostat hipertrofisi, son 6 hafta içinde miyokard infarktüsü geçirenler, kardiyak iletim bozukluğu hipertansiyon, diyabet, kalp yetmezliği ve demans tanısı alan hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca DSM-IV psikotik özellikli depresyon ve bipolar bozuklukla ilgili depresif durum tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalara çalışmayla ilgisi olmayan diğer bir hekim tarafından, 1 Ocak-28 Şubat 1999 tarihleri arasında başvuranlara amitriptilin; 1 Mart-30 Nisan 1999 tarihleri arasında başvuranlara mirtazapin verildi. Hastaların değerlendirilmesi ise grup hakkında bilgileri olmayan, başka hekimler tarafından gerçekleştirildi.

Hastalarda depresyon şiddetinin değerlendirilmesinde BDE (Beck Depresyon Envanteri), anksiyete şiddetinin değerlendirilmesinde BAE (Beck Anksiyete Envanteri) kullanıldı (11).

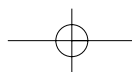
Tedavinin başlangıcında, amitriptilin başlanan hastalara 1. ve 2. günler akşam 25mg; 3. ve 4. günler sabah 25 mg, akşam 25 mg; 5. ve 6. günler sabah 25 mg, öğle 25 mg, akşam 50 mg; 7. günden itibaren sabah 50 mg, öğle 50 mg, akşam 50 mg olmak üzere toplam 150 mg amitriptilin verildi. Mirtazapin başlanan gruptaki hastalara ise 1. ve 2. günler akşam 7.5 mg; 3-6. günlerde akşam 15 mg; 7. günden itibaren ise yine akşamları tek doz olmak üzere 30 mg mirtazapin verildi. Üç hafta sonra (21.gün) yapılan değerlendirmede BDE puanlarında % 20'den daha az düşme meydana geldi ise amitriptilin günde 200 mg (4x50mg)'a, mirtazapin ise tek doz halinde akşamları verilmek üzere 45mg'a çıkarıldı.

İki ilacın etkinliğini ortaya koymak için, her iki hasta grubunda da BDE ve BAE 0. gün-21.gün ve 0. gün-56. günde düzelleme yüzdeleri ile iki ilacın 21. gün ve 56. günlerdeki BDE puanlarında % 50 ve daha fazla düşen hasta oranları karşılaştırıldı. Ayrıca, iki ilacın 0. gün-56. gün BDE alt başlık (umutsuzluk, kişinin kendine yönelik olumsuz duyguları, bedensel kaygı, suçluluk duyguları) puanlarını düşürme oranları ile BAE alt başlık (subjektif ve somatik anksiyete) puanlarını düşürme oranları karşılaştırıldı.

Hematolojik ve biyokimyasal yan etki değerlendirmeleri için tedavi öncesi ve tedavi sonunda (tedavinin 56.günü) olmak üzere 2 kez laboratuvar incelemesi yapıldı. Hemoglobin (Hgb), hematokrit (Htc), beyaz küre, sedimentasyon, açlık kan şekeri (AKŞ), kan üre nitrojeni (BUN), kreatinin, Na+, K+, Cl-, Ca+, SGOT, SGPT, kolesterol, trigliserid, total bilirubin, direk bilirubin, total protein, albumin ve tam idrar tetkikleri biyokimya ve hematoloji laboratuvarından istendi.

İlaç yan etkilerini değerlendirmek için antidepresanların en çok görülen yan etkileri, değişik kaynaklardan seçilip hastalara ayrı ayrı soruldu (8, 10, 12, 13, 14, 15). Cevaplar önce "var" ve "yok" şeklinde ayrıldı. Yakınma yokluğu 0 (sıfır) olarak alınırken, yakınma varsa 1'den 3'e kadar derecelendirildi (Hafif 1, orta 2 ve çok fazla şiddetli 3). "Diğer" başlığı altında, hastanın bu yan etkilere ilaveten belirttiği veya hekimin görüşmede olabileceğini düşündüğü diğer yan etkiler belirtildi. Ayrıca hastaların vücut ağırlığındaki değişimler için, hastalar 0., 21. ve 56. günlerde tartıldı. Vücut ağırlığı artan, azalan ve değişmeyen hastalar tespit edildi.

Hastaların nabız ve kan basınçlarının tespiti ka-



libre edilmiş dijital tansiyon aleti ile yapıldı.

İstatistiksel değerlendirmede SSPS 8.0 programı kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya işleme ve dışlama kriterlerini karşılayan 137 hasta alındı. Bu hastaların 67'sine amitriptilin, 70'ine mirtazapin başlandı.

Olguların sosyodemografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. Tablo'da görüldüğü üzere sosyodemografik özellikler yönünden iki grup arasında istatistiksel bir farklılık saptanmadı.

Amitriptilin ve mirtazapin gruplarında 0. - 21.

günler ile 21. - 56. günlerdeki BDE puanı grup içi düşme oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark bulundu. Amitriptilin ve mirtazapin grupları 0. - 56. günler BDE puanı düşme oranları yönünden karşılaştırıldığında ise, anlamlı fark bulunamadı (Tablo 2).

Amitriptilin ve mirtazapin gruplarında BDE puanı % 50 veya daha fazla düşen olguların oranları karşılaştırıldığında 21. ve 56. günlerdeki oranlar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (Tablo3).

İki grup BDE alt başlık puanlarındaki 0. - 56. günler arası düşüş oranları açısından karşılaştırıldığında; umutsuzluk, bedensel kaygılar,

Tablo 1. Olguların Sosyodemografik Özellikleri

	Amitriptilin	Mirtazapin		
Cinsiyet				
(K/E)	41/8	50/10	X ² =0.10	p>0.05
Yaş				
(Ort.±Sd)	33.9±7.8	31.5±9.4	t=0.85	p>0.05
Tanı				
Tek Epizod	27	36		
Rekürren	22	24		
İlaçların Ortalama Dozları				
1-21. günler	144.9	30		
22-56. günler	159.2	34.2		

Tablo 2. Amitriptilin ve Mirtazapin Gruplarında BDE Puanlarının Karşılaştırılması

	Amitriptilin (n=49) Ort.±sd.	Düzelme (%)	z	p	Mirtazapin (n=60) Ort.±sd.	Düzelme (%)	z	p
0.gün	26.9±9.2				27.4±8.6			
21.gün	18.8±10.7	30.1	3.19	<0.01 A	17.6±9.8	35.8	3.48	<0.01 A
56.gün	10.7±8.9	60.2			10.5±8.4	61.7		
		39.7*				38.3*	0.15	>0.05 AD

A:Anlamlı

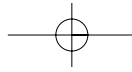
AD: Anlamlı Değil

*Amitriptilin ve Mirtazapin gruplarında 0.gün ile 56.gün arası BDE puanı düşme oranları ve karşılaştırılması

Tablo 3. BDE Puanı %50 veya Daha Fazla Düzelen Olgu ve Oranlarının Karşılaştırılması

	Amitriptilin		Mirtazapin		z	p
	n	Oran (%)	n	Oran (%)		
21.gün	15	30.6	19	31.6	0.15	>0.05 AD
56.gün	37	75.5	48	80.0	0.74	>0.05 AD

AD: Anlamlı Değil



suçluluk duyguları ve kişinin kendine yönelik olumsuz duygulanımdaki düşme oranları mirtazapin ve

nedeniyle tamamlayamayan 8 hastanın 4'ü aşırı sedasyon, 1'i şiddetli baş ağrısı, 1'i çarpıntı, 2'si ise

Tablo 4: Amitriptilin ve Mirtazapin Gruplarında BDE Alt Başlık Puan Düşüş Oranlarının Karşılaştırılması

		Amitriptilin (n=49)		Mirtazapin (n=60)		z	p
		Ort.±sd.	Düşme (%)	Ort.±sd.	Düşme (%)		
- Umutsuzluk	0.gün	13.6±4.2		13.6±4.2		0.74	>0.05 AD
	56.Gün	5.8±5.6	42.60	4.9±4.1	36.03		
- Kişinin Kendine Yönelik Olumsuz Duyguları	0.gün	1.9±1.8		1.9±1.3		1.26	>0.05 AD
	56.Gün	0.7±0.8	36.84	0.9±1.1	47.37		
- Bedensel Kaygılar	0.gün	2.0±1.5		1.8±1.3		1.20	>0.05 AD
	56.Gün	0.8±0.9	40.00	0.9±1.3	50.00		
- Suçluluk Duyguları	0.gün	4.8±2.7		5.4±2.4		0.59	>0.05 AD
	56.Gün	2.1±2.1	43.75	2.1±2.0	38.68		

AD:Anlamli Değil

Tablo 5. Amitriptilin ve Mirtazapin Gruplarında BAE Puan ve Düzeltme Oranlarının Karşılaştırılması

	Amitriptilin (n=49)		z	p	Mirtazapin (n=60)		z	p
	Ort.±sd.	Düzeltme (%)			Ort.±sd.	Düzeltme (%)		
0.gün	35.4±11.1				31.2±13.9			
21.gün	26.1±11.4	26.3	5.20	<0.001 A	21.6±13.7	30.8	2.43	<0.05 A
56.gün	19.2±12.4	73.5			15.3±10.3	51.0		
		54.2*				49.0*	0.43*	>0.05 AD

A:Anlamli

AD: Anlamli Değil

* Amitriptilin ve Mirtazapin gruplarında 0.gün ile 56.gün arası BAE puanı düşme oranları ve karşılaştırılması

amitriptilin gruplarında istatistiksel olarak farklı bulunmadı (Tablo 4).

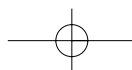
Amitriptilin ve mirtazapin gruplarında 0. - 21. günler ile 21. - 56. günlerdeki BAE puanı düşme oranları karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Amitriptilin ile mirtazapin gruplarında 0. - 56. günler arasındaki düşmeler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 5).

İki grupta BAE alt başlıklardaki 0. - 56. günler puan düşüş oranları karşılaştırıldığında, bu gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunamadı (Tablo 6).

Amitriptilin grubunda, çalışmayı yan etkiler

konuşma bozukluğu ve ağız kuruluğu nedeniyle çalışmayı bıraktı. Toplam 5 hasta 21. gün kontrole geldiklerinde ilacın etkisiz olduğunu düşünerek ilaçlarını kestiklerini belirttiler, 2 hasta ÜSYE (üst solunum yolu enfeksiyonu) nedeniyle ek ilaç kullandıklarından çalışmadan çıkarıldılar. Üç hasta kontrollerine gelmedi.

Mirtazapin grubunda 10 hasta çalışmayı tamamlayamadı. Bunlardan 4'ü aşırı sedasyon, 2'si ilacın etkisiz olduğunu düşünerek, 1'i ÜSYE nedeniyle ek ilaç kullandığı için, 1 hasta ise trafik kazası geçirdiği için çalışmadan çıkarıldı. Trafik kazası geçiren hasta, aracı kendisi kullanmıyordu. Sayısal azlıktan dolayı,



Tablo 6. Amitriptilin ve Mirtazapin Gruplarında BAE Alt Başlık Puan Düşüş Oranlarının Karşılaştırılması

		Amitriptilin (n=49)		Mirtazapin (n=60)		z	p
		Ort.±sd.	Düşme (%)	Ort.±sd.	Düşme (%)		
- Subjektif Anksiyete	0.gün	0.9±7.7		19.1±8.8		0.03	>0.05 AD
	56.Gün	10.8±8.1	51.7	9.2±6.6	48.1		
- Somatik Anksiyete	0.gün	14.5±4.5		12.0±5.8		0.28	>0.05 AD
	56.Gün	8.4±4.8	57.9	6.0±4.3	50.0		

AD: Anlamli Değil

Tablo 7. Amitriptilin ve Mirtazapin Gruplarında Tedaviden Ayrılma Nedenlerinin Karşılaştırılması

	AMİTRİPTİLİN (n=67)		MİRTAZAPİN (n=70)		z	p
Çalışmayı Tamamlayamayan						
Hastalar	18 (%26.9)		10 (%14.3)		1.50	>0.05 AD
İlaç Yan Etkisi	8 (%11.9)		4 (%5.7)			
İlaç Etkisiz	5 (%7.5)		2 (%2.9)			
Psikiyatri Dışı nedenler	2 (%3)		2 (%2.9)			
Belirlenemeyen	3 (%4.5)		2 (%2.9)			
Çalışmayı Tamamlayanlar	49 (%73.1)		60 (%85.7)		1.50	>0.05 AD

AD: Anlamli Değil

Tablo 8. Amitriptilin ve Mirtazapinin Nabız (vuru/dakika) Üzerine Etkileri

	0.gün			21.gün			56.gün		
	Ort.±sd.	t*	p	Ort.±sd.	t**	p	Ort.±sd.	t***	p
Amitriptilin (n=49)	85.2±9.6	3.34	<0.001 A	94.7±16.9	0.4	>0.05 AD	95.8±14.5	4.15	<0.001 A
Mirtazapin (n=60)	82.7±12.5	0.60	>0.05 AD	86.6±13.3	0.31	>0.05 AD	88.7±15.1	9.38	<0.01 A

A: Anlamli AD: Anlamli Değil

*0.gün ile 21.gün nabız değerlerinin karşılaştırılması

**21.gün ile 56.gün nabız değerlerinin karşılaştırılması

***0.gün ile 56.gün nabız değerlerinin karşılaştırılması

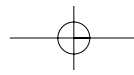
ilacı bırakma nedenleri ayrı ayrı istatistiksel değerlendirmeye alınmadı (Tablo 7).

Amitriptilin grubunda; 0. güne göre 21. gün nabız ortalamaları anlamlı derecede yüksek bulunurken, 21. gün ile 56. gün arası fark anlamsız bulundu. Tedavi başlangıcındaki (0. gün) nabız ortalamalarına göre, tedavi sonundaki (56. gün) nabız ortalamaları anlamlı derecede yüksek bulundu. Mirtazapin grubunda ise; 0. gün ile 21. gün, 21. gün ile 56. gün nabız ortalamaları farklı bulunmazken, tedavi başındaki nabız ortalamalarına göre tedavi sonundaki nabız ortalamaları, anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 8).

İki grup karşılaştırıldıklarında; 0. gün, 21. gün,

56. gün nabız ortalamaları farksız bulundu (sırasıyla $t=0.10$, $p>0.05$; $t=0.15$, $p>0.05$; $t=0.40$, $p>0.05$). Amitriptilin grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı ortalamaları, 0. gün ile 21. gün, 21. gün ile 56. gün ve 0. gün ile 56. günler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı. Mirtazapin grubunda sistolik kan basıncı ortalamaları, 0. gün ile 21. gün, 21. gün ile 56. gün ve 0. gün ile 56. günde istatistiksel olarak farklı değilken, 0. gündeki diastolik kan basıncı, 56. gündeki diastolik basınca göre anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 9).

İki grup karşılaştırıldığında sistolik ve diastolik kan basınçları 0. gün, 21. gün, 56. gün istatistiksel olarak farksız bulundu (sistolik kan basınçlarının karşılaştırılmasında sırasıyla; $t=0.30$, $p>0.05$, $t=0.20$, $p>0.05$,



Depresyon Tedavisinde Amitriptilin ve Mirtazapinin Etkinlik ve Yan Etkilerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. Amitriptilin ve Mirtazapinin Sistolik/Diastolik Kan Basıncıları Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

	0.gün			21.gün			56.gün		
	Ort±sd.	t	p	Ort.±sd.	t	p	Ort.±sd.	t	p
Amitriptilin (n=49)									
Sistol	125.9±18.3	0.00	>0.05*	125.8±15.9	0.00	>0.05**	125.9±16.8	0.28	>0.05***
Diastol	80.4±12.6	0.00	>0.05 AD	81.6±10.9	0.00	>0.05 AD	83.7±14.3	0.42	>0.05 AD
Mirtazapin (n=60)									
Sistol	119.5±13.1	0.00	>0.05*	119.9±11.9	0.00	>0.05**	119.4±11.1	0.00	>0.05***
Diastol	76.9±8.4	1.48	>0.05 AD	74±8.0	0.54	>0.05 AD	73.9±8.2	1.98	<0.05 A

A: Anlamli AD: Anlamli Değil

*0.gün ile 21.gün ölçülen kan basınçlarının karşılaştırılması

**21.gün ile 56.gün ölçülen kan basınçlarının karşılaştırılması

***0.gün ile 56.gün ölçülen kan basınçlarının karşılaştırılması

Tablo10. Amitriptilin ve Mirtazapinin Vücut Ağırlığı (kg) Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

	0.gün			21.gün			56.gün		
	Ort±sd.	t	p	Ort.±sd.	t	p	Ort.±sd.	t	p
Amitriptilin (n=49)									
	66.1±9.8	0.00	>0.05* AD	66.9±9.4	0.00	>0.05** AD	67.0±9.5	0.00	>0.05*** AD
Mirtazapin (n=60)									
	61.1±11.0	0.70	>0.05* AD	62.6±11.2	0.69	>0.05** AD	64.1±11.3	1.39	>0.05*** AD

AD: Anlamli Değil

*0.gün ile 21.gün ölçülen vücut ağırlığının karşılaştırılması

**21.gün ile 56.gün ölçülen vücut ağırlığının karşılaştırılması

***0.gün ile 56.gün ölçülen vücut ağırlığının karşılaştırılması

t=0.30, p>0.05; diastolik kan basınçlarının karşılaştırılmasında t=0.20, p>0.05, t=0.50, p>0.05, t=0.70, p>0.05).

Amitriptilin ve mirtazapin gruplarında 0. güne göre 21. gündeki kilo artışları arasında anlamlı fark olmadığı gibi 21. gün ile 56. gün ve 0. gün ile 56. gün arası kilo artışları da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

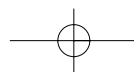
Vücut ağırlığı değişmeyen hasta sayısı, amitriptilin grubunda 18 (%36.7) ve mirtazapin grubunda 16 (%26.6) olup iki grup farksız bulundu (t=1.13, p>0.05). Vücut ağırlığı azalan hasta sayısı, amitriptilin grubunda 7 (%14.3), mirtazapin grubuna göre 1 (%1.7) anlamlı derecede fazla bulundu (t=2.57, p<0.05). Vücut ağırlığı artan hasta sayısı mirtazapin grubunda 43 (% 71.0), amitriptilin grubunda 24 (% 49.0) anlamlı derecede yüksek bulundu (t=2.36, p<0.05).

Amitriptilin alan hastalarda SGOT, SGPT; mirtazapin grubunda SGOT, SGPT, kolesterol ve trigliserid düzeyleri tedavi sonunda, tedavi başına göre anlamlı derecede yükselmiş bulundu (Tablo 11).

İki grup SGOT, SGPT, kolesterol ve TG düzeyleri yönünden karşılaştırıldığında; amitriptilin grubunda 0. günde SGOT düzeyi yüksek (t=4.30, p<0.05), SGPT, kolesterol ve TG düzeyleri istatistiksel olarak farksız bulunurken (t=0.58, p>0.05; t=0.81, p>0.05; t=1.21, p>0.05) 56. günde mirtazapin grubunda SGPT, kolesterol ve TG düzeyleri yüksek (t=5.46, p<0.05, t=1.16, p>0.05, t=1.52, p>0.05), SGOT düzeyleri düşük bulundu (t=3.65, p<0.05).

Amitriptilin grubunda orta ve şiddetli düzeydeki yan etkilerin 21. ve 56. günlerdeki oranları karşılaştırıldığında; 21. gündeki başta ağırlık hissi, uyuşukluk, uyuklama, yorgunluk, ağız kuruluğu, 56. günden anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, sadece adet düzeni değişiklikleri oranı 56. günde anlamlı derecede yüksek bulundu.

Mirtazapin grubunda 21. günde baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, uyuklama, unutkanlık, dikkatini toparlayamama, yorgunluk, titreme, parestezi, ağız kuruluğu, kabızlık, sık miksiyon, terleme, iştahsızlık, 56. günden anlamlı derecede daha yüksek



Tablo 11. Biyokimya, Hematoloji ve Tam İdrar Tetkiki

	AMİTRİPTİLİN				MİRTAZAPİN			
	0.gün	56.gün	t	p	0.gün	56.gün	t	p
Hgb	13.2±1.1	13.2±1.2	0.00	>0.05	14.0±1.2	14.1±1.6	0.00	>0.05
Htc	38.7±3.2	39.0±2.8	0.00	>0.05	41.8±3.3	41.7±4.3	0.00	>0.05
WBC	7.9±2.0	7.9±1.9	0.00	>0.05	6.9±1.8	7.2±1.5	0.00	>0.05
ESR	13.9±9.5	12.7±9.3	0.00	>0.05	8.5±8.5	7.0±4.8	0.00	>0.05
AKŞ	88.2±20.1	95.4±10.3	0.00	>0.05	84.6±6.1	84.6±8.1	0.00	>0.05
BUN	20.3±12.0	19.5±10.6	0.00	>0.05	11.4±3.0	10.4±2.9	0.00	>0.05
Kreatinin	0.7±0.2	0.7±0.1	0.00	>0.05	0.8±0.1	0.8±0.1	0.00	>0.05
Na	139.7±3.9	139.0±4.1	0.00	>0.05	143.8±4.7	142.4±3.8	0.00	>0.05
K	4.4±0.3	4.5±0.2	0.00	>0.05	4.6±0.4	4.5±0.3	0.00	>0.05
Cl	104.4±2.3	103.6±1.1	0.00	>0.05	106.8±2.6	105.0±3.0	0.00	>0.05
Ca	9.5±0.6	9.5±0.7	0.00	>0.05	9.9±0.3	9.7±0.5	0.00	>0.05
SGOT	21.6±3.9	34.2±27.4	3.22	<0.001*	20.2±5.1	28.1±13.4	5.52	<0.005*
SGPT	22.5±7.3	27.4±11.0	2.60	<0.05*	28.8±15.8	43.7±29.5	4.46	<0.005*
Kolesterol	177.0±36.3	191.8±55.8	1.50	>0.05	181.8±32.9	201.7±42.7	3.69	<0.005*
TG	134.5±58.1	142.5±72.1	0.60	>0.05	123.2±74.1	156.6±131.4	2.21	<0.05*
T.Bil.	0.6±0.2	0.6±0.2	0.00	>0.05	0.6±0.5	0.7±0.7	0.00	>0.05
D.Bil.	0.2±0.2	0.2±0.2	0.00	>0.05	0.3±0.1	0.3±0.2	0.00	>0.05
T.pro	7.9±0.4	8.0±0.5	0.00	>0.05	7.3±0.2	7.3±0.5	0.00	>0.05
Alb	4.7±0.6	4.7±0.3	0.00	>0.05	4.1±0.3	4.2±0.3	0.00	>0.05
İdrar Kons	1019.1±7.9	1013.0±8.9	0.00	>0.05	1015.1±7.3	1014.2±5.6	0.00	>0.05
İdrar pH	5.7±1.2	6.5±0.7	0.00	>0.05	5.2±0.3	5.8±1.1	0.00	>0.05

*Anlamlı

bulunurken, sadece jinekomasti oranı 56. günde anlamlı derecede yüksekti. Amitriptilin ve mirtazapin grubunda 56. gündeki yan etki oranları karşılaştırıldığında, baş dönmesi, uyuşukluk-uyuklama, gece korkuları, huzursuzluk, titreme, terleme oranları amitriptilin grubunda anlamlı derecede yüksek bulunurken; parestezi, mirtazapin grubunda anlamlı derecede yüksekti (Tablo 12).

TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçları, amitriptilin ve mirtazapinin tedavi etkinliklerinin farklı olmadığını göstermiştir. Çalışmamızın sonuçları bir çok çalışma ile uyumludur (15, 16).

Yapılan bir çalışmada mirtazapinin tedavi etkinliğinin erken başladığı bildirilmiştir. (14). Bu çalışmada mirtazapinin etkisinin birinci haftadan itibaren, amitriptilin etkisinin ise ikinci haftadan sonra ortaya çıkmaya başladığı bildirilmiştir. Bunu destekleyen başka bir çalışma da vardır (17). Çalışmamızda 1. ve 2. haftalarda BDE ve BAE puan değerlendirmeleri yapılmamıştır. 21. günde düzelme oranı amitriptilinde % 30.1, mirtazapinde ise % 35.8 bulundu. Ancak bu oranlar arasındaki fark

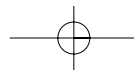
istatistiksel olarak farklı bulunmadı.

Depresyonda iyileşme kriterlerinden biri, BDE puanlamasında % 50 ve daha fazla düzelmedir. Bu hastalar tedaviye "cevap verenler" olarak kabul edilir (18). Yapılan araştırmalarda amitriptilin ile mirtazapin alan hastaların tedaviye cevap verme oranları yine benzer bulunmuştur (15,19).

Çalışmamızda BDE puanlamasında % 50 ve daha çok düzelme gösteren hastaların oranları; 21. günde amitriptilin için % 30.6 (15 hasta) ve mirtazapin için %31.6 (19 hasta) , 56. günde ise amitriptilin için %75.5 (37 hasta) ve mirtazapin grubunda ise % 80.0 (48 hasta) idi. Ancak gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Bu sonuç da diğer çalışmalarla uyumludur (19, 20).

Keller (1999)'in yaptığı iki antidepresifin tedavi etkinliğinin karşılaştırıldığı çalışmasında, 20. hafta sonunda depresyonu olmayan hasta oranları arasındaki fark anlamsız bulunmasına rağmen; tedavinin 2. yılı sonunda, depresyonu olmayan hasta oranı mirtazapin lehine anlamlı düzeyde artmıştır (21).

Çalışmamızda mirtazapin ve amitriptilin gruplarında BDE alt başlıklarına ait puan düşme oranları farklı bulunmamıştır. Çoğu çalışmada da iki ilaç

**Tablo 12. Orta ve Şiddetli Düzeydeki Yan Etki Oranlarının Karşılaştırılması**

	AMİTRİPTİLİN				MİRTAZAPİN				56.gün iki grubun karşılaştırılması	
	21.gün	56.gün	z	p	21.gün	56.gün	z	p	z	p
Baş ağrısı	8.1	16.3	1.30	>0.05	26.6	10.0	2.04	<0.05	1.00	>0.05
Baş Dönmesi	24.5	26.5	0.20	>0.05	26.6	6.6	2.65	<0.01	3.33	<0.001*
Başta Ağırılık Hissi	38.7	20.4	1.99	<0.05*	40.0	13.3	0.26	>0.05	1.11	>0.05
Uykusuzluk	4.1	4.1	0.00	>0.05	6.6	8.3	0.32	>0.05	1.00	>0.05
Uyuşukluk-Uyuklama	57.1	32.6	2.45	<0.05*	56.6	6.6	5.32	<0.001	4.33	<0.001*
Gece Korkuları	12.2	12.2	0.00	>0.05	10.0	3.3	1.52	>0.05	2.25	<0.001*
Unutkanlık	14.2	22.4	0.47	>0.05	46.6	20.0	2.89	<0.01	0.00	>0.05
Dikkatini Toplayamama	24.4	18.3	0.74	>0.05	40.0	20.0	2.17	<0.05	0.00	>0.05
Yönelim Bozukluğu	0	4.1	--	--	0	0	--	--	--	--
Yorgunluk	40.8	22.4	1.96	<0.05*	46.6	16.6	3.26	<0.001	1.00	>0.05
Huzursuzluk	18.3	18.3	0.00	>0.05	16.6	6.6	1.54	>0.05	2.40	<0.001*
Titreme	14.2	22.4	0.47	>0.05	13.3	3.3	1.78	<0.05	3.80	<0.001*
Parestezi	26.5	16.3	--	>0.05	26.6	3.3	3.19	<0.01	3.25	<0.001*
Ataksi (Denge Bozukl.)	28.5	14.2	1.23	>0.05	26.6	0	--	--	--	--
Dizartri (Konuş. Bozuk.)	24.4	12.2	1.56	>0.05	16.6	0	--	--	--	--
Konvülsiyon	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Nistagmus	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Ekstrapiramidal Yan Etkiler	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Ağız Kuruluğu	83.6	46.9	4.26	<0.01*	46.6	10.0	3.98	<0.01	5.14	<0.001*
Tükürük Salgısında Artış	8.1	0	--	--	3.3	3.3	0.00	--	--	--
Bulanık Görme	16.3	8.1	1.30	>0.05	13.3	0	--	--	--	--
Kabızlık	40.8	26.5	1.50	>0.05	33.3	13.3	2.85	<0.01	2.16	<0.05*
İshal	10.2	4.1	1.20	>0.05	6.6	0	--	--	--	--
İdrar Tutukluğu	22.4	12.2	1.40	>0.05	6.6	0	--	--	--	--
Sık Miksiyon	10.2	14.2	0.60	>0.05	30.0	10.0	2.90	<0.01	0.8	--
Ereksiyon Güçlüğü	25.0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Ejekülasyon Gecikmesi	25.0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Çarpıntı	14.2	8.1	1.01	>0.05	16.6	0	--	--	--	--
Terleme	34.6	34.6	--	>0.05	23.3	6.6	2.78	<0.01	4.66	<0.001*
İştah Artması	24.4	30.6	0.70	>0.05	46.6	33.3	1.60	>0.05	0.42	>0.05
İştahsızlık	6.1	4.1	0.50	>0.05	13.3	3.3	2.50	<0.05	0.50	>0.05
Adet Değişiklikleri	5.1	15.3	2.06	<0.05*	8.0	8.0	0.00	--	1.40	>0.05
Galaktorea	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Jinekomasti	12.2	4.1	1.62	>0.05	3.3	6.6	1.10	<0.05	0.66	>0.05
Deri Döküntüleri	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Glossit	4.1	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Priapizm	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--
Diğer	0	0	--	--	0	0	--	--	--	--

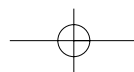
*Anlamli

arasında alt başlık puanları yönünden fark bulunmamıştır. Bu çalışmanın BDE alt başlıklarına ait sonuçları birçok çalışma ile uyumlu bir sonuçtur (17, 22, 23).

Amitriptilin ve mirtazapinin anksiyete üzerine etkilerinde hem etkinin başlama zamanı, hem de terapotik etkinlik yönünden farklı bulunmamıştır.

Değişik araştırmalarda iki ilacın anksiyete üzerine etkinliği benzer bulunmuştur (22, 23).

Çalışmamızda, Mallin ve arkadaşları ile Bremmer'in çalışmalarında olduğu gibi çalışmadan ayrılma oranları farksız bulundu (14,15). Gruplar küçüldüğünden, ilaç yan etkisi nedeniyle ayrılma açısından iki grup karşılaştırılmadı.



Çalışmamız amitriptilin ve mirtazapinin nabız sayısını yükselttiğini göstermektedir. Ancak amitriptilin tedavinin erken dönemlerinde (21. gün) nabız sayısını artırıp, daha sonra anlamlı düzeyde yükseltmez iken, mirtazapinin geç dönemlerde nabız sayısını artırdığı görülmüştür. İki grup, nabız sayısını artırma bakımından farksız bulunmuştur. Çoğu çalışmada mirtazapinin nabız değerlerinde değişiklik yapmadığı bildirilmiştir (24, 25, 26). Bazı araştırmalarda ise mirtazapinin alfa-1 reseptör blokajıyla postüral hipotansiyon oluşturduğu ve bu nedenle refleks taşikardi ortaya çıkarabileceği vurgulanmıştır (10,27). Çelişkilerin nedenlerinden biri mirtazapinin dozu olabilir. Çalışmamızda nabız ile doz ilişkisi araştırılmamıştır.

Amitriptilin ve mirtazapinin kan basıncına etkisi araştırılmış, sadece mirtazapinin 56. gün diastolik basıncı 0. güne göre anlamlı derecede düşürdüğü görülmüştür. Ancak bu düşüş bir hipotansiyon şeklinde değildir. İki ilaç kan basıncına etkisi yönünden ise farklı bulunmamıştır. Montgomery, araştırmasında hem amitriptilin hem de mirtazapinin hastalarda; sırasıyla % 3 ve % 5'inde hipotansiyon yaptığını, ancak bunun istatistiksel olarak farklı olmadığını bildirdi (24). Mirtazapini plasebo ile karşılaştıran çalışmalarda, kan basıncı farklı bulunmamıştır (25,26). Mirtazapinin diastolik basıncı düşürmesinden alfa-1 reseptör blokajı sorumludur. Bu özelliği ile mirtazapin, özellikle diastolik basıncı yüksek olan hastalarda amitriptiline tercih edilebilir. Çalışmamızda amitriptilin ve mirtazapin kilo artışlarına neden olmuş, ancak bu artışlar istatistiksel farka yansımamıştır. İki ilaç arasında da vücut ağırlığını arttırma yönünden anlamlı fark yoktu. İki grupta tedavi öncesi vücut ağırlıkları açısından istatistiksel fark olmaması nedeniyle, iki ilacın vücut ağırlıkları üzerine etkisinin benzer olduğunu söylemek doğru bir çıkarıma olabilir. Fakat vücut ağırlığı artan hasta sayısının mirtazapin grubunda daha fazla bulunması; kilo artışının amitriptiline göre mirtazapinde daha fazla olduğunu gösterebilir. Ancak çoğu çalışmada böyle bir fark tanımlanmamıştır (15,25).

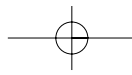
Araştırmamızda amitriptilin grubunda bazal SGOT değerleri yüksek olduğundan, mirtazapinin bu enzimi amitriptiline göre anlamlı derecede yükseltmediği görülmüştür. Bu sonuç bizi şu yoruma götürebilir. Mirtazapin SGOT, SGPT, kolesterol ve TG

düzeylerini amitriptilinden daha fazla artırır. Mirtazapin grubunda 56. günde bazal değerlerden anlamlı derecede yüksek değerler bulunması bunun kanıtı olabilir. Bu sonuç, iki ilacın da kalp kasi (SGOT) ve karaciğer (SGPT) üzerine olumsuz etkilerinin olduğunu, fakat bu olumsuz etkinin mirtazapinde daha fazla olduğunu gösterebilir. Stimul ve arkadaşlarının çalışmasında, mirtazapin kullanan hastaların %12'sinde SGPT düzeylerinde yükselme olduğu, ancak tedavinin ileri haftalarında SGPT'nin bazal düzeylere indiği bildirilmiştir (28).

Bizim çalışmamızda 8. haftada bu düşme görülmedi. Sonuçlar iki ilacın da yaşlı hastalarda ve özellikle de karaciğer ve kalp sorunu olan hastalarda dikkatli şekilde kullanılması gerektiğini ve mirtazapinin bu yönden amitriptiline göre daha fazla riskli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın diğer bir sonucu, amitriptilinden farklı olarak mirtazapinin kolesterol ve TG düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği şeklindedir.. Bazı çalışmalarda, çalışmamızla uyumlu şekilde mirtazapinin kolesterol ve TG düzeylerini anlamlı derecede yükselttiği görülmüştür (28,29). Bu yükselme iştah artmasına bağlı olabilir. Mirtazapin grubunda, vücut ağırlığı artan hasta sayısının anlamlı derecede yüksek bulunması bunu destekler.

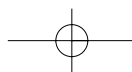
Çalışmamızda, yan etkilerden sadece parestezi oranları, mirtazapin grubunda amitriptilin grubuna göre yüksek bulunmuş; ancak baş ağrısı, uyuşukluk, uyuklama, gece korkuları, huzursuzluk, titreme, terleme oranları amitriptilin grubunda daha fazla bulunmuştur. Montgomery'nin çalışmasında da amitriptilin mirtazapine göre daha yüksek oranda titreme ile birlikte ağız kuruluğu, kabızlık, baş dönmesi, çarpıntı, bulanık görme yaptığı bildirilmiştir (24). Smith ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer sonuçlar elde edilmiştir (16). Dikkati çekmesi gereken diğer bir nokta ise yönelim bozukluğu, denge bozukluğu, bulanık görme, ishal, idrar tutukluğu, çarpıntı gibi yan etkilerdir. Çalışmamızda bu yan etkiler, mirtazapin grubunda orta ve ciddi düzeyde hiç görülmemiştir. Bu çok önemli bir avantajdır.

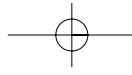
Sonuç olarak, amitriptilin ve mirtazapinin etkinlikleri benzerdir. Kalp ve karaciğer transaminazlarına ve lipid metabolizmasına olumsuz etkiler ise mirtazapinde daha belirgindir. Klinik yan etkiler yönünden de, mirtazapin oldukça avantajlı bir anti-depresiftir.



Kaynaklar:

1. De Boer T, Ruigt GSF. The Selective alfa 2 Adrenoceptor Antagonist Mirtazapine (org 3770) Enhances Noradrenergic and 5HT1A Mediated Serotonergic Neurotransmission. *CNS Drugs*, 1995;4(suppl 1):29-38
2. De Boer T, Ruigt GSF, Berendsen HHG. The alfa 2 Selective Adrenoceptor Antagonist Org 3770 (Mirtazapine, Remeron) Enhances Noradrenergic and Serotonergic Transmission. *Hum Psychopharmacol*, 1995;10:107-119
3. De Boer T. The Pharmacologic Profile of Mirtazapine. *J Clin Psychiatry*, 1996;57:19-25
4. De Boer T, Maura G, Raiter M ve ark. Neurochemical and Autonomic Pharmacological Profiles of the 6-aza-analogue of Mianserin, Org 3770 and its Enantiomers. *Neuropharmacology*, 1998;27:399-408
5. De Boer T, Nefkens F, Van Helvoirt A. Differences in Modulation of Noradrenergic and Serotonergic Transmission by the alfa 2 adrenoceptor Antagonists, Mirtazapine, Mianserin and Idazoxan. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996;277:852-860
6. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Noradrenergic Modulation of Central Serotonergic Transmission: Acute and Long-term Actions of Mirtazapine. *Int Clin Psychopharmacology*, 1995;10(suppl 4):11-17
7. Önder ME, Küçükada K. Mirtazapinin Farmakokinetik ve Farmakodinamik Özellikleri. *3P Dergisi*, 1998;6(özel sayı 1):10-13
8. Ağargün MY, Ebrinç S. Mirtazapine: Bir Gözden Geçirme. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni*, 1998;8:59-68
9. Palaoglu Ö, Ayhan IH. Santral Sinir Sisteminin Psikofarmakolojik Organizasyonu. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi*, 1994;2:11-20
10. Cinemre B. Mirtazapine: Yan Etkiler ve Güvenilirlik. *3P Dergisi*, 1998;6(özel sayı 1):20-30
11. Ceyhun B. Depresyonun Ölçülmesi. *Depresyon Monografları Serisi*, 1993;5:205-240
12. Rampello L, Nicoletti G, Raffaele R. Dopaminergic hypothesis for retarded depression: a symptom profile for predicting therapeutical responses. *Acta Psychiatr Scand*. 1991;84:552-4
13. Goodnick PJ, Goldstein BJ. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Affective Disorders-I. *Basic Pharmacology. Journal of Psychopharmacology*, 1998;12:5-20
14. Bremner JD. A Double-Blind Comparison of Org 3770, Amitriptyline, and Placebo in Major Depression. *J Clin Psychiatry*, 1995;56:519-525
15. Mullin J, Lodge A, Bennie E ve ark. A Multicentre, Double-Blind, Amitriptyline-Controlled Study of Mirtazapine in Patients with Major Depression. *J Psychopharmacol*, 1996;10:235-240
16. Smith WT, Glaudin V, Panagides J ve ark. Mirtazapine vs. Amitriptyline vs. Placebo in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Psychopharmacology Bulletin*, 1990;26:191-196
17. Kasper S. Clinical Efficacy of Mirtazapine: A Review of Meta-Analysis of Pooled Data. *Int Clin Psychopharmacology*, 1995;10:25-35
18. Holm KJ, Morkham A. Mirtazapine A Review of its Use in Major Depression. *Drugs*, 1999;57:607-631
19. Hoyberg OJ, Maragakis B, Mullin J ve ark. A Double-Blind Multicentre Comparison of Mirtazapine and Amitriptyline in Elderly Depressed Patients. *Acta Psychiatr Scand*, 1996;93:184-190
20. Zivkov M, de Jongh GD. Org 3770 versus Amitriptyline: A 6-Week Randomized Double-Blind Multicentre Trial in Hospitalized Depressed Patients. *Hum Psychopharmacology*, 1995;10:173-180
21. Keller MB, Hanks DL. Anxiety Symptoms Relief in Depression Outcomes. *J Clin Psychiatry*, 1995;56:22-29
22. Kasper S. Clinical Efficacy of Mirtazapine: A Review. *European Neuropsychopharmacology*, 1995;5:262-263
23. Kasper S, Zivkov M, Roes KCB ve ark. Pharmacological Treatment of Severely Patients: A Meta-Analysis Comparing Efficacy of Mirtazapine and Amitriptyline. *European Neuropsychopharmacology*, 1997;7:115-124
24. Montgomery SA. Safety of Mirtazapine: A Review. *Int Clin Psychopharmacology*, 1995;10:37-45
25. Bremner JD, Smith WT. Org 3770 vs Amitriptyline in the Continuation Treatment of Depression: A Placebo Controlled Trial. *Eur J Psychiatr*, 1996;10:5-15
26. Claghorn JL, Lesem MD. A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Org 3770 in Depressed Outpatients. *Journal of Affective Disorders*, 1995;34:165-171
27. Nutt D. Mirtazapine: Pharmacology in Relation to Adverse Effects. *Acta Psychiatr Scand*, 1997;96:31-37





28. Stimmel GL, Sussman N ve Wingard P. Mirtazapine Safety and Tolerability: Analysis of the Clinical Trials Database. *Psychopharmacology*, 1997;6:82-90
29. Davis R, Wilde MI. Mirtazapine: Are view of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Major Depression. *CNS Drugs*, 1996;5:389-402

