

Mirtazapin: Bir Gözden Geçirme

Dr. Mehmet Yücel Ağargün¹, Dr. Servet Ebrinç²

ÖZET

Mirtazapin (Org 3770) yeni ve farklı bir etki düzeneği olan bir antidepresandır. Özgül olarak merkezi presinaptik α_2 -adrenerjik reseptörlerini antagonize eder ve merkezi noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi güçlendirir. Aynı zamanda, serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ reseptörlerini güçlü bir şekilde bloke eder ve 5-HT_{1A} reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu yazıda, mirtazapinle ilgili olarak son zamanlarda yapılan çalışmalar gözden geçirildi. Klinik çalışmalar mirtazapinin etkinlik olarak trisiklik antidepresanlara benzediğini göstermiştir. Diğer antidepresan ilaçlara göre daha az ciddi yan etkileri vardır ve onlardan daha iyi tolere edilir. Mirtazapin major depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde etkin bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir.

Anahtar Kelimeler: Mirtazapin, yeni antidepresanlar, etkinlik, emniyet, yan etki.
Kl.Psikofarmakol.Bül.8:2 (59-68), 1998

SUMMARY

MIRTAZAPINE: A REVIEW

Mirtazapine (Org 3770) is a antidepressant with novel mechanism of action, specifically the antagonism of central presynaptic α_2 -adrenergic receptors, which results in potentiation of central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. It also potently blocks serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors and apparently causes a net activation of primarily 5-HT_{1A} receptors. In this paper, recent pharmacologic and clinical studies related to mirtazapine have been reviewed. Clinical trials have demonstrated that mirtazapine is similar in onset action and efficacy to tricyclic antidepressants. It is associated with fewer serious side effects than the other antidepressants and is often better tolerated. Mirtazapine appears to be an effective treatment option for patients with major depressive disorder.

Key Words: Mirtazapine, novel antidepressants, efficacy, safety, side-effect.
Bull.Clin.Psychopharmacol. 8:2 (59-68), 1998

Mirtazapin optimal antidepresan etkinlik ve kabul edilebilir tolerabilite hedeflenerek geliştirilen yeni bir antidepresan ilaçtır. Etki düzeneği trisiklik antidepresanlardan (TCA), selektif serotonin geri alım inhibitörlerinden (SSRI) ve monoaminooksidaz inhibitörlerinden (MAOI) farklıdır ve "bir noradrenerjik ve spesifik serotonerjik antidepresan" (NaSSA) olarak tanımlanabilir. Mirtazapin potent ve doğrudan etkili bir alfa₂ adrenoseptör antagonistidir. Noradrenerjik oto ve heteroreseptörlerinin blokajı sonucu noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi güçlendirir (1-3).

Plaseboya üstünlüğü, antidepresan etkinliğinin güçlü oluşu ve güvenilirliği bu yeni ve farklı antidepresan ilaç üzerinde dikkatlerin toplanmasına yol açmış ve son yıllarda mirtazapin ile ilgili çok sayıda klinik araştırma yapılmıştır. Bu yazıda mirtazapin farmakolojik ve klinik özellikleri açısından değerlendirilmiş ve son yıllarda yapılan araştırmalar gözden geçirilmiştir.

HAYVAN MODELLERİ

Hayvanlarda reserpin modeli başta olmak üzere bir çok monoamin deplezyon modeli antidepresan ilaç çalışmalarında kullanılmaktadır. MAOI ekstrazellüler monoamin konsantrasyonunu artırır ve reserpinin neden olduğu sedasyon ve hipokineziyi azaltır. Bu modelle yapılan hayvan çalışmaları mirtazapinin monoamin geri almını düzenlemede yeterli olmadığını göstermiştir (4, 5). Öte yandan, mirtazapin ile subkronik tedavi sırasında ratlarda davranışsal ve nörokimyasal defisitlerde düzelme olduğu tesbit edilmiştir (6). Bu yönüyle mirtazepin temel olarak hem tipik hem de atipik antidepresanlara benzer bir etki profiline sahiptir. Ratlarda yapılan uyku EEG çalışmalarında mirtazapinin selektif REM uykusunu suprese edici etkisi olduğu gösterilmiştir (7). Bu etki aynı zamanda sağlıklı gönüllülerde de gözlenmiştir (8) ve mirtazapinin antidepresan etkinliğinde bu etkisinin de rolü olabileceği belirtil-

¹ Psikiyatri Doçenti, ² Psikiyatri Yardımcı Doçenti GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Servisi- İstanbul

mektedir. 1994 yılında Andrews ve ark. (9) impuls kontrolünü değerlendiren bir hayvan modeli çalışmasında (DRL-72 testi) mirtazapinin imipramine eşdeğer etkinliği olduğunu ve ondan daha az sedasyona yol açtığını gösterdiler.

NORADRENERJİK SİSTEM ETKİLEŞİMLERİ

Mirtazapinin noradrenerjik ileti üzerindeki etkileri gerek in vitro gerekse in vivo yapılan bir çok çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmalarda mirtazapinin noradrenerjik ileti ile etkileşiminin temelde pre ve postsinaptik α 2-adrenoseptörlerinin seçici blokajı yoluyla olduğu gösterilmiştir (10).

Presinaptik etkiler invitro klasik norepinefrin salınım deneyleri kullanılarak araştırılmıştır. Mirtazapin merkez sinir sisteminde seçici presinaptik α 2-adrenoseptör antagonizması yapar. Aynı zamanda, periferik sinir sisteminde de presinaptik α 2-adrenoseptör antagonisti olarak etki eder. Bunun yanında, norepinefrin geri alımını inhibe etmez ve α 2-adrenoseptör reseptör alttıplerini yeterince bloke etmez (11).

SEROTONERJİK SİSTEM ETKİLEŞİMLERİ

Mirtazapin serotonerjik 5-HT2 reseptör alttıplerine yüksek oranda affinite gösterir. PKi değerleri (% 50 reseptör bağlanmasına neden olan molar ilaç konsantrasyonunun negatif logaritması) 5-HT2A ve 5-HT2C için yaklaşık olarak 8 ve pA2 değeri (doz-cevab eğrisinde sağa kaymada iki kat şifte neden olan molar ilaç konsantrasyonunun negatif logaritması) 5-HT2B için 6.7 bulunmuştur (1,3). 5-HT3 reseptörleri için pA2 ve pKi değerleri yaklaşık 8'dir (11). Buna karşın, 5-HT1 reseptör alttıpleri için düşük bir affiniteye sahiptir (1).

Öte yandan, davranışsal etkileşim çalışmaları mirtazapinin güçlü serotonin-antagonistik etkilerinin bulunduğunu göstermiştir (12,13).

DOPAMİNERJİK, KOLİNERJİK VE HİSTAMİNERJİK RESEPTÖR ETKİLEŞİMLERİ

Mirtazapinin dopaminerjik D1 ve D2 reseptörlerine önde gelen bir affinitesi yoktur ve pKi değerleri 6'nın altındadır. Merkezi ve periferik muskarinik kolinerjik reseptörlerine affinitesi düşüktür (pKi değeri 6.2 ve pA2 değeri 6.1). α 1-adrenoseptörlere affinitesi presinaptik α 2 reseptörlerine göre göreceli olarak düşüktür (pKi ve pA2 değerleri sırayla 6.3 ve 6.5) (1,3,11).

Histamine H1 reseptörlerine yüksek bir affinite gösterir (pKi ve pA2 değerleri sırayla 9.9 ve 9.3)

(14). Mirtazapin α 1-adrenoseptörlerinin noradrenerjik aktivasyonuna ve bu yolla uyarılma artışına yol açar ancak; bu durum fonksiyonel olarak anti-histaminerjik özellikleriyle de etkileşime yol açar (5). Bu ters etkileşim klinik çalışmalarda depresyolu hastalarda görülen geçici sedasyon sıklığının düşük olma nedenini açıklar (4). Mirtazapin aynı zamanda ratlarda derin uykuya neden olur. Bununla birlikte, bunun histamin reseptörleriyle etkileşim ile ne derece ilişkili olduğu çok açık değildir (7,8). Derin uykunun kontrolünde daha ziyade 5-HT2 (muhtemelen 5-HT2A) reseptörleriyle etkileşimin etkili olduğu düşünülmektedir (15).

ETKİ DÜZENEGİ

Mirtazapin güçlü ve seçici bir presinaptik α 2-adrenoseptör antagonistidir (pKi=7.7) ve noradrenerjik hücre ateşlenmesini ve norepinefrin salınımını artırarak noradrenerjik iletiyi güçlendirir.

Noradrenerjik sistem serotonerjik iletinin kontrolünde çift modülatör etkiye sahiptir (16,17). Rafe nükleusundaki serotonerjik hücrelerin aktivasyonu eksitator α 1-adrenoseptörlerin norepinefrin aracılığıyla stimülasyonu sonucu ortaya çıkar. Serotonin salınımının inhibisyonu ise inhibitör α 2-adrenoseptörlerinin norepinefrin aracılığıyla aktivasyonu sonucu olur.

Son yıllarda yapılan mikrodiyaliz çalışmalarında mirtazapinin etki düzeneğinin noradrenerjik iletinin aktivasyonu yoluyla olduğu ve bu düzeneğin serotonerjik hücre ateşlenmesinde ve serotonin salınımındaki eşzamanlı ikincil bir artışla paralellik gösterdiği sonucuna varılmıştır (18,19). De Boer ve ark. (3) on-line mikrodiyaliz tekniği kullanarak ratlarda in vivo noradrenerjik ve serotonerjik iletiyi araştırdılar. Hippokampusu mikrodiyaliz problemlerini yerleştirerek noradrenerjik aktivitenin göstergesi olarak 3,4-dihidroksifenilasetik asit (DOPAC) salınımını ve serotonin göstergesi olarak 5-hidroksiindolasetik asit (5-HIAA) salınımını değerlendirdiler. Mirtazapini subkutan yolla 2-5 mg/kg dozunda uyguladılar ve bu ilacın α 2-adrenoseptör antagonisti etkisi olduğunu gösterdiler.

Bazı nörofizyolojik çalışmalarda (20,21) mirtazapinin lokus seruleusta noradrenerjik hücre ateşlenmesini yaklaşık % 30 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, mirtazapin bir α 2-agonist olan klonidinin lokus seruleusta noradrenerjik hücre ateşlenmesini inhibe edici etkisini antagonize etkisi anlaşılmıştır (21).

Dorsal raphe nükleusunda yapılan nörofizyolojik çalışmalar mirtazapinin bu nükleusdaki seroto-

nerjik nöronların ateşlenme hızında doza bağımlı bir artışa yol açtığını göstermiştir (20,22). Serotonerjik hücre ateşlenmesindeki bu indirekt artışın noradrenerjik iletinin güçlendirilmesinin bir sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Gerçekten, 6-OH-dopamin ile noradrenerjik sistemin lezyone edilmesinin ardından mirtazapinin 5-HT hücre ateşlenmesini arttırmada yetersiz kaldığı belirlenmiştir (10). Böylece, mirtazapinin 5-HT iletilindeki etkisinde $\alpha 2$ -adrenerjik otoreseptörlerin önemli rolü olduğu söylenebilir. Serotonerjik sinir terminalleri inhibitör $\alpha 2$ -adrenerjik heteroreseptörlerle etkileşmektedir. Bu reseptörlerin norepinefrinle tonik olarak aktive olduğu gösterilmiştir (23). Serotonin salınımının norepinefrin tarafından tonik inhibisyonunun derecesinin ölçümünde elektrofizyolojik bir paradigma kullanılmıştır. Bu modelde serotonin salınımı 5-HT1A aracılığıyla hippokampal hücre ateşlenmesinin inhibisyonu yoluyla ölçülür. Bir çok çalışmada mirtazapinin 5-HT salınımını artırdığı ve piramidal hücre ateşlenmesinin 5-HT1A aracılığıyla inhibisyonunu güçlendirdiği tesbit edilmiştir (21,22,24). Hippokampusta serotonin iletilindeki artış mirtazapinin presinaptik $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörler üzerindeki iki ayrı etkisiyle ilişkili gibi gözükmektedir. $\alpha 2$ -adrenerjik oto reseptörlerin antagonizması 5-HT hücre ateşlenmesinin indirekt artışına yol açar; öte yandan, 5-HT terminallerinde bulunan $\alpha 2$ -adrenerjik heteroreseptörlerin blokajı endojen norepinefrinin neden olduğu tonik inhibisyonu ortadan kaldırır. Sonuçta, her iki düzenek hippokampusta serotonerjik iletiyi kolaylaştırır ve 5-HT salınımını artırır.

Bir çok 5-HT reseptör alttipi serotonerjik hücre ateşlenmesi ve salınımında rol oynar. 5-HT1A reseptörlerinin serotonerjik iletiyi etkileyen antidepresan ilaçların terapötik etkinliğinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (17). Buna karşın, 5-HT2A ve 5-HT3 reseptörlerinin ise bu ilaçların terapötik etkinliklerinin yanısıra yan etkilerinin ortaya çıkmasında da rolü olduğu görüşü benimsenmektedir. Piramidal hücre ateşlenmesinin 5-HT1A aracılığıyla inhibisyonunu güçlendirmesi mirtazapinin terapötik etkinliği ile ilintili bulunmuştur (17). Piramidal hücre ateşlenmesinde noradrenerjik nöronların inhibitör etkileri daha ziyade $\alpha 1$ -adrenoseptörler aracılığıyla olmaktadır (21,25). Mirtazapin ile noradrenerjik iletilde ortaya çıkan artış piramidal hücre ateşlenmesinde $\alpha 1$ -adrenoseptörler aracılığıyla bir inhibisyona neden olmaktadır. Mirtazapinin hippokampal piramidal hücre fonksiyonu üzerinde hem 5-HT1A hem de $\beta 1$ inhibisyonu yoluyla ikili bir etkisi söz konusudur.

Öte yandan, mirtazapin 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerini bloke eder. Mirtazapinin bu etkisi anksiyo-

litik etkisi ve uyku üzerindeki etkisi için önemlidir (14, 26). Gerçekten, hem insanlarda hem de hayvanlarda mirtazapinin REM uykusunu azaltıcı etkileri gösterilmiştir (7,8). Bu etki 5-HT2A reseptör blokajı ile açıklanmaktadır. Buna karşın, 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerinin uyarılması uyku bozuklukları, cinsel disfonksiyon ve gastrointestinal etkilerle ilişkilidir (14,27). Bu tür yan etkiler antidepresanlarla tedavi edilen hastaların % 15-20' sinde görülmektedir. SSRI, venlafaxine ve MAO inhibitörleri extraselüler 5-HT artışına ve 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerinin seçici olmayan uyarılmasına yol açarlar (28,29). Mirtazapin 5-HT2 ve 5-HT3 reseptörlerinin blokajına neden olduğundan 5-HT ile ilişkili yan etkiler konusunda daha güvenlidir.

FARMAKOKİNETİK

Terapötik doz aralığında mirtazapinin lineer bir farmakokinetiği vardır. Oral uygulamadan sonra iyi absorbe edilir ve plazma pik konsantrasyonuna 2 saat içinde ulaşır (4,30). Eliminasyon yarı ömrü 20-40 saattir (4,30,31). Bu bakımdan günde tek doz önerilebilir. Sabit-durum plazma konsantrasyonuna 3-5 gün içinde çıkar. Dağılımın sabit durum toplam hacmi ortalama 4.5L/kg'dır (30).

Serum proteinlerine özgül olmayan bir şekilde bağlanır. Proteinlere bağlanma fareler, ratlar ve köpekler için % 70-72, tavşanlar ve insanlar için yaklaşık % 85 tir (32). Mirtazapinin geniş terapötik penceresi ve plazma proteinlerine göreceli olarak düşük affinitesinin birlikte uygulanan ilaçlarla fazla bir etkileşime girmesine engel olduğu bildirilmektedir (33). Oral uygulamada tek ve tekrarlayan dozlarda biyoyararlılığın ratlar ve köpekler için % 20 insanlar için yaklaşık % 50 olduğu belirtilmektedir (31).

Ana bileşik hepatik yolla metabolize edilir. Biotransformasyonunda bir çok sitokrom P450 enzimleri rol oynar. CYP2D6 ve CYP1A2 8-hidroksi metabolitinin oluşumunda, CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2D6 N-demetil metabolitinin oluşumunda ve CYP1A2, CYP3A4 ve CYP2C9 N-oxide metabolitinin oluşumunda en yüksek enzimatik aktiviteye sahiptir (34). Bunlar arasında yalnızca demetil mirtazapin farmakolojik olarak aktif metabolittir. Bununla birlikte, bu metabolitin etkinliği ana bileşimden 3-4 kez daha azdır (31).

İn vitro çalışmalar mirtazapinin 8-hidroksilasyonunun polimorfik CYP2D6 tarafından katalize edildiğini buna karşın, diğer iki metabolik reaksiyonu olan N(2)-demetilasyonu ve N-oksidasyonunun temelinde CYP3A4 tarafından katalize edildiğini göstermiştir. Mirtazapin CYP2D6 üzerinde fluoksetine

göre 10 kat daha az inhibitör etki gösterir ve bu enzim tarafından metabolize olan ilaçlar üzerine belirgin bir etkisi yoktur (35).

Timmer ve ark 1996 yılında mirtazapinin farmakokinetik özelliklerini araştırdıkları bir çalışmada (36) ilacı 7 gün süreyle günlük 20 mg oral yolla uyguladılar ve 3.3 yarı ömür sonra plato düzeyinin % 90'ına ulaştığını tesbit ettiler. Aynı çalışmada eliminasyon yarı ömrünün kadınlarda erkeklerden daha uzun olduğu ve yaşlılarda minimum dengeli durum düzeyinin erişkinlerden daha yüksek olduğu belirlendiler. Yaşlılarda hepatik yetmezliğin varlığı mirtazapin klirensinin % 33 oranında azaltabilir. Renal yetmezliğin eliminasyon yarı ömrünü etkilemediği; buna karşın, mirtazapinin klirensinde bir düşüşe yol açabildiği ve plazma pik düzeyini artırabildiği ileri sürülmektedir (36).

Delbressine ve ark. (37) 1998 yılında sağlıklı gönüllülerde mirtazapinin farmakokinetiğini ve biyotransformasyonunu araştırdılar. Araştırmacılar mirtazapine ait plazma ilaç konsantrasyon-zaman eğrisinin altındaki alanın (AUC) demetil metabolitinden 3 kat daha yüksek olduğunu, temel metabolik transformasyonunun demetilasyon ve N-oksidasyon olduğunu, tam olarak metabolize edildiğini ve oral alımından sonra bir kaç gün içinde idrar ve feçesle atıldığını ileri sürdüler.

KLİNİK ETKİNLİK

Mirtazapinin klinik etkinliğinin değerlendirildiği en yaygın gözden geçirme çalışmalarından birisi 1996 yılında Kasper tarafından yapılmıştır (38). Bu değerlendirmede değişik merkezlerde yapılan ve yaklaşık 4500 hastayı içeren çalışmalar gözden geçirilmiştir. Plasebo kontrollü ve diğer antidepressan ilaçlarla karşılaştırmalı olarak yapılan bu çalışmalar çalışma yöntemi, çalışmaya alınma ve dışlama ölçütleri, hasta popülasyonu, cevap değişkenleri, değerlendirme ölçekleri ve ilaç dozları açısından benzer ve istatistiksel olarak homojen çalışmalardı. Bu meta-analizde 5 randomize, çift-kör, kısa dönem plasebo kontrollü çalışma ve amitriptilin ile karşılaştırmalı 5 çalışma yer alıyordu. Bu çalışmalarda mirtazapin hem orta şiddetli hem de ağır depresyonda plaseboya göre üstün, amitriptiline eşdeğer düzeyde etkin bulundu.

Smith ve ark. (39) randomize, 6 haftalık, çift kör bir çalışmada mirtazapinin etkinliğini ve emniyetini amitriptilin ve plaseboyla karşılaştırmalı olarak araştırdılar. Hastalar Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Zung Depresyon Ölçeği ve Klinik Global İz-

lenim Ölçeği ile değerlendirildi. Mirtazapin grubunda somnolans ve kilo artışı plasebo grubuna göre daha sık bulundu. Bununla birlikte, visüel akomodasyonda azalma, ağız kuruluğu, dispepsi, konstipasyon, taşikardi, hiper/hipotansiyon, sersemlik ve tremor gibi yan etkilere mirtazapin grubunda belirgin şekilde daha az rastlanıldı. Bu çalışmada mirtazapin etkinlik olarak plaseboya, antikolinerjik ve kardiyovasküler yan etkiler açısından da amitriptiline daha üstün bulundu.

6 haftalık, çift kör, doz titrasyonlu diğer bir çalışmada Bremner (40) mirtazapinin etkinliğini ve emniyetini amitriptilin ve plaseboyla karşılaştırdı. 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Zung Depresyon Ölçeği ve Klinik Global İzlenim Ölçeği'nin kullanıldığı çalışmada mirtazapin ortalama 22 mg/gün ve amitriptilin ortalama 133 mg/gün dozunda uygulandı. Sonuçlar mirtazapinin deprese mizaç, anksiyete, kognitif bozukluklar ve uyku bozuklukları üzerindeki düzelmede amitriptilin kadar etkili olduğunu gösterdi.

Halikas (41) depresyonlu yaşlı hastalarda mirtazapin ve trazodonu plasebo kontrollü 6 haftalık bir etkinlik ve emniyet çalışmasında karşılaştırdı. 55 yaşın üzerinde 150 ayaktan hastanın alındığı çalışmada değerlendirmede 21 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği ve Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği kullanıldı. Mirtazapinin antikolinerjik semptomlar, sersemlik ve kan basıncı değişiklikleri açısından trazodona göre daha iyi bir tolerabilite profili gösterdiği tesbit edildi.

1995 yılında Khan (42) DSM III tanı ölçütlerine göre major depresif bozukluk tanısı olan 54 yatan ya da ayaktan hastanın alındığı çalışmada mirtazapinin etkinliğini çift kör ve plasebo kontrollü olarak araştırdı. 21 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği'nin kullanarak yapılan değerlendirme sonucunda mirtazapinin etkili ve emniyetli bir antidepressan olduğu sonucuna vardı.

Marttila ve ark. (43) major depresyonlu hastalarda mirtazapin ve doxepinin etkinliği ve tolerabilitesi açısından karşılaştırdılar. 6 haftalık, randomize ve çift-kör olarak yapılan çalışmada 163 hasta değerlendirildi. Başlangıç olarak, mirtazapin 20 mg/gün ve doxepin 75 mg/gün ve daha sonra, maksimum mirtazapin 60 mg/gün ve doxepin 300 mg/gün dozunda uygulandı. Mirtazapin ve doxepin depresif semptomlarda belirgin bir düzelmeye yol açtılar. Etkinlik açısından iki tedavi grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Buna karşın, doksepin ile tedavi edilen hasta grubunda daha sık ağız kuruluğu ve hareket bozuk-

lukları ortaya çıktı. Bu çalışmada mirtazapin major depresyon tedavisinde etkin ve tolerabilite açısından doksepine üstün bulundu.

Van Moffaert ve ark. (44) DSM III tanı ölçütlerine göre orta ve ağır major depresif hecme tanısı konulan 200 yatan hastada mirtazapinin etkinliğini trazodona 6 haftalık, randomize ve çift-kör bir çalışmada karşılaştırdılar. Doz, mirtazapin için 24-72 mg/gün ve trazodon için 150-240 mg/gün idi. Çalışmada 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Genel Psikiyatrik İzlenim Global Değerlendirme Ölçeği, ve Beck Depresyon Ölçeği kullanıldı. Mirtazapin trazodondan daha etkili bulundu. Mirtazapin hastalar tarafından daha iyi tolere edildi. Trazodon ile tedavi edilen hastalarda özellikle tedavini ilk iki haftası süresince daha sık somnalans ortaya çıktı. Postural semptomlar açısından mirtazapin daha iyi tolere edildi.

Çok merkezli, çift-kör ve klomipramin kontrollü bir çalışmada Richou ve ark. (45) mirtazapinin etkinliğini ve tolerabilitesini araştırdılar. Yaşları 18-75 arasında değişen 174 depresyonlu hasta çalışmaya alındı. 6 hafta süreyle, mirtazapin 20-80 mg/gün ve klomipramin 50-200 mg/gün dozunda uygulandı. Etkinliğin değerlendirilmesinde 21 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği ve Genel Değerlendirme Ölçeği kullanıldı. Sonuçlar mirtazapinin klomipramin kadar etkili ve yan etkiler açısından daha iyi tolere edildiğini gösterdi.

Zivkov ve De Jongh (46) 6 haftalık, randomize, çift-kör ve çok merkezli bir çalışmada mirtazapin ve amitriptilin karşılaştırdılar. DSM III ve RDC ölçütlerine göre major depresif hecme tanısı konulan 251 yatan hasta ya mirtazapin 20-60 mg/gün ya da amitriptilin 75-225 mg/gün dozuyla tedavi edildi. 21 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Kısa Psikiyatrik Derecelendirme Ölçeği ve Genel Değerlendirme Ölçeği'nin kullanıldığı çalışmanın sonuçları iki ilacın etkinliği açısından anlamlı bir farklılık olmadığı, bununla birlikte ağız kuruluğu, terleme, konstipasyon, sersemlik, tremor ve kas güçsüzlüğü gibi yan etkilerin amitriptilin grubunda daha sık görüldüğü tesbit edildi.

Çok merkezli ve çift-kör bir çalışmada Hayberg ve ark. (47) yaşlı deprese hastalarda mirtazapinin etkinliğini amitriptilin ile karşılaştırdılar. Yaşları 60-85 arasında değişen 115 hasta 6 haftalık çalışma süresince ya mirtazapin 15-45 mg/gün ya da amitriptilin 30-90 mg/gün dozuyla tedavi edildiler. Çalışmada 21 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme

Ölçeği ve Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanıldı. Her iki ilaçla da yapılan tedavi ölçek puanlarında benzer bir azalmaya neden oldu. Sonuçlar mirtazapinin yaşlı hastalarda amitriptilin kadar etkili ve yan etkiler açısından daha iyi tolere edilebilir olduğunu gösterdi.

Mullin ve ark. tarafından 1996 yılında yapılan çok merkezli, çift-kör ve amitriptilin kontrollü bir çalışmada (48) 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği puanlarında mirtazapin ve amitriptilin birbirine yakın oranda azalmaya yol açtığı; buna karşın, yan etkiler açısından mirtazapinin daha iyi tolere edilebilir olduğu tesbit edildi.

1997 yılında Kasper ve ark. (49) ciddi düzeyde depresyonu olan toplam 405 hastayı içeren 5 çift-kör, plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen verileri değerlendirdikleri metaanalizde mirtazapinin etkinliğinin ciddi depresyon için amitriptilin kadar yüksek olduğunu bildirdiler.

Anksiyete semptomlarının tedavisinde mirtazapinin etkisinin araştırıldığı plasebo kontrollü bir çalışmada Sitsen ve Moors (50) ICD-9 anksiyete durumları tanı ölçütlerini karşılayan 40 ayaktan hastayı değerlendirdiler. 4 hafta süreyle 20 hastaya mirtazapin 15-25 mg/gün ve 20 hastaya plasebo uygulandı. Tedavi öncesi, 7, 14, 21 ve 28. günlerde Hamilton Anksiyete Ölçeği, Zung Anksiyete Ölçeği ve Global Değerlendirme Ölçeği uygulandı. Çalışma sonuçları mirtazapinin iyi tolere edildiğini ve primer yakınma olarak anksiyete semptomları olan hastaların tedavisinde etkili olduğunu gösterdi.

Ruigt ve ark. (8) çift-kör, plasebo kontrollü ve çapraz bir çalışmada mirtazapinin insan uykusunu üzerindeki etkisini araştırdılar. Çalışmaya 6 sağlıklı erkek gönüllü alındı. Deneklere yatış saatinden 2 saat önce 30 mg mirtazapin tek doz olarak verildi. Tüm deneklerde REM uyku latensi ve Evre 2 uykusunun arttığı ve REM süresince uyanma periyodlarında hafif bir azalmanın olduğu tesbit edildi. Uygulamadan sonraki gün reaksiyon ve vijilans testlerinde bir değişiklik gözlenmedi.

Mirtazapin ve fluoksetini etkinlik ve tolerabilite açısından karşılaştırıldığı bir çalışmada (51) major depresyonlu 66 hastada mirtazapin 15-45 mg/gün ve 67 hastada fluoksetin 20-40 mg/gün uygulandı ve çalışma sonunda mirtazapin tolerabilite açısından fluoksetine eşdeğer ve etkinlik açısından daha üstün bulundu.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, 6 haftalık tek merkezli çalışmaları içeren bir metaanalizde Stahl ve ark. (52) mirtazapinin etkinliğini amitriptilinle karşılaştırdılar. Çalışma örneklemini orta ya da

cidde depresyonu olan hastalardan oluşmaktaydı ve değerlendirmede 17 maddeli Hamilton Depresyon Ölçeği, Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim Ölçeği kullanıldı. Sonuçlar mirtazapinin amitriptilin kadar etkin ve tolerabilitesinin amitriptilinden daha iyi olduğunu gösterdi.

Berendsen ve ark. (53) farelerde mirtazapinin apomorfinin neden olduğu tırmanma davranışının üzerine haloperidolün etkisini güçlendirdiğini ve ratlarda haloperidolün yol açtığı katelepsiye azalttığını gösterdiler. Bu durum mirtazapinin haloperidolün antipsikotik etkisini artırdığı ve ekstrapiramidal etkilerini azalttığı çıkarsamasını desteklemektedir.

EMNİYET

Çok sayıdaki çalışmadan elde edilen bilgiler mirtazapinin tolerabilitesinin iyi olduğunu göstermiştir (34). Her hangi bir yan etkiden yakman hasta yüzdesi mirtazapin ile tedavi edilen hastalar için % 65 dir ve bu oran plasebo uygulanan ve amitriptiline ile tedavi edilen hastalara göre istatistiksel olarak daha düşüktür (sırasıyla % 76 ve % 87). Daha da ötesi, yan etkiler nedeniyle ilacı erken dönemde bırakan hasta oranı mirtazapin için amitriptiline göre daha düşüktür (sırasıyla % 4.9 ve %9.1). Bunun yanı sıra, mirtazapinin gerek trazodon ve gerekse klomipramine göre hastalar tarafından daha iyi tolere edildiği söylenebilir.

Yan Etkiler

Klinik olarak, sersemlik, aşırı sedasyon, iştah artışı, ağız kuruluğu ve kilo artışı oranı plaseboya göre mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (34). Yan etkilerin sıklığı değişik çalışmalarda farklı oranlarda bildirilmektedir. Bu farklılık ABD ve ABD dışı kaynaklarda kendisini göstermektedir.

Mirtazapin ile tedavi edilen hastalar arasında en sık bildirilen yan etki somnolansdır. Özellikle ilk bir hafta içinde ve hastaların yaklaşık % 40-50' sinde ortaya çıkar. Bu yan etkiye karşı giderek tolerans gelişir. Hastaların çoğunda somnolans 21 gün ya da daha kısa sürer. Hastaların % 10'nda 70 günden uzun sürdüğü bildirilmiştir. Uyku öncesinde verilmesi bu yan etkinin azaltılması açısından önemli olabilir.

İştah artışı sıklıkla tedavinin ilk haftası ortaya çıkar ve giderek azalır. Hastaların yaklaşık % 17' sinde görülür. 5 hafta sonra vakaların ancak % 1' inde ya da daha azında iştah artışı gözlenir. Çoğu hastada 15 mg ya da daha düşük dozlarda ortaya çıkar. Doz 30 mg ve daha yüksek olduğunda iştah artışının azaldığı belirtilmektedir. Kadın hastalarda iştah

artışının erkeklere oranla 2-3 kat daha sık olduğuna dikkat çekilmektedir. Tedavi süresince vücut ağırlığının yaklaşık % 7'si kadar bir ağırlık artışı olduğu ve kilo artışına karşı tolerans gelişmediği ileri sürülmektedir.

Plasebo ile karşılaştırıldığında mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkilerden birisi ağız kuruluğudur (%25). Ağız kuruluğu diğer bir çok antidepresan ilaç için de önde gelen yan etkilerden birisidir. Örneğin; ağız kuruluğu fluoksetin kullanan hastalarda % 9.5, fluvoksamin kullanan hastalarda % 14, sertralin kullanan hastalarda % 16.3, paroksetin kullanan hastalarda % 18.1, venlafaksin kullanan hastalarda % 22, nefazodon kullanan hastalarda % 25 ve bupropion kullanan hastalarda % 28 oranında gözlenmiştir (54).

Amitriptilin ile karşılaştırıldığında; mirtazapinin antikolinerjik, kardiyak ve nörolojik semptomlar açısından daha güvenilir olduğu tesbit edilmiştir. Anormal vizyon, anormal akomodasyon, konstipasyon, ağız kuruluğu, çarpıntı, taşikardi, tremor ve vertigo amitriptilin ile tedavi edilen hastalar arasında mirtazapin ile tedavi edilenlere göre anlamlı derecede daha sık ortaya çıkmıştır (39,40,46-49,52).

Diğer yan etkilerin oranının % 5'den az olduğu belirtilmektedir. Kontrollü çalışmalarda vakaların % 1'inden daha azında döküntü ve kaşıntı ortaya çıktığı tesbit edilmiştir (34).

Mani veya epileptik nöbetler mirtazapin ile tedavi edilen hastalar arasında oldukça nadirdir. Hipomanik hecme mirtazapin ile tedavi edilen tüm hastaların % 0.25'inde gözlenmiştir. Epileptik nöbet vakaların % 0.04'ünde tarif edilmiştir ve bu vaka bildirimini 60 yaşında daha önce klomipramin ile tedavisi sırasında da nöbet öyküsü olan bir bayan hastaya aittir (45).

Markkula ve Lauerma (55) 1997 yılında mirtazapin ile tedavi sırasında ortaya çıkan iki huzursuz bacak sendromu bildirdiler. Tedavinin 5-6. haftalarında ortaya çıkan bu etkiyi mianserine benzer bir etki ile ilişkilendirdiler. Mirtazapin ile 5-HT₂ reseptörlerinin blokajı akut akatiziye karşı koruyucu bir düzenek olarak işlevine karşın, aynı düzeneğin huzursuz bacak sendromu gelişmesine karşı etkili olmadığını ileri sürdüler.

Normann ve ark. (56) 1997 yılında Parkinson Hastalığı nedeniyle kronik levodopa tedavisi görmekte olan bir hasta bildirdiler. Hastada gelişen depresyon nedeniyle 15 mg/gün mirtazapin başlandığı, 24. gün dozun 60 mg/gün'e yükseltildiği, 26. gün intihar teşebbüsü ile birlikte psikotik bulguların ortaya çıktığını tarif ettiler. Yazarlar Levodopa ve mirtazapin arasındaki bu tür bir etkileşimin tedavi görmekte olan Parkinson Hastalığı olan hastalarda düşük merkezi serotonin düzeyinin neden olduğu postsinaptik serotonin reseptör aşındırıcılığına bağlı olabileceğini ileri sürdüler.

Hayvan çalışmalarında hepatoselüler ve tiroid foliküler adenom ve karsinom sıklığında mirtazapine bağlı bir artış bildirilmiştir. Bu etkinin insanlar için de geçerli olduğuna ilişkin bir kanıt yoktur (57).

Pedersen ve Klysner (58) 3 vaka örneği ile sitapramin ve sertralinin neden olduğu bulantının giderilmesinde mirtazapinin etkili olduğunu bildirdiler. Bu etkinin 5-HT₃ reseptörlerinin direk blokajı ile ilgili olduğunu ileri sürdüler.

Serotonerjik aşırı uyarılmaya bağlı olarak ortaya çıkan "serotonin sendromu" ciddi ve zaman zaman fatal olabilen bir tablodur. Mirtazapine bağlı bir bildirim yoktur. Daha da ötesi, 5-HT₂ ve 5-HT₃ reseptörlerinin postsinaptik blokajının bu sendromun bazı semptomlarını düzelttiği bildirilmiştir (59). Yine de MAOI ile kombine edilmemesi ya da en azından, iki ilaç arasında geçiş sürecinde 14 günlük bir aranın verilmesinin uygun olacağı belirtilmektedir.

İntihar Eğilimi Üzerine Etkileri

Antidepresan ilaçlar ve intihar eğilimi arasındaki ilişki klinik uygulamada önemli bir konu olma özelliğini korumaktadır. Son zamanlarda bazı yeni antidepresan ilaçların intihar düşüncesini tetiklediği ve bu ilaçlarla intihar davranışının ortaya çıkabildiği ileri sürülmektedir (60-62). Mirtazapin ile yapılan çalışmalar Hamilton Depresyon Ölçeği suisidalite maddesi puanları esas alınarak yapılan değerlendirmelerde bu ilacın intihar eğilimini plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşürdüğünü ve bu etkinin amitriptiline eşdeğer olduğunu göstermiştir (34).

Vital Bulgular ve Laboratuvar Göstergeleri

Mirtazapin ile tedavi sırasında vital bulgular ve laboratuvar değişkenlerinin belirgin bir değişiklik göstermediği tesbit edilmiştir. Amitriptilin ile karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalarda mirtazapinin kan basıncı açısından daha tolere edilebilir olduğu ve tedavi sırasında kan basıncında önemli bir artış olmadığı gösterilmiştir. Kan basıncı ve nabız değişimlerinin tedavi gören hastaların % 5' inden daha azında ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (59).

Tedavi sırasında vücut ağırlığında ortalama 1.5 kg artış olduğu ancak bu artışın yatan hastalarda değil, ayakta hastalarda daha belirgin olduğu ileri sürülmektedir (59).

Mirtazapin ile tedavi edilen hastalarda tokluk trigliserid ve kolesterol düzeylerinde yükselme olabildiği ancak bu yükselmenin amitriptiline benzer bir etki olduğu ileri sürülmüştür (63). Trigliserid ve kolesterol düzeylerinde yükselmenin mirtazapinin iştah açıcı etkisine ve diyeter alımdaki artışa bağlı olma öngörülmektedir.

Alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz ve α -glukuronil transferaz gibi karaciğer enzimleri değerlerinde bir artış olabildiği, bununla birlik-

te bu artışın plaseboya benzer oranda olduğu belirtilmektedir (63).

Mirtazapinin nötropeniye yol açabildiği bildirilmektedir. Nötropeni sıklığı (1378 hastada) % 1.9; buna karşın trazodonda % 2, klomipraminde % 1.2, amitriptilinde % 0.4 ve plaseboda % 1.1 bulunmuştur. Bununla birlikte nötropeninin geri dönüşümlü olduğu ve kalıcı agranulositoza rastlanmadığı bildirilmektedir (34,59,63).

Mirtazapine özgü elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri bildirilmemiştir. Bir çalışmada (63) 1221 hastada başlangıç ve tedavinin 6-8. haftalarındaki EKG değerlendirmelerinin farklı olmadığı gösterilmiştir. Var olan değişimlerin de plaseboyla farksız olduğu tesbit edilmiştir.

Yaşlılarda Emniyet

Her iki cinsiyet için de mirtazapinin plazma konsantrasyonlarının gençlerden daha yüksek olmaya eğilimli olduğu bildirilmekle birlikte, depresyonlu yaşlı hastalarda bu eğilimin genel doz rejiminde bir değişikliğine neden olmadığı söylenebilir. Mirtazapin çalışmalarının yaklaşık % 10' unu yaşlı popülasyon oluşturmaktadır ve bu çalışmalarda ortaya çıkan yan etkilerin gençlerde uygulanan dozlarda ve genel hasta popülasyonunda görüldüğü türden olduğu tesbit edilmiştir (34). Yalnızca ağız kuruluğu, konstipasyon ve sersemlik gibi aslında normal yaşlanma sürecine atfedilebilecek yan etkiler açısından bir farklılık söz konusudur. Öte yandan, trazodon, amitriptilin ve plasebo karşılaştırmaları mirtazapinin yaşlılarda beklenmeyen ve ek bir emniyet sorunu taşımadığını göstermiştir (41,47).

Doz Aşımı

Mirtazapin ile doz aşımıyla ilgili sınırlı sayıda vaka bildirilmiştir. Karakteristik olarak klinik bulgulara, vital bulgularda ve EKG de herhangi önemli bir değişiklik olmaksızın geçici somnolans öncülük eder.

1996 yılında Hoes ve Zijpveld (64) mirtazapine bağlı ilk intihar vakasını bildirdiler. 81 yaşında, DSM III R ölçütlerine göre tekrarlayıcı major depresif hecmeye tanısı konulan bayan bir hastaya ait bu bildirim 15 mg lık 60 mirtazapin tableti (günlük önerilen dozun 20 katı) ve 115 mg lık 14 midazolam tableti ile yapılan bir intihar teşebbüsüydü. 3 gün süren ciddi olmayan somnolansdan sonra hasta solunum ve dolaşım sistemi fonksiyon bozukluğu olmadan düzelmisti.

Mirtazapine bağlı tüm doz aşımı vakalarında iyi bir gidiş olduğu ve ciddi bir komplikasyon gelişmediği belirtilmektedir (59, 63).

İlaç Etkileşimleri

Mirtazapin ile ilaç etkileşimleri konusundaki bilgilerimiz sınırlıdır. Bir çok yeni antidepresan ilacın

sitokrom P450 izoenzimlerinin potent inhibitörü olduğu bilinmektedir (65). İn vitro çalışmalar mirtazapinin CYP1A2, CYP2D6 ve enzimleri üzerinde çok zayıf inhibitör etkisi olduğunu ve klinik olarak sınırlı etkileşimin söz konusu olduğunu göstermektedir (66-68). Örneğin, mirtazapin CYP1A2 inhibisyonunda fluvoksamine göre 900 kat, CYP2D6 inhibisyonunda 10 kat ve CYP3A inhibisyonunda ketokonazole göre 250 kat daha az potenttir. Mirtazapinin metabolizmasının çok sayıda yolu içermesi teorik olarak CYP izoenzim inhibitörlerinin birlikte uygulanmasıyla ortaya çıkabilecek olan etkileşimlerin nisbeten de olsa az olmasını açıklar gibi gözükmektedir.

Tek doz mirtazapin (15 mg), amitriptilin (50 mg) ve plasebo birbiriyle ya da diazepam (15 mg) ile sağlıklı gönüllülerde karşılaştırıldığında mirtazapin ve amitriptilinin öznel ve nesnel performans testlerinde birbirine yakın bir bozulmaya neden olduğu; diazepam ile birlikte uygulandığında ise mirtazapin uygulananlarda her iki ilacın farmakokinetiklerinde önemli bir değişimin ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (69).

Sonuç olarak, mirtazapinin emniyeti ve tolerabilite profilinin iyi olduğu söylenebilir. Bu profil plaseboya benzer ve amitriptilinden daha üstün özellikler gösterir.

SONUÇ

Mirtazapin etki düzeniği farklı olan yeni bir antidepresandır. Seçici presinaptik α_2 -adrenoseptör blokajı etkileri ile noradrenerjik ve serotonerjik iletili güçlendirir. Bu etki düzeniği hem in vivo on-line mikrodiyaliz teknikleri kullanılarak hem de nöronal hücre ateşlenmesinin ölçümü yoluyla gösterilmiştir. Monoamin geri alım inhibitörlerinin aksine noradrenerjik ve serotonerjik iletili doğrudan güçlendirir.

Güçlü antihistaminerjik özellikleri olmasına karşın, sedatif etkileri beklenenden daha azdır. Noradrenerjik iletili aktive edici etkisi sedasyonu azaltabilir. Başka bir deyişle, uyanılmayı kontrol eden iki nöronal sistem arasında fizyolojik bir antagonizma vardır; adrenerjik aktivasyon ve antihistaminik sedasyon.

Çift etkili yeni nesil ilaçlardan biri olan mirtazapinin etkinliği trisiklik antidepresanlara eşdeğer gözükmektedir. Daha da ötesi, yan etkiler açısından daha güvenilir olduğu söylenebilir. SSRI için söz konusu olan ve serotonerjik reseptörler aracılığıyla ortaya çıkan cinsel ve gastrointestinal yan etkiler bu reseptörleri bloke eden mirtazapin ile tedavi sırasında görülmemektedir.

Kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen veriler mirtazapin gibi çift etkili antidepresan ilaçların depresyonun ciddi ve endojen formlarında etkili olduğunu göstermektedir. Mirtazapinin güçlü etkinli-

ği, iyi tolerabilitesi ve serotonerjik yan etkilerinin olmayışı özellikle depresyonun daha ciddi formlarında, uzun süreli tedavi sırasında, SSRI ve venlafaksine toleranssızlık durumlarında, melankolide, somatik hastalıkların eşlik ettiği depresyonlarda ve yaşlı hastalarda kullanılabilceği düşüncesini desteklemektedir.

KAYNAKLAR

1. De Boer Th., Maura G, Raiteri M, et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin. *Org 3770 and its enantiomers*. *Neuropharmacology* 1988;7:399-408.
2. Pinder RM, Wieringa JH. Third-generation antidepressants. *Med Res Rev* 1993;13:259-325.
3. De Boer Th, Nefkens F, Van Heivoirt A. The α_2 -adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances serotonin transmission in vivo. *Eur J Pharmacol* 1994; 253:R5-R6.
4. Sitsen JMA., Zivkov M.: Mirtazapine: clinical profile. *CNS Drugs*. 1995;4 (Suppl 1):39-48.
5. De Boer Th, Ruight GSF, Berendsen HHG. The α_2 -selective adrenoceptor antagonist Org 3770 enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum Psychopharmacol* 1995;10(suppl 2)S107-118.
6. O'Connor WT, Leonard BE. Effect on chronic administration of the 6-aza-analogue of mianserin and its enantiomers on behaviour and changes in norepinephrine metabolism of olfactory-bulbectomized rats in the 'open field' apparatus. *Neuropharmacology* 1985;25:267-270.
7. Ruight GSF, Engelen S, Gerrits A, et al. Computer based prediction of psychotropic drug classes based on a discriminant analysis of drug effects on rat sleep. *Neuropsychobiology* 1993;28:138-153.
8. Ruight GSF, Kemp B, Groenhout CM, et al. Effect of the antidepressant Org 3770 on human sleep. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:551-554.
9. Andrews JS, Jansen JHM, Linders S, et al. Effect of imipramine and mirtazapine on operant performance in rats. *Drug Development and Research* 1994;32:58-66.
10. De Boer Th. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996;57(Suppl 4):19-25.
11. Kooyman AR, Zwart R, Vanderheyden PML, et al. Interaction between enantiomers of mianserin and Org 3770 at 5-HT3 receptors in cultured mouse neuroblastoma cells. *Neuropharmacology* 1994;33:501-510.
12. Berendsen HHG, Jenck F, Broekkamp CLE. Selective activation of 5-HT1A receptors induces lower lip retraction in rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1989;33:821-827.
13. Berendsen HHG, Broekkamp CLE, Van Delft AML. Downregulation of 5-HT2A receptors after chronic treatment with Remeron (letter). *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:306.
14. Frazer A. Antidepressant drugs. *Depression* 1994;2:1-19.
15. Dugovic C, Wauquier A, Leysen JE, et al. Functional role of 5-HT2 receptors in the regulation of sleep and wakefulness in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;97:436-442.
16. Svensson T, Bunney BS, Aghajanian GK. Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α_2 -adrenergic agonist clodine. *Brain Res* 1975;92:291-306.
17. Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 1994;15:220-226.

18. Rouquier L, Claustre Y, Benavides J. Alpha1-adrenoceptor antagonists differentially control release in the hippocampus and striatum: a microdialysis study. *Eur J Pharmacol* 1994;261:59-64.
19. Clement HH, Gamsa D, Wesemann W. The effect of adrenergic drugs on serotonin metabolism in the nucleus dorsalis of the rat. *Eur J Pharmacol* 1992;217:43-48.
20. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effect of the α_2 -adrenoceptor antagonist Org 3770 on rat 5-HT neurotransmission. *Society for Neuroscience Abstracts* 1994;20:1553.
21. Haddjeri N, Blier P, de Montigny C. Effect of the α_2 -adrenoceptor antagonist mirtazapine on the 5-hydroxytryptamine system in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. In press.
22. de Montigny C, Haddjeri N, Mongeau R, et al. The effects of mirtazapine on the interactions between central noradrenergic and serotonergic systems. *CNS Drugs* 1995;4(Suppl):13-17.
23. Frankhuyzen AL, Mulder AH. Pharmacologic characterization of presynaptic α_2 -adrenoceptors modulating 5-hydroxytryptamine release from rat hippocampus. *Eur J Pharmacol* 1982;81:97-106.
24. Chaput Y, Blier P, de Montigny C. In vivo electrophysiological evidence for the regulatory role of the autoreceptors on serotonergic terminals. *J Neurosci* 1986;6:2796-2801.
25. Baraban JM, Aghajanian GK. Suppression of firing activity of 5-HT neurons in the dorsal raphe nucleus by alpha-adrenoceptor antagonists. *Neuropharmacology* 1998;19:366-363.
26. Costall B. The breadth action of the 5-HT₃ receptor antagonists. *Inc Clin Psychopharmacol* 1993;8(Suppl):3-9.
27. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ. Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants. *Drug Saf* 1994;10:18-46.
28. Dubovsky SL. Beyond the serotonin reuptakeinhibitors: rationales for the development of new serotonergic agents. *J Clin Psychiatry* 1994;55(Suppl):34-44.
29. Leonard BE. Serotonin receptors: where are they going? *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9(Suppl):7-17.
30. Timmer CJ, Lohmann AAM, Mink CPA. Pharmacokinetic dose-proportionality study at steady-state of mirtazapine from Remeron tablets. *Human Psychopharmacol* 1995;10(Suppl):97-106.
31. Voortman G, Paanakker JE. Bioavailability of mirtazapine from Remeron tablets after single and multiple oral dosing. *Human Psychopharmacol* 1995;10(Suppl):83-97.
32. Lin JH. Species, similarities and differences in pharmacokinetics. *Drug metab Dispos Biol Fate Chem* 1995;23:1008-1021.
33. Delbressine LPC, Vos ME. The clinical relevance of preclinical data: mirtazapine, a model compound. *J Clin Psychopharmacol* 1997;17(Suppl):29-34. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;10(Suppl):37-45.
35. Dahl ML, Voortman CA, Elwin CE, et al. In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. *Clin Drug Invest* 1997;13:37-46.
36. Timmer CJ, Paanakker JE, Van Hal JM. Pharmacokinetics of mirtazapine from orally administered tablets: influence of gender, age and treatment regimen. *Human Psychopharmacol* 1996;11:497-509.
37. Delbressine LPC, Moonen MEG, Kasperes FM, et al. Pharmacokinetics and biotransformation of mirtazapine in human volunteers. *Clin Drug Invest* 1998;15:45-55.
38. Kasper S. Clinical efficacy of mirtazapine: a review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;10(Suppl):25-35.
39. Smith WT, Glaudin V, Panagides J, Gilvary E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depression. *Psychopharmacol Bull* 1990;29:191-196.
40. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995;56:519-525.
41. Halikas JE. Org 3770 versus trazodone: a placebo controlled trial in depressed elderly patients. *Human Psychopharmacol* 1995;10(Suppl):125-133.
42. Khan MC. A randomised, double-blind, placebo-controlled, 5 weeks' study of Org 3770 in major depression. *Human Psychopharmacol* 1995;10(Suppl):119-124.
43. Marttila M, Jaaskelainen J, Jarvi R, et al. A double-blind study comparing the efficacy and tolerability of mirtazapine and doxepin in patients with major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995;5:411-446.
44. van Moffaert M, Wilde J, Vereecken A, et al. Mirtazapine is more effective than trazodone: a double-blind controlled study in hospitalized study in hospitalized patients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:3-9.
45. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, et al. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Human Psychopharmacol* 1995;10(Suppl):263-271.
46. Zivkov M, De Jongh GD. Org 3770 versus amitriptyline: a 6-week randomized double-blind multicentre trial in hospitalized depressed patients.
47. Hayberg OJ, Maragakis BM, Mullin J, et al. A double-blind multicentre comparison of mirtazapine and amitriptyline in elderly depressed patients. *Acta Psychiatr Scand* 1996;93:184-190. *Human Psychopharmacol* 1995;10(Suppl):173-180.
48. Mullin J, Lodge A, Bennie E, et al. A multicentre, double-blind, amitriptyline-controlled study of mirtazapine in patients with major depression. *J Psychopharmacol* 1996;10:235-240.
49. Kasper S, Zivkov M, Roes KCB, Pols AG. Pharmacological treatment of severely depressed patients: a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 1996;7:115-124.
50. Sitsen JMA, Moors J. Mirtazapine, a novel antidepressant, in the treatment of anxiety symptoms. *Drug Invest* 1994;5:339-344.
51. Pinder R. The pharmacologic rationale for the clinical use of antidepressants. *J Clin Psychiatry* 1997;58:501-508.
52. Stahl S, Zivkov M, Reimtz PE, et al. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997;96(Suppl):22-30.
53. Berendsen HJG, Broekamp CLE, Pinder RM. Mirtazapine enhances the effect of haloperidol on apomorphine-induced climbing behavior in mice and attenuates haloperidol-induced catalepsy in rats. *Psychopharmacol* 1998;135:284-289.
54. Arky R (ed). *Physician's Desk Reference*, 49th edition. Medical Economics Data Production Company, Montvale, New Jersey, 1995.
55. Markkula J, Laurme H. Mirtazapine-induced restless legs. *Human Psychopharmacol* 1997;12:497-499.
56. Mormann C, Hesslinger B, Frauenknecht S, et al. Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressive drug mirtazapine. *Pharmacopsychiat* 1997;30:263-265.
57. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. 8th ed. Williams and Wilkins 1998; pp.1057-1059.
58. Pedersen L, Klynsner R. Antagonism of selective serotonin reuptake inhibitor-induced nausea by mirtazapine. *Int*

- Clin Psychopharmacol 1997;12:59-66.
59. Stimmel GL, Sussman N, Wingard P. Mirtazapine safety and tolerability: analysis of the clinical trials database. Psychopharmacol 1997;6:82-90.
 60. Mann JJ, Kapur S. The emergence of suicidal ideation and behavior during antidepressant pharmacotherapy. Arch Gen Psychiatry 1991;48:1027-1033.
 61. Fava M, Rosenbaum JF. Suicidality and fluoxetine: is there a relationship? J Clin Psychiatry 1991;52:108-111.
 62. Damluji NF, Ferguson JM. Paradoxical worsening of depressive symptomatology caused by antidepressants. J Clin Psychopharmacol 1988;8:347-349.
 63. Organon Inc. Data on file. West Orange, NJ, 1996.
 64. Hoes MJ, Zeijpveld JHB. First report of mirtazapine overdose. Int Clin Psychopharmacol 1996;48:1027-1033.
 65. Nemeroff CB, DeVane CL, Pollack BV. Newer antidepressants and the cytochrom P450 system. Am J Psychiatry 1996;153:311-320.
 66. Dahl ML, Voortman G, Alm C, et al. In vitro and in vivo studies on the disposition of mirtazapine in humans. Clin Drug Invest 1997;13:1-10.
 67. Delbressine LPC. Pharmacokinetics and relevance for choice. Eur Neuropsychopharmacol 1996;4(Suppl):64.
 68. Verhoeven CHJ, Vos RME, Bogaards JJP. Characterization and inhibition of human cytochrome P450 enzymes involved in vitro metabolism of mirtazapine. Eur Neuropsychopharmacol 1996;4(Suppl):63.
 69. Mattila M, Mattila MJ, Vrijmoed-de Vries M, Kuitunen T. Actions and interactions of psychotropic drugs on human performance and mood: single doses of Org 3770, amitriptyline, and diazepam. Pharmacol Toxicol 1989;65:81-88.