

## MİANSERİN VE AMINEPTİNİN DEPRESYONDA TEDAVİ ETKİNLİKLERİ VE YAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Mesut ÇETİN(\*) Dr.M.Emin CEYLAN(\*\*) Dr.Hüseyin ÖZÖĞRETMEN(\*\*\*) Dr.Sefa SAYGILI(\*\*\*\*)  
Dr.Nevzat TARHAN(\*\*\*\*\*)

### ÖZET

Türkiye'de yeni kullanılmaya başlayan amineptine ile son yıllarda kullanılmaya başlayan mianserin'in DSM-III-R tanı kriterlerine göre 67 Major depresyon ve 75 distimi (depresif nöroz) tanılarını almış, yatarak tedavi gören toplam 142 hastada, randomize yöntemle çift-kör verilerek her iki ilacın Türk hasta popülasyonundaki etki ve yan etkileri belirlenmeye çalışıldı.

8 haftalık çalışmada amineptin'in dozu ortalama 200 mg/gün ve mianserin'in dozu 60 mg/gün idi. 0, 7, 14, 28, ve 56 ncı günlerde Hamilton Depresyon ölçeği (HAM-D) ile ve klinik izlenime göre genel klinik iyileşmeye bakarak her iki ilacın antidepresant etkinlikleri saptanmaya çalışıldı.

İlaçların yan etkilerini belirlemek için : a - Subjektif yakınmalar şeklindeki yan etkiler Standard Yan Etki Çeklistinden yararlanarak kaydedildi, b - 0 ve 56 ncı günlerde hastalardan alınan kan örneklerinden hematolojik, renal, hepatik ve sistemik yan etkiler belirlenmeye çalışıldı, c - Kardiyovasküler yan etkiler için kan basıncı, nabız ölçümleri ile tedavi öncesi ve sonrası çekilen EKG traseleleri karşılaştırıldı.

Amineptine ve mianserin'in bu iki grup Türk hasta popülasyonunda antidepresant etkinliklerinin hemen hemen eşit bulunduğu; yan etkiler açısından da her iki ilaç arasında önemli bir fark bulunmadığı anlaşıldı.

Anahtar Kelimeler : Amineptin, Mianserin, Antidepresanlar, Çift Kör Çalışma, Yan Etkiler  
Kli.Psikofarmakol. I:1 (41-46)1990

### GİRİŞ

Depresyonun tüm hastalıklar arasında dördüncü sırayı isgal ettiği ve psikiyatride en yüküldürücü sonuçların da bu hastalık grubunda elde edildiği herkesce bilinmektedir. Bu hastalık grubunun tedavisinde yüksek terapötik başarı oranına rağmen, yaklaşık hastaların % 20'si; her antidepresantın her olguda etkili olmayışı, depresyonlularda depresyon dışında ciddi organik hastaların bulunması (kardiyovasküler hastalıklar, prostat hipertrofisi, glökom vb. gibi) ve bu ilaçların (özellikle MAO inhibitörleri ve trisiklik anti-

### SUMMARY

A Double-Blind Comparison of the Effects and Side-Effects of Amineptine and Mianserin in Depression .

This research, was aimed to determine to compare the antidepressant effect and the side-effects of amineptine that is a novel antidepressant for Turkish population, with mianserin in a double-blind study of 142 inpatients, diagnosed as, 67 major depression and 75 dysthymia, according to DSM-III-R criteria.

Amineptine dosage of 200 mg per day and mianserin dosage of 60 mg per day were given on a double-blind bases over a period of eight weeks. Assessments were made at days 0, 7, 14, 28, and 56 using the Hamilton depression Rating Scale (HDRS), a standard side-effects check-list, and other examinations as follows: at days 0 and 56, blood samples were taken; cardiovascular parameters (heart rate, blood pressure, and ECG recording) were examined, and body weight of patients were measured. Side-effects of both drugs on liver, kidneys, hematological and systemic side-effects were determined from laboratory examinations of blood samples.

Our investigation indicated that the amineptine treatment we used is equivalent to corresponding mianserin treatment. Side effects of amineptine and mianserin were found the same.

Key Words: Amineptine, Mianserin, Antidepressants, Depression, Double-Blind Study, Side Effects.

Bull.Clin.Psychopharmacol I:1 (41-46)1990

depresantlar) ciddi ve rahatsız edici yan etkilerinden dolayı tedavi edilememekte veya başlanılan tedaviyi yarıda kesmek zorunda kalmaktadır. Bu nedenlerden dolayı, yeni sentez edilen antidepresantların yan etkilerden arındırılmasına çalışılmaktadır. İşte, bu çalışmaların son ürünlerinden ikisi de amineptine ve mianserin'dir.

Bütün ilaçla tedavilerde olduğu gibi, antidepresant tedavide de ilaçların etkileri üzerine irksal faktörlerin oynadığı rolün yadsıdanamayışı, antidepresantların önünde aşılması gereken bir başka önemli engel olmaktadır.

(\*) Psikiyatri Yrd.Doçenti, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

(\*\*) Psikiyatri Doçenti, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

(\*\*\*) Psikiyatri Uzmanı, Gümüşsuyu Askeri Hastanesi

(\*\*\*\*) Psikiyatri Uzmanı, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi

(\*\*\*\*\*) Psikiyatri Doçenti, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Türk toplumu için yeni bir antidepresant olan amineptine ile nisbeten daha eski ve yerleşmiş bulunan bir antidepresant mianserin'in antidepresif etkilerinin yanında; hematolojik, hepatik, renal, kardiyovasküler ve sistemik yan etkileri ile subjektif yakınmalar tarzında ortaya çıkan yan etkilerinin karşılaştırılması olarak araştırılıp belirlenmesi amacıyla bu çalışma yapılmıştır.

1978'den beri Fransa'da kullanılan ve hakkında çok sayıda araştırmalar yapılmış bulunan, ancak Türkiye için çok yeni bir ilaç olan amineptine, alışılmışın dışında nörokimyasal etki mekanizması ile ve etkisinin çabuk başladığı yolundaki yayınlardan sonra ilgileri üstünde toplamıştır (1, 3, 10, 23).

Kimyasal olarak amineptin'in yapısı trisiklik antidepresantlara benzerse de, 7-amino-heptanoic asid yan zincirinden dolayı ve etki mekanizmasının farklılığı nedeniyle onlardan ayrılarak, yepyeni bir antidepresant olmaktadır (15).

Farmakolojik yönden; amineptine antidepresant testlerde başarılı bulunmuştur (2, 3, 10, 15, 20, 27). Amineptine'nin kendisi gibi iki metaboliti de aktiftir (27, 29). İn vitro çalışmalarda, rat beyninde sinaptozomlarda, serotinin (5-HT) uptake'ini etkilemeksizin, dopamine (DA) uptake'ini inhibe ederken, daha az olarak norepinefrin (NE) uptake'ini inhibe ettiği bulunmuştur. DA-jik yollarda, presinaptik olarak DA uptake'ini inhibe ederek (1.15,24) sıçanda DA turnover'ini artırdığı, mezolimbik ve mezokortikal yollarda invitro DA düzeylerinde anlamlı artışlara yol açtığı bildirilmiştir (15). Başka araştırmacılar da (5, 15, 23) striatumda homovanilic asid (HVA) düzeylerini artırdığını ortaya koymakla bu bulguyu desteklemişlerdir.

Amineptine ile ilgili çeşitli çift-kör ve/veya açık çalışmalarda (3, 20) antidepresant etkisi olduğu kadar, disinhibe edici etkisinin de olduğu gözlenmiştir. Antidepresant etkisinin major referans trisiklik antidepresantlara benzerken, ilaca tahammülün daha iyi olduğu ve teropötik etkinin daha erken başladığı bildirilmiştir (20).

Mianserin de ülkemizde son 4-5 yıldır kullanılan bir antidepresantdır. Mianserin 1966'da sentez edilen piperazino-Azepin grubu tetrasiklik bir antidepresant olup, trisiklik antidepresantlardan önemli farklılıklar gösterir. Özellikle antiserotonin (11, 30) ve antihistaminik etkilerinin ve kardiyotoksik etkisinin diğer antidepresantlardan az oluşu (7, 18, 21, 23, 30) antidepresif tedavide yeni olanaklar sağlamıştır. Antidepresant aktivitesinin presinaptik alfa-2 adrenoseptörleri bloke etmesi sonucu, depresyonda artmış olan presinaptik adrenoseptör sayısı ve hassasiyetinin azaltarak ortaya çıktığı sanılmaktadır (5, 25, 28).

## GEREÇ VE YÖNTEM

### A. Hastaların Seçimi :

1989 yılı ikinci yarısı ve 1990 yılında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Psikiyatri Kliniğinde yatarak tedavi gören ve DSM-III-R tanı kriterlerine göre 67 major depresyon ve 75 distimi tanısı almış; 91'i erkek ve 56'sı bayan toplam 142 hasta çalışmaya alındı.

Hastaların çalışmaya alınmaları ile ilgili kriterler tablo-I'de gösterilmiştir.

Hastaların çalışmaya alınmama (dışlama) ile ilgili kriter-

ler de tablo-II'dedir.

Hastalar randomize yöntemle iki gruba ayrıldı (tablo-V). Her gruba özel kapsüllere konmuş amineptine ve mianserin çift kör; başlangıçta, amineptine grubundaki hastalara sabah ve öğle 50mg. amineptine, akşamları ise placebo verilirken, mianserin grubuna sabah-öğle placebo ve akşamları 30mg. mianserine p.o. verildi. İlaçlar ve placebo özel birbirinden ayırılmayan kapsüller içerisine konuldu. Dozaj tedavinin üçüncü gününden itibaren her iki ilaç içinde başlangıçtaki dozların iki katına çıkarılıp, tüm tedavi bu dozda sürdürüldü. İhtiyaç duyan hastalara bu ilaçlara ilaveten anksiyolitikler, hipnotikler veya nöroleptikler verildi. Bu ek ilaçlarla ilgili bilgiler tablo-III'tedir.

### Tablo-I : Çalışmaya Katılım Kriterleri :

1. Her iki cinsiyetteki hastalar,
2. DSM-III-R, Major Depresyon ve Distimi tanı kriterlerine uymak,
3. Hospitalizasyonu kabul etmek,
4. Hamilton Depresyon Skalası Skorunun Minimum 15 puan olması,
5. 18-70 yaş arası olmak.

### Tablo-II : Dışlama Kriterleri :

1. Hunting koresi,
2. Dar açılı gliokom,
3. Prostat hipertrofisi,
4. Ciddi, kontrol edilmeyen diyabet,
5. Ciddi karaciğer, böbrek, kalp, solunum sistemi hastalıkları,
6. Astma ve allerjik durumlar,
7. Kanser,
8. Alkolizm,
9. 2 hafta öncesine kadar MAO inhibitörü kullanmak,
10. Karaciğer enzim endükleycisi (barbitüratlar vb.) kullanmak,
11. Diğer antidepresantlarla tedavi durumu,
12. İlaç bağımlılıkları,
13. Son bir ayda ve tedavi sırasında ECT yapılması,
14. Lityum tedavisi altında bulunmak,
15. Gebelik ve laktasyon hali,
16. Gebelikten korunmayan (kontrasepsiyon önlemleri olmayan) reproduktif çağıdaki kadınlar.

### Tablo-III : Ek tedaviler (n=51)

Amineptine+	Hasta Sayısı
- diazepam	22
- okzasepam	13
- nöroleptikler	4
n =	39
<b>Mianserine +</b>	
- diazepam	4
- okzasepam	2
- nöroleptikler	3
n =	12

Major depresif gruptan 2, distimik gruptan ise 3 hasta çeşitli nedenlerden dolayı tedaviyi sürdüremedi. Bu hastaların tedaviyi bırakma zamanları ile bırakma nedenleri tablo-IV'de gösterilmiştir. Hastaların hastalıklarına aldıkları ilaçlara ve cinsiyetlerine göre dağılımı tablo-V'tedir.

**Tablo-IV : Hastalardan tedaviyi bırakanların Bırakma nedenleri ve Bırakış Zamanlarına Göre Dağılımları**

Tedaviyi Bırakma Nedenleri :	Amineptine Grubu	Mianserin Grubu
1. Major Depresif Gruptan		
Yan etkilere tahammülsüzlük		1 nci hafta/
EKT yapılmak zorunda	5 nci hafta/	1 bayan hasta
kalınması	1 bayan hasta	
2. Distimik Gruptan		
Yetersiz Etki		2 nci hafta/1 erkek hasta
Yan etkilere tahammülsüzlük		1 nci hafta/1 erkek hasta
<b>Toplam</b>	<b>n = 1 (bayan hasta)</b>	<b>n = 4 (1bayan, 3 erkek hasta)</b>

Çalışmayı tamamlayan hastaların tedavi gruplarına göre, cinsiyet, yaş, tedavi öncesi (G=0) HAM-D ortalama skorları ve ortalama hastalık süreleri tablo-VI'da gösterilmiştir.

**Tablo-V : Hastaların Hastalıklarına, Aldıkları ilaçlara, Cinsiyetlerine göre Dağılımı (n=142)**

Hastalık	Cins	Amineptin		Mianserin		Tedaviden Çekilen	Toplam
		Tedv. Çekilen	Katılan	Tedv. Çekilen	Katılan		
Major Depr.	Erkek	-	27	-	20	-	47
	Kadın	1	9	1	9	2	20
Distimik Grup	Erkek	-	20	2	22	2	44
	Kadın	-	17	-	14	-	31
<b>Toplam</b>		1	73	3	65	4	142

#### B. Antidepresant Etki Kriterlerinin Belirlenmesi :

G-0, G-7, G-14, G-28, ve G-56 ncı günlerde yapılan bireysel görüşmelerde hastaların genel klinik değerlendirilmeleri yapıldı ve klinik iyileşme durumları kaydedildi; yine aynı günlerde yapılan bu bireysel görüşmeler sırasında, hastaların haberi olmaksızın saptanan HAM-D Skorları kaydedildi (Tablo VII).

**Tablo VI : Çalışmayı Tamamlayan Hastaların Aldıkları İlaçlara, Cinsiyet, Yaş, Tedavi öncesi (G=0) HAM-D Ortalama Hastalık Sürelerine Göre Dağılımları (n=142)**

	Amineptine Grubu	Mianserin Grubu
Hasta sayıları	n = 74	n = 68
Cinsiyet	47 E, 27 K	42 E, 26 K
Yaş (ortalama yıl)	26.4(+/-)8.2	27.4(+/-)9.6
HAM-D Ortalama Skorları	29.2(+/-)12.4	27.9(+/-)12.6
	Major Dep. Gr. Distimik Gr. Major Dep. Gr. Distimik Gr.	
Has. Süreleri (ort. yıl)	1.2(+/-)0.8	2.9(+/-)4.1
	1.0(+/-)1.0	2.5(+/-)4.4

#### C. Yan Etkiler için Kriterlerin Belirlenmesi :

1. Her hafta, subjektif yakınmalar tarzında ortaya çıkan yan etkilerin belirlenebilmesi için, standart yan etki çeklisti göre (14) hastalardaki subjektif yakınmalar tarzındaki yan etkilerin sorulup kaydedilmesi (tablo-VIII).

2. Hastaların her tedavi haftası nabızları ile, oturarak ve ayakta pozisyonlarda kan basınçlarının ölçülüp, kaydedilmesi.

3. G-0 ve G-56 günlerinde aşağıdaki tetkiklerin yapılması,

a - EKG çekimi ve vücut ağırlıklarının ölçümleri,

b - Bir gün önce akşamdan aç bırakılıp, ertesi gün sabah önkol venasından rutin biyolojik parametrelerin belirlenebilmesi için kan alımı ve bunların biyokimya laboratuvarlarında değerlendirilmesi. Sözkonusu laboratuvar tetkikleri şunlardır : tam kan sayımı, hemogloblin, hematokrit, formül lökosit, trombosit sayımı. Ayrıca, açlık kan şekeri, serum ürik asid, kan üresi, serum kreatinin, serum alkelen fosfataz, sodyum, potasyum, kalsiyum, transaminazlar, total protein, albümin, globulin kolesterol, total lipid, trigliserid.

#### D. İstatistiksel Analiz :

HAM-D skorları, vücut ağırlığı, nabız ve kan basıncı için iki yol varyans analizi:

Biyolojik parametreler için Student t testi yapıldı.

### SONUÇLAR

Tedavi grupları arasında yaş ortalaması, hastalık şiddetleri, hastalık süresi, vücut ağırlıkları ve HAM-D skorları (G-0) açısından önemli farklılıklar yoktu. Başka deyişle gruplar homojen ve yaklaşık birbirine eş özelliklere sahipti.

#### A. Antidepresant Etkilerinin Karşılaştırılması :

a. HAM-D Skorları Ortalamalarının İstatistiksel Karşılaştırılmaları :

Tablo-VII'de gösterildiği üzere, her iki ilaç da birinci haftadan itibaren HAM-D ortalama skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalmaya yol açmışlardır (P<0.001). Yani her iki ilacın da antidepresant etkileri var olup; bu etkiler birbiriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (P<0.001).

b. Kliniksel Olarak Genel İzlenime Göre Hastaların Değerlendirilmesi Sonuçları:

G-56 günlük hastaların genel izlenime göre tedavi etkinliği hasta gruplarına ve ilaçlara göre değerlendirilmeleri tablo-VIII'dedir.

#### 2. Yan Etkilerin Araştırılması :

a. Subjektif Şikayetler İçin Standart Yan Etki Çeklistinin Kullanılması Sonucu Elde Edilen Sonuçlar :

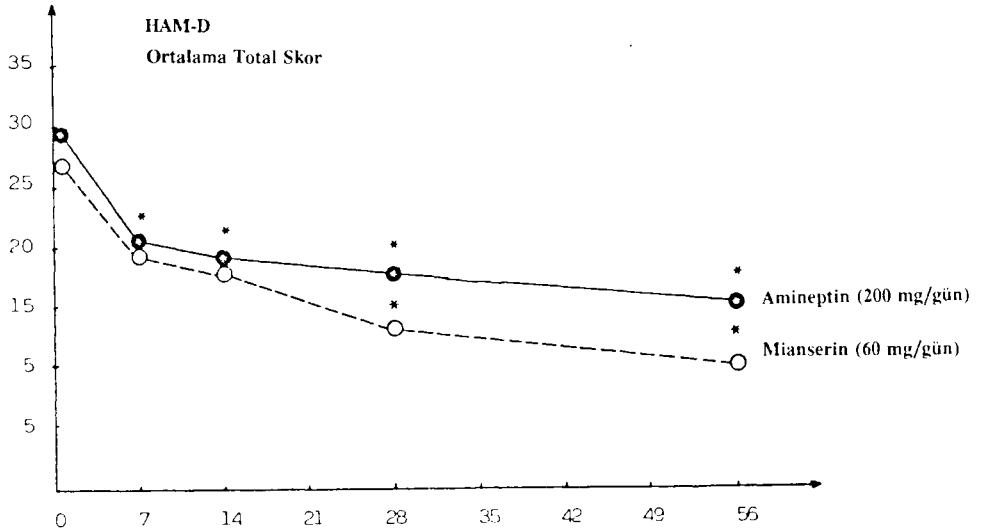
Her iki grupta da tedaviyi bıraktıracak düzeyde major subjektif belirti görülmedi. Ancak tedavinin başında mianserin tedavisi altındaki major depresif gruptan tedavinin birinci haftasında bir bayan hasta gündüz uyuklamalarından; ve distimik gruptan da bir erkek hasta yine tedavinin birinci haftasında ertesi gün aşırı bitkinlik yapmasından dolayı tedaviyi sürdüremedi.

Bunların dışında Tablo-IX'de gösterilen subjektif yakınmalardan amineptine grubunda 64 ve mianserin grubunda ise 70 subjektif şikayete rastlanmıştır. Mianserin grubu amineptine grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak an

Tablo- VII : Hastaların G- O, G-7 , G-14, G-28 ve G-56 ncı Günlerdeki HAM-D Skorlarının Ortalamaları :

ALINAN İLAÇ	GÜNLER					İSTATİSTİKSEL ANLAMLILIK	İKİ GRUBUN KARŞILAŞTIRILMASI
	G-O	G-7	G-14	G-28	G-56		
Amineptine 200 mg/gün n=74	29.4 $\bar{+}$ 4.2	22.1 $\bar{+}$ 4.0*	19.2 $\bar{+}$ 4.1*	17.4 $\bar{+}$ 4.1*	15.2 $\bar{+}$ 4.6*	P=0.01	Anlamsız (P=0.269)
Mianserine 60 mg/gün n=68	27.9 $\bar{+}$ 2.6	20.2 $\bar{+}$ 3.8*	18.1 $\bar{+}$ 4.1*	10.9 $\bar{+}$ 4.3*	9.5 $\bar{+}$ 4.3*	P=0.01	

(\*) = P&lt;0.01 (G-O ile karşılaştırıldığında)



lamlı olarak (P<0.01) gündüz uyuklama yakınması gözlenmiştir. Yine mianserin grubunda amineptine grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da bitkinlik şikayeti fazla saptanmıştır.

b - Hastaların her hafta nabızları ile oturarak ve ayakta kan basınçları ölçülüp kaydedildi. Her iki ilaç ve hastalık grupları arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak, G-0 ve G-56 'ncı günler arası nabız sayısında klinik olarak belir-

ti vermeyen istatistiksel olarak anlamlı bir azalma meydana geldi (P<0.01).

c - G-0 ve G-56 günlerinde çekilen EKG traseleri, yapılan biyokimyasal tetkikler ve hastaların vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

#### TARTIŞMA

Amineptin ve mianserin'in antidepressant etkileri ile yan etkilerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmaya 67

HASTALIK GRUPLARI (n=142)	KLİNİK İZLENİMLERİ							
	ÇOK İYİ		İYİ		ORTA		KÖTÜ	
	Amineptine Grubu (%)	Mianserin Grubu (%)	Amineptine Grubu (%)	Mianserin Grubu (%)	Amineptine Grubu (%)	Mianserin Grubu (%)	Amineptine Grubu (%)	Mianserin Grubu (%)
Major Depresif Grup (n=67)	37	36	33	34	27	25	3	5
Distimi Grubu (n=75)	38	35	35	36	25	27	2	2
Total	37,5	35,5	34	35	26	25	2,5	3,5

Tablo VIII : G-56 Günkü Kliniksel Olarak Genel İzlenime Göre Tedavi Etkinliğinin Hastalara ve Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması

major depresyon ve 75 distimi tanısı almış; 89'u erkek, 53'ü bayan olmak üzere toplam 142 hasta katılmıştır. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası kliniksel olarak genel izlenime göre tedavi etkinliğinin ve HAM-D skorlarının karşılaştırılmasından her iki ilacın da tedavinin ilk haftasından itibaren istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $P < 0.01$ ) antidepresant etkilere sahip oldukları bulunmuştur. Her iki ilacın antidepresant etkisi arasında ve hastalık grupları ile hastaların cinsiyetleri üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık bulunamamıştır ( $P > 0.01$ ). Bu bulgular literatürle uyumludur (3, 7, 14, 17, 19, 28, 29).

Yan Etkiler	Amineptine (n = 64)	Mianserin (n = 70)
Kabızlık	4	3
Ağız Kuruluğu	4	4
Baş dönmesi	4	2
Kaşıntı	4	0
Baş ağrısı	8	6
Dispepsi	3	0
Uykusuzluk	9	1
Karında yanma hissi	4	0
Ayaklarda ağrı	4	0
Terleme	0	
Gündüz uyuklama	0	32* (Anlamlı $P = 0.017$ )
Kabus görme		
Tremor	0	1
Hipotansiyon	0	4
Taşikardi	0	1
Bulantı	0	1
Yorgunluk, bitkinlik	0	10 (Anlamsız $P = 0.30$ )

Tablo IX : Subjektif Şikayet Tarzında Dile Getirilen Yan Etkiler

Subjektif yakınmalarla ilgili yan etkiler sayıca mianserin grubunda biraz daha fazla görülmüşse de, bunlardan yalnızca gündüz uyuklama istatistiksel olarak anlamlı ( $P = 0.017$ ) bulunmuştur. Bunun dışında amineptine grubunda uykusuzluk ve baş ağrısı, kaşıntı, karında yanma hissi ayaklarda ağrı ve dispepsi yakınmaları daha fazla bulunurken, bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir. Mianserin grubunda ise, amineptine grubunda gözlenmeyen veya amineptin grubuna daha fazla rastlanan ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmayan yorgunluk, bitkinlik yakınması ile hipotansiyon; kabus görme, tremor, taşikardi ve bulantı yakınmaları saptanmıştır. Bu bulgular literatürle uyumlu bulunmuştur (3, 4, 7, 10, 13, 14, 17-20, 23).

Her iki ilacın yan etkileri belirlemek amacıyla çeşitli biyolojik parametreleri içeren biyokimyasal ve diğer laboratuvar tetkiklerinde, tedavi öncesi ve sonrası bulgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Her ne kadar literatürde amineptine için herhengi önemli bir yan etkidən söz edilemiyorsa da (1-3,5, 15, 20, 27, 29); mianserin için kardiyak iletiyi bozup, aritmilere yol açtığı (7,18,23), sarılık ve transaminazların yükselmesi gibi hepatik yan et-

kileri ortaya çıkardığı (12, 26); genellikle tedavinin 4-6. haftalarında görülen irksal bir hipersensitivite reaksiyonu olduğu sanılan kan diskrazileri ( granülositopeni, agranülositoz, pansitopeni, aplastik anemi v.b.) çalışmamızda rastlanmayışı, bu yan etkilerin irksal bir hipersensitivite ve/veya çok ender görülen ciddi yan etkiler olduğunu göstermektedir.

Depresyon insidansının sıklığı yanında, depresyon tedavisinde büyük çığır açmış ve yüzgüldürmüş trisiklik antidepresantlarla, zaten suisid riski yüksek bir hasta grubunu oluşturan depresyonluların suisid girişimleri sonucu ölümlere çok sık rastlanmaktadır. Yani bir çeşit ölüm silahını depresyonlu hastanın eline bizzat psikiyatristler vermiş duruma düşmektedirler. Nitekim, yapılan istatistikler de her bir milyon trisiklik antidepresantı içeren reçeteye karşılıkla ortalama bu ilaçlarla 38,5'lük suisid bağlı ölümler meydana gelmektedir. Bunun ilaçtan kaynaklanan bir diğer nedeni de bu ilaçların yüksek kardiyotoksik hepatotoksik, antikolinergik yan etkilere sahip olmalarıdır. Bu yüzden bu yan etkilerden arındırılmış ve ayrıca yine yan etkilerinin azlığı nedeniyle günlük işine devam edebilme olanağı sunmuş yeni yeni antidepresantların alternatif olarak bulunması birer şanstır (6-9, 18, 22, 23).

Yan etkilerin çokluğundan arındırılmış ve kişinin günlük aktivitesini bozmayan nantidepresiflere iki örnek de amineptine ve mianserinidir.

Hastanemiz bir askeri hastane olduğundan, hastaların büyük kısmını 20-22 yaş grubu genç erkekler oluşturmuştur. Bu, depresyonun kadınlarda iki kat sık görülmesine karşılık bizim gruplarımızda bu oranın tersine dönmesini açıklar. Bu durum belki bir dezavantaj gibi görünürse de, bütün araştırmalarda olduğu gibi, özellikle ilaç çalışmalarında çok önemli bir yöntem şartı olan, araştırma ve kontrol gruplarının homojenitesini sağladığı için avantaja dönüşmektedir kanısındayız.

Sonuç olarak amineptine ve mianserin'in Türk popülasyonunda antidepresant etkileri birinci haftada başlayıp birbirine hemen hemen eşit sürerken; amineptine'in yan etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da biraz daha az görülmesi; buna karşılık her iki ilacın da kardiyak, hepatik, hematolojik, renal, nörolojik ve antikolinergik yan etkilerinin hiç olmaması veya çok düşük düzeyde bulunması her iki ilacın klasik trisiklik antidepresantlara üstünlüğüdür.

Kliniksel görünüm olarak, retarde depresyonlulara amineptine'in ve ajite depresyonlulara mianserin'in tercih edilmesi mono-drug terapi gibi bir avantaj sağlayacağından yararlı olacağı kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Bonnet JJ, Cnograoni A, Protais P, Constantin J: Interactions of amineptine with the neural dopamine uptake systems. Neurochemical invitro and invivo studies : J. J. Neurol. Transm 69: 221-20, 1981.
2. Borsini F, Bendotti C, Velkow V, Rech R, Somanni R: Immobility test: Effects of 5-hydroxy tryptominergic drugs and role of catecholamines in the activity of some antidepressants. J. Pharmocol. 33:33-7, 1979.
3. Bornstein S: Cross-over trial comparing the antidepressant effects of amineptine and maprotiline. Curr. Med. Res. Opin. 6:107-10, 1979.
4. Burgess CkD, Turner P, Wadsworth J: Cardiovascular responses to mianserin HCL: a comparison with tricyclic antidepressants. Br. J. Clin. Pharmacol. 5 (Suppl 1): 215-285, 1978.
5. Ceci A, Garrottini S, Gobbi M, Mennini T: Effect of longterm amineptine treatment on pre- and postsynaptic mechanism in rat brain. Br. J. Pharmocol. 88:269-75, 1986.
6. Chand S., Cronie P., Dawling S: One hundred cases of acute

- intoxication with mianserin HCL. *Pharmakopsychiatr Neuropharmacol* 14: 15-17, 1981.
- 7 . Crome P: Antidepressant over dosage. *Drugs*, 23:431-61, 1982.
  - 8 . Crome P: Antidepressant poisoning. *Acta Psychiatr. Scand Suppl.* 3092: 95-101, 1983.
  - 9 . Crome P. Al: C: Self poisoning with mianserin HCL. In: *Organon, mianserin in focus. Proc. 7 th World Congress of Psychiatry, Vienna Jul 11-016, 1983.*
  - 10 . Deniker P, Desançon G, Colonnal et al: Etude multi centrique extensive de 1354 observations de sujets déprimé, traités par l'amineptine. *Encephale*: S:355-70, 1982.
  - 11 . Doggrell SA: Mianserin potentiates responses to Ach. In the rat muscle. *Eur J Pharmacol*, 55: 311-14, 1979.
  - 12 . Edwards JG, Glen-Bott M: Mianserin and convulsive seizures. *Br. Clin. Pharmacol.* 15:2995-3115, 1983.
  - 13 . Edwards JG, Goldie A: Mianserin , maprotiline and intracardiac condition. *Br. J. Clin Pharmacol* 15 (Suppl 2) : 249 S- 254 s, 1983.
  - 14 . Eklund k, Dunbar GC, Pinder RM, et al: Mianserin and imipramine in the treatment of elderly patients. *Acta Psychiatr Scand*; 72 (Suppl 320) 54-59, 1985.
  - 15 . Garratini S and Mennini T: Pharmacology of amineptine: Synthesis and updating. *Clin Neuropharm.* 12 (Suppl. 2) S-13,S18, 1989.
  - 16 . Goldstraw PW, Honna N, Moyes HC: Mianserin and Jaundice. *NZ Med J*, 96:985, 1983.
  - 17 . Versus amitriptyline: Differentiation by adverse symptomatology. *Pharmacotherapy* 3:45-52, 1983.
  - 18 . Harper B, Hughes IE: A comparison in rabbit isolated hearts of the dysrhythmic potential of amitriptyline, maprotiline, and mianserin, in relation to their ability to block noradrenalin uptake. *Br J. Pharmacol.* 59:651-60, 1977.
  - 19 . Indoco A, Orefice G, Larrieri P: Mianserin versus maprotiline in patients with a depressive syndrome. *Acta Neurol* 39:140-146, 1984.
  - 20 . Komaine P, Achointe A, Balcoy G, et al: Double-blind trial of amineptine and clompramine in the treatment of depression. *Cur Med. Res. Dp.* 7:234-40, 1981.
  - 21 . Kopera H: Anticholinergic and blood pressure effects of mianserin, amitriptyline and placebo. *Br. J Clin Pharmacol.* 5:295-345, 1978.
  - 22 . Leonard ME: Toxicity of antidepressants. *Lancet*, ii 1105,1986.
  - 23 . Montgomery SC, Burgess CD, Montgomery DB.: Clinical and cardiac effects of mianserin and amitriptyline. Progress in the pharmacotherapy of depression. *Proceedings of a symposium held in Barcelona, Sep. 4 1978, Amsterdam, Excerpta Medica*, 60,64,1979.
  - 24 . Pinder RM: Adrenoreceptor interactions of the enantiomers and metabolise, mianserin. *Acta Psychiatr. Scand* 72 (Suppl 320)L : 1-9, 1985.
  - 25 . Raileri M, Maura G, Versace P. Functional evidence for two stereochemically different alpha-2-adrenoceptors regulating central NE and 5-HT release. *J Pharmacol Exp. Ther* 224(3): 679-84, 1983.
  - 26 . Richens A, Nowishy S, Trimble M: Antidepressants, convulsions and epilepsy. *Br J. Clin Pharmacol.* 15:295-S - 98-S, 1983.
  - 27 . Samanin R, Benasconi S, Garratini S: The biochemical and pharmacological studies on amineptine (S-1964) on (+) - amphetamine in the rat. *J Pharmacol.* 29:555-58, 1977.
  - 28 . Stewart JW Quitkin FM, Mc Grath PJ, et al: Efficacy of mianserin in mildly depressed patient. *Psychopharmacol Bull.* 18 (1): 68-70, 1982.
  - 29 . Van Amerongen P: Double-blind clinical trial of antidepressant action of amineptine. *Curr. Med. Res. Opin.* 6:101-6, 1979.
  - 30 . Vargaftig BB, Caoignet JL, Vos CL de, et al: Mianserin HCL: Peripheral and central effects in relation to antagonism against 5-HTT and tryptamine. *Eur J Pharmacol.* 16:336-46, 1971.