



ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ mirtazapine ในการใช้รักษาโรค ซึมเศร้าในคนไทย

ศิริไชย หงษ์สงวนศรี พ.บ.*

สุวรรณี พุทธิศรี พ.บ.*

สมบัติ ศาสตร์รุ่งภาค พ.บ.*

รณชัย คงสนธิ พ.บ.*

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและ tolerability ของ mirtazapine ในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีความรุนแรงตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป สำหรับการรักษาแบบผู้ป่วยนอก วิธีการ ผู้ป่วยโรคซึมเศร้า 25 คน รับประทาน mirtazapine ในขนาดเริ่มต้นที่ 15 หรือ 30 มก. แบบ open study และประเมินประสิทธิภาพของการรักษาโดยใช้ total 17-HAM-D, 17-HAM-D (anxiety/agitation factor), และ 17-HAM-D (anxiety/somatization factor) ที่สัปดาห์ที่ 0, 2, และ 6 และบันทึกอาการที่ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา

ผลการศึกษา คะแนน 17-HAM-D ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 27.0 ± 6.7 เมื่อก่อนการรักษา เป็น 13.0 ± 4.9 ($p < 0.05$) และ 10.3 ± 8.4 ($p < 0.05$) ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 ตามลำดับ เช่นเดียวกับประสิทธิภาพในการลดอาการวิตกกังวล ทั้ง anxiety/agitation และ anxiety/somatization ผู้ป่วยสามารถทนต่อยา mirtazapine ได้ดีอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุดคือ ง่วงนอน (ร้อยละ 16) ผู้ป่วย 1 คน รับประทานในระหว่างการตั้งครรภ์อย่างไม่ตั้งใจ โดยไม่ทำให้เกิดความพิการหรือความผิดปกติในระยะแรกเกิด

สรุป mirtazapine เป็นยาแก้ซึมเศร้าที่มีประสิทธิภาพดีในการลดอาการซึมเศร้าและอาการวิตกกังวล มีอาการไม่พึงประสงค์น้อยและไม่รุนแรง และเป็นรายงานเบื้องต้นที่แสดงว่า mirtazapine อาจมีความปลอดภัยสำหรับการใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์ วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย 2544; 46(3):179-186.

คำสำคัญ mirtazapine ประสิทธิภาพ ความปลอดภัย

บทนำ

Mirtazapine เป็นยาแก้อาการซึมเศร้าในกลุ่ม Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants (NaSSA) ที่มีการออกฤทธิ์แบบ antagonist ที่ presynaptic α_2 -adrenergic receptor (autoreceptor) ของ adrenergic neuron ทำให้มีการหลั่ง noradrenaline ที่ปลายประสาทมากขึ้น ซึ่ง noradrenaline ที่เพิ่มขึ้นนี้ยังมีผลไปกระตุ้น serotonergic neuron ให้มีการส่งสัญญาณประสาทมากขึ้น และ mirtazapine เองยังออกฤทธิ์แบบ antagonist ที่ presynaptic α_2 -adrenergic receptor (heteroreceptor) ของ serotonergic neuron ด้วย จึงทำให้มีการหลั่ง serotonin มากขึ้นอีก แต่ mirtazapine ไปออกฤทธิ์แบบ antagonist ที่ 5-HT₂ receptor และ 5-HT₃ receptor ด้วย ดังนั้นจึงเป็นยาแก้อาการซึมเศร้าที่เพิ่ม serotonin transmission เฉพาะต่อ 5-HT₁ receptor เท่านั้น จากกลไกการออกฤทธิ์ดังกล่าว mirtazapine จึงน่าจะเป็นยาที่สามารถออกฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าได้ดีและรวดเร็ว¹⁻⁵

Mirtazapine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าที่มีความรุนแรงของอาการระดับปานกลางและรุนแรงเท่ากับยาในกลุ่ม tricyclic antidepressants (TCAs) เช่น amitriptyline⁶⁻¹⁰, clomipramine¹¹, และ doxepin¹² แต่ผู้ป่วยสามารถทนต่อผลข้างเคียงของยาได้ดีกว่า และยังช่วยป้องกัน relapse และ recurrence ได้ดีกว่า amitriptyline ในการรักษาในระยะยาว⁹ พบว่า mirtazapine อาจมีประสิทธิภาพในการรักษาโรคซึมเศร้าดีกว่ายาในกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs)¹³⁻¹⁶ รวมทั้งออกฤทธิ์รักษาอาการซึมเศร้าและลดอาการวิตกกังวลได้เร็วกว่ายาในกลุ่ม SSRIs และมีผลข้างเคียงที่เกิดจาก serotonin transmission ผ่าน 5-HT₂ receptor และ 5-HT₃ receptor ได้แก่ อาการ anxiety, agitation, insomnia, sexual dysfunction, headache, และ nausea/vomiting

น้อยกว่า¹³⁻¹⁹ พบว่า mirtazapine สามารถช่วยลดทั้งอาการซึมเศร้าและอาการวิตกกังวล ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์แรกหลังการรักษา^{16-18,20,21}

ผู้ป่วยโรคซึมเศร้าส่วนใหญ่เป็นโรควิตกกังวลหรือมีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย โดยพบว่าร้อยละ 50-70 มีอาการวิตกกังวลในระดับปานกลาง และร้อยละ 20-25 มีอาการในระดับรุนแรง²²⁻²⁴ การเป็นโรควิตกกังวลหรือมีอาการวิตกกังวลร่วมด้วยนี้ทำให้โรคซึมเศร้ามีความรุนแรงและเรื้อรังมากขึ้น ตอบสนองต่อการรักษาไม่ดี^{24,25} และมีโอกาสเสี่ยงต่อการฆ่าตัวตายสูงขึ้น²⁶ พบว่าอาการวิตกกังวลนี้มักเพิ่มขึ้นภายใน 1-2 สัปดาห์ หลังจากเริ่มการรักษาด้วยยาแก้อาการซึมเศร้า ซึ่งเป็นช่วงเวลาที่สัมพันธ์กับความคิดฆ่าตัวตายที่เพิ่มมากขึ้น^{20,27} ดังนั้นการให้ยาที่สามารถลดอาการวิตกกังวลได้ในเวลาที่รวดเร็ว จึงมีความสำคัญในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีอาการวิตกกังวลร่วมด้วย ทำให้ผลการรักษาดีขึ้น รวมทั้งสามารถหลีกเลี่ยงการใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน โดยเฉพาะยาในกลุ่ม benzodiazepine

การศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและ tolerability ของ mirtazapine ในการรักษาโรคซึมเศร้าในคนไทยที่มีความรุนแรงของอาการตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป และประสิทธิภาพของ mirtazapine ในการลดอาการวิตกกังวลที่สัมพันธ์กับโรคซึมเศร้า

วัตถุประสงค์และวิธีการ

ผู้ป่วย ผู้ป่วยที่เข้าร่วมในการศึกษาคั้งนี้เป็นผู้ป่วยนอกที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น major depressive disorder ตามเกณฑ์การวินิจฉัยของ DSM-IV ที่มีความรุนแรงของอาการตั้งแต่ระดับปานกลางขึ้นไป (17-item HAM-D score > 18) มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไป เป็นผู้ป่วยใหม่ที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน ไม่มีโรคทางกายที่สำคัญ ไม่มีประวัติการใช้

สารเสพติด ไม่เป็นโรคในกลุ่ม organic mental disorder, psychotic disorder, bipolar disorder หรือ eating disorder มีระดับสติปัญญาปกติ ผู้ป่วยหญิง ในวัยเจริญพันธุ์ต้องไม่อยู่ระหว่างการตั้งครรภ์หรือให้นมลูกและต้องได้รับการคุมกำเนิดอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยทุกคนได้รับทราบข้อมูลเกี่ยวกับการศึกษา และยินยอมเข้าร่วมในการศึกษา

วิธีการ เป็นการศึกษาแบบ open study ในผู้ป่วยนอกที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลรามธิบดี โดยผู้ป่วยจะได้รับยา mirtazapine ในขนาดเริ่มต้นที่ 15 หรือ 30 มก./วัน และจะปรับขนาดยาตามการตอบสนองต่อการรักษาและผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นในสัปดาห์ที่ 1 หรือ 2 เป็น 30 มก./วัน สำหรับผู้ป่วยที่เริ่มต้นการรักษาด้วยขนาดยา 15 มก./วัน และหลังจากนั้นอาจปรับเพิ่มถึงขนาดสูงสุด 45 มก./วัน ตามความจำเป็น และบันทึกผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นเมื่อผู้ป่วยมาติดตามการรักษาในแบบรายงานอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา ผู้ป่วยจะได้รับการประเมินความรุนแรงของอาการซึมเศร้าโดยใช้ 17-item Hamilton Rating Scale for Depression (Thai version) (17-HAM-D)²⁸ โดยทีมผู้วิจัยที่สัปดาห์ที่ 0, 2, และ 6 ผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาหมายถึงผู้ป่วยที่มีคะแนน 17-HAM-D ลดลงอย่างน้อย ร้อยละ 50 และผู้ป่วยที่มี complete response (remission) หมายถึงผู้ป่วยที่มีคะแนน 17-HAM-D ลดลงเหลือน้อยกว่า 7 ส่วนการประเมินอาการวิตกกังวลนั้นใช้ anxiety factor จาก 17-HAM-D คือ anxiety/agitation factor (ข้อ 9, 10, และ 11) และ anxiety/somatization factor (ข้อ 10, 11, 12, 13, 15, และ 17)

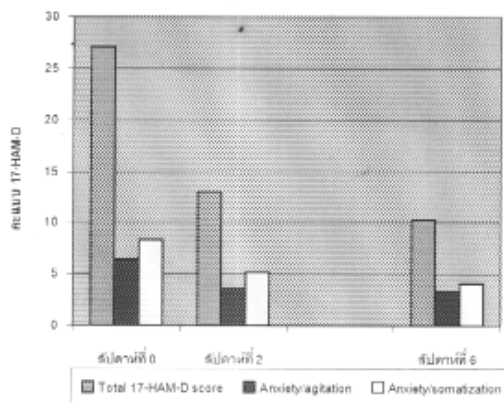
การวิเคราะห์ทางสถิติ เปรียบเทียบผลการรักษาก่อนและหลังการให้ยา ที่ 2 และ 6 สัปดาห์ โดยใช้ One-way ANOVA และ post hoc analysis ด้วยวิธี lsd

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น major depressive disorder ตาม DSM-IV criteria ทั้งหมดจำนวน 25 คน เป็นเพศชาย 4 คน (ร้อยละ 16) เพศหญิง 21 คน (ร้อยละ 84) อายุ 37.6 ± 10.4 ปี (range 18-56 ปี) ผู้ป่วยที่ยังคงอยู่ในการศึกษาสัปดาห์ที่ 2 มีจำนวน 25 คน (ร้อยละ 100) และสัปดาห์ที่ 6 จำนวน 24 คน (ร้อยละ 96) ขนาดยา mirtazapine ที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อเริ่มการรักษาคือ 21.0 ± 7.5 มก./วัน (range 15-30 มก.) ผู้ป่วยทั้ง 25 คน ยังได้รับยา mirtazapine ในขนาดเท่าเดิมในสัปดาห์ที่ 2 เนื่องจากมีการตอบสนองต่อการรักษาและมีผลข้างเคียงน้อย มีผู้ป่วย 3 คน ที่ต้องได้รับขนาดยาเพิ่มขึ้นในเวลาต่อมา ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับเมื่อสิ้นสุดการศึกษา คือ 23.2 ± 8.9 มก./วัน (range 15-45 มก./วัน)

การประเมินผลการรักษาอาการซึมเศร้าโดยใช้ 17-HAM-D พบว่า คะแนนเฉลี่ยของ 17-HAM-D ก่อนการรักษาเท่ากับ 27.0 ± 6.7 ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เป็น 13.0 ± 4.9 ($p < 0.05$) และ 10.3 ± 8.4 ($p < 0.05$) ตามลำดับ แต่เมื่อเปรียบเทียบคะแนน 17-HAM-D ที่สัปดาห์ที่ 2 และสัปดาห์ที่ 6 แล้ว ไม่มีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.18$) (แผนภูมิที่ 1) โดยมีจำนวนผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษา (คะแนน 17-HAM-D ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50) ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 จำนวน 15 คน (ร้อยละ 60.0) และ 16 คน (ร้อยละ 66.7) ตามลำดับ และมีผู้ป่วยที่ complete response หรือ remission (คะแนน 17-HAM-D ลดลงเหลือ ≤ 7) เมื่อสิ้นสุดการศึกษาจำนวน 11 คน (ร้อยละ 45.8)

ส่วนการประเมินผลการรักษาอาการวิตกกังวลโดยใช้คะแนน anxiety factor นั้นพบว่าคะแนน 17-HAM-D (anxiety/agitation) ก่อนการรักษาเท่ากับ 6.4 ± 2.1 ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 เป็น 3.6 ± 1.5 ($p < 0.05$) และ



แผนภูมิที่ 1 คะแนน 17-HAM-D ก่อนและหลังการรักษา

3.4 ± 2.3 ($p < 0.05$) ตามลำดับ และคะแนน 17-HAM-D (anxiety/somatization) ได้ลดลงจาก 8.4 ± 2.7 เป็น 5.2 ± 1.9 ($p < 0.05$) และ 4.1 ± 2.9 ($p < 0.05$) ที่สัปดาห์ที่ 2 และ 6 ตามลำดับ (แผนภูมิที่ 1) โดยคะแนน anxiety factor ทั้ง 2 factor จากสัปดาห์ที่ 2 ถึงสัปดาห์ที่ 6 ไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับคะแนน total 17-HAM-D

ผู้ป่วย 1 คนที่ไม่ได้มาติดตามการรักษาในสัปดาห์ที่ 6 นั้นมีอาการดีขึ้นมากในสัปดาห์ที่ 2 จัดอยู่ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษา (response) แต่ผู้ป่วยไม่สามารถมาติดตามผลการรักษาได้เนื่องจากมีปัญหาทางเศรษฐกิจและการเดินทาง ไม่มีผู้ป่วยคนใดที่ต้องหยุดการรักษาเนื่องจากผลข้างเคียงของยา สำหรับผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นแต่ไม่รุนแรง ได้แก่ อาการง่วงนอน 4 คน (ร้อยละ 16) รู้สึกอ่อนแรง 2 คน (ร้อยละ 8) คลื่นไส้ 1 คน (ร้อยละ 4) วิดกกังวล 1 คน (ร้อยละ 4) และผมร่วง 1 คน (ร้อยละ 4) ผู้ป่วย 4 คนที่มีผลข้างเคียงจากอาการง่วงนอนนั้น 2 คนได้รับยาในขนาด 15 มก. ซึ่งมีอาการง่วงนอนทั้งในสัปดาห์ที่ 2 และ 6 แต่ผู้ป่วยอีก 2 คนที่ได้รับยาขนาด 30 มก. นั้น พบว่าอาการง่วงนอนหายไปโดยสิ้นเชิงในสัปดาห์ที่ 6

ผู้ป่วย 1 คน ในการศึกษา อายุ 36 ปี ได้รับยา mirtazapine ขนาด 30 มก. ในระหว่างการตั้งครรภ์ประมาณ 2 เดือน ในช่วงอายุครรภ์ 8-16 สัปดาห์ โดยไม่ตั้งใจ เนื่องจากผู้ป่วยได้เปลี่ยนวิธีการคุมกำเนิดจากชนิดรับประทานเป็นชนิดฉีดก่อนการรักษาระยะ 2 เดือน ผู้ป่วยยืนยันความต่อเนื่องของการคุมกำเนิดว่าได้เริ่มฉีดยาคุมกำเนิดทันทีเมื่อเริ่มมีประจำเดือนครั้งสุดท้ายและหยุดรับประทานยาคุมกำเนิดหลังฉีดยาคุมกำเนิดแล้วรวมทั้งปฏิเสธการมีเพศสัมพันธ์ในช่วงเวลาดังกล่าว และไม่มีอาการแพ้ท้องใดๆ ทำให้ผู้วิจัยเข้าใจว่าอาการขาดประจำเดือนของผู้ป่วยเกิดจากการใช้ยาคุมกำเนิดชนิดฉีด จึงได้ให้ยา mirtazapine ในระหว่างการตั้งครรภ์ดังกล่าว และได้หยุดยาทันทีเมื่อทราบว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยไม่มีความผิดปกติใดๆในระหว่างการตั้งครรภ์และการคลอด ทารกที่เกิดมาปกติดี น้ำหนักแรกเกิด 3,640 กรัม ไม่มีความพิการ ไม่มีความผิดปกติหรือภาวะแทรกซ้อนใดๆ ในระยะแรกเกิด และมีพัฒนาการปกติจนถึงปัจจุบันอายุ 1 ปี 6 เดือน

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าที่มีความรุนแรงของอาการตั้งแต่วัยปานกลางขึ้นไปตอบสนองดีต่อการรักษาด้วยยา mirtazapine เช่นเดียวกับการศึกษาที่ผ่านมา⁶⁻²⁰ การศึกษาประสิทธิภาพของยาแก้มซึมเศร้าโดยใช้ response rate นั้นพบว่ายาแก้มซึมเศร้าส่วนใหญ่มี response rate ประมาณร้อยละ 50-60²⁹ ซึ่งจากการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 60.0 ที่ตอบสนองดีต่อการรักษาด้วย mirtazapine ที่สัปดาห์ที่ 2 และเพิ่มเป็นร้อยละ 66.7 ที่สัปดาห์ที่ 6

การวัดประสิทธิภาพของยาแก้มซึมเศร้าโดยใช้คะแนน 17-HAM-D ที่ลดลงอย่างน้อยร้อยละ 50 แต่เพียงอย่างเดียวนั้น พบว่าผู้ป่วยบางคนมีอาการดี

ขึ้นเพียงบางส่วน (partial remission) แต่ยังคงมีอาการซึมเศร้าที่รบกวนชีวิตของผู้ป่วยมาก การศึกษาประสิทธิภาพของยาแก้ซึมเศร้าจึงควรมีเป้าหมายให้ผู้ผู้ป่วยได้รับ complete remission ด้วย²⁹ ซึ่งในการศึกษานี้พบว่าจำนวนผู้ป่วยที่มี complete remission สูงถึงร้อยละ 45.8 ใกล้เคียงกับประสิทธิภาพของยาแก้ซึมเศร้ารุ่นใหม่ที่มีประสิทธิภาพดีชนิดอื่น เช่น venlafaxine และดีกว่ายาแก้ซึมเศร้าในกลุ่ม SSRIs³⁰

ภาวะที่ผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าร่วมกับอาการวิตกกังวล เป็นภาวะที่พบบ่อยที่สุดทางจิตเวช²³ และอาการวิตกกังวลนี้ยังมีผลต่อการพยากรณ์โรคอย่างมากอีกด้วย²²⁻²⁷ ดังนั้นการรักษาโรคซึมเศร้าอย่างมีประสิทธิภาพจึงจำเป็นต้องคำนึงถึงการรักษาอาการวิตกกังวลด้วย จากผลการศึกษานี้พบว่า mirtazapine สามารถลดอาการวิตกกังวลได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 2 ทั้งอาการในกลุ่ม anxiety/agitation และ anxiety/somatization และยังคงประสิทธิภาพในการลดอาการวิตกกังวลในสัปดาห์ที่ 6 เช่นเดียวกับในการศึกษาอื่น¹⁷⁻²¹

จากผลการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่อยา mirtazapine ได้ดี มี dropout rate เพียงร้อยละ 4 อาการไม่พึงประสงค์ที่พบส่วนใหญ่มีความรุนแรงเล็กน้อย อาการที่พบมากที่สุด คือ ง่วงนอน ซึ่งอาจหายไปได้เองภายหลังการให้ยาต่อไป Sussman และคณะรายงานว่าอาการง่วงนอนนี้อาจเกิดจากการให้ยาในขนาดที่ต่ำไป หากเริ่มให้ยาในขนาดมากกว่า 15 มก. จำนวนผู้ป่วยที่มีอาการง่วงนอนจะน้อยลง³¹ และผลข้างเคียงอื่นก็อยู่ในระดับค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับยาแก้ซึมเศร้าชนิดเดิม สนับสนุนว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่สามารถทนต่อยา mirtazapine ได้ดี^{1-5,17-19} ซึ่งเป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมากในการรักษาผู้ป่วยโรคซึมเศร้าเพราะอาการไม่พึงประสงค์ของยาแก้ซึมเศร้าส่วนใหญ่เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ร่วมมือในการรักษา

Mirtazapine เป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยจากการใช้ยาเกินขนาด³¹⁻³⁵ แต่ยังไม่เคยมีรายงานการใช้ยาในระหว่างการตั้งครรภ์ กรณีผู้ป่วย 1 คน รับประทาน mirtazapine ในระหว่างการตั้งครรภ์โดยไม่มีผลต่อการตั้งครรภ์ ไม่มีผลทำให้ทารกในครรภ์มีความพิการหรือผิดปกติ ไม่มีภาวะแทรกซ้อนในระยะแรกเกิด และพัฒนาการในระยะแรกปกติ แสดงว่า mirtazapine อาจมีความปลอดภัยสำหรับการใช้ระหว่างการตั้งครรภ์ เช่นเดียวกับยาแก้ซึมเศร้าชนิด tricyclic และ SSRIs^{36,37} ซึ่งในปัจจุบันมีข้อมูลที่สนับสนุนว่าผู้ป่วยโรคซึมเศร้าจำเป็นต้องได้รับยาในระหว่างการตั้งครรภ์มากกว่าการหยุดยา แต่อย่างไรก็ตามข้อมูลนี้ยังคงเป็นข้อมูลเบื้องต้นที่ต้องอาศัยข้อมูลความปลอดภัยเพิ่มเติมมากกว่านี้ก่อน

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากบริษัท ออร์แกนอน (ประเทศไทย) จำกัด

เอกสารอ้างอิง

1. de Boer T. The pharmacologic profile of mirtazapine. *J Clin Psychiatry* 1996; 57(Suppl 4):19-25.
2. Kasper S, Praschak-Rieder N, Tauscher J, Wolf R. A risk-benefit assessment of mirtazapine in the treatment of depression. *Drug Safety* 1997; 17:251-64.
3. Puzantian T. Mirtazapine, an antidepressant. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55:44-9.
4. Stahl SM. Basic psychopharmacology of antidepressants, part 1: antidepressants have seven distinct mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 4):5-14.
5. Blier P. Possible neurobiological mechanism underlying faster onset of antidepressant action. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 4):7-11.

6. Bremner JD. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56:519-25.
7. Kasper S, Zivkov M, Roes KC, et al. Pharmacological treatment of severely depressed patients : a meta-analysis comparing efficacy of mirtazapine and amitriptyline. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 115-24.
8. Stahl S, Zivkov M, Reimitz PE, Panagides J, Hoff W. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy and safety studies of mirtazapine versus amitriptyline in major depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1997; 391:22-30.
9. Montgomery SA, Reimitz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13:63-73.
10. Holm KJ, Markham A. Mirtazapine: a review of its use in major depression. *Drugs* 1999; 57:607-31.
11. Richou H, Ruimy P, Charbaut J, et al. A multicentre, double-blind, clomipramine-controlled efficacy and safety study of Org 3770. *Hum Psychopharmacol* 1995; 10:263-71.
12. 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;5:441-6.
13. Wheatley DP, van Moffaert M, Timmerman L, et al. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1998;59:306-12.
14. Benkert O, Szegedi A, Kohnen TL. Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:656-63.
15. Leinonen E, Skarstein J, Behnke K, Agren H, Helsdingen JT. Efficacy and tolerability of mirtazapine versus citalopram: a double-blind, randomized study in patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1999; 4:329-7.
16. Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. Does mirtazapine have a more rapid onset than SSRIs? *J Clin Psychiatry* 2001; 62:358-61.
17. Kremer CME, Schutte AJ. Mirtazapine versus fluoxetine: efficacy on symptoms associated with depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8(Suppl 2):s195-6.
18. Fawcett J, Barkin RL. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998; 51:267-85.
19. Nutt DJ. Efficacy of mirtazapine in clinically relevant subgroups of depressed patients. *Depression and Anxiety* 1998; 7(Suppl 1):7-10.
20. Fawcett J, Barkin RL. A meta-analysis of eight randomized, double-blind, controlled clinical trials of mirtazapine for the treatment of patients with major depression and symptoms of anxiety. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:123-7.
21. Goodnick PJ, Puig A, DeVane CL, Freund BV. Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:446-8.
22. Lydiard RB. Coexisting depression and anxiety: special diagnostic and treatment issues. *J Clin Psychiatry* 1991; 52(Suppl 6):48-54.
23. Wittchen HU, Zhao S, Kessler RC, et al. DSM-III-R generalized anxiety disorder in the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:355-64.
24. Fawcett J. The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (Suppl 8):35-40.

25. Keller MB, Hanks DL. Anxiety symptom relief in depression treatment outcomes. *J Clin Psychiatry* 1995; 56(Suppl 6):22-9.
26. Fawcett J. Predictors of early suicide: identification and appropriate intervention. *J Clin Psychiatry* 1988; 49(Suppl 10):7-8.
27. Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L, et al. Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:1189-94.
28. มาโนช หล่อตระกูล, ปราโมทย์ สุคนิษฐ์, จักรกฤษณ์ สุขยั้ง. การพัฒนาแบบวัด Hamilton Rating Scale for Depression ฉบับภาษาไทย. *วารสารสมาคมจิตแพทย์แห่งประเทศไทย* 2539; 41:235-46.
29. Ferrier IN. Treatment of major depression: is improvement enough? *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 6): 10-4.
30. Sussman N, Stahl S. Update in the pharmacotherapy of depression. *Am J Med* 1996; 101(Suppl 6A):s26-36.
31. Hoes MJ, Zeijpveld JH. First report of mirtazapine overdose. *Int Clin Psychopharmacol* 1996; 11:147.
32. Retz W, Maier S, Maris F, Rosler M. Non-fatal mirtazapine overdose. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13:277-9.
33. Holzbach R, Jahn H, Pajonk FG, Mahne C. Suicide attempts with mirtazapine overdose without complications. *Biol Psychiatry* 1998; 44:925-6.
34. Bremner JD, Wingard P, Walshe TA. Safety of mirtazapine in overdose. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 233-5.
35. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10:39-47.
36. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, et al. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279:609-10.
37. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997; 336:258-62.



Efficacy and Safety of Mirtazapine in Thai Patients with Major Depressive Disorder

*Sirichai Hongsanguansri, M.D.**

*Suwanee Putthisri, M.D.**

*Sombat Zartrungpak, M.D.**

*Ronnachai Kongsakon, M.D., LL.B., M.Sc.**

Abstract

Objective To study the efficacy and tolerability of mirtazapine in Thai patients with moderate to severe major depressive disorder (MDD).

Method This is a 6-week open study. Twenty-five patients with MDD (DSM-IV), 17-HAM-D score >18, were prescribed mirtazapine at flexible starting doses of 15 or 30 mg. Efficacy of mirtazapine was assessed by 17-HAM-D score, 17-HAM-D (anxiety/agitation factor), and 17-HAM-D (anxiety/somatization factor) at week 0, 2, and 6. Adverse drug effects were recorded.

Results Baseline 17-HAM-D score of 27.0 ± 6.7 significantly decreased to 13.0 ± 4.9 ($p < 0.05$) and 10.3 ± 8.4 at week 2 and 6, respectively. Similar results were found for anxiety symptoms, both anxiety/agitation and anxiety/somatization. The most common adverse effect was somnolence (16%). Other adverse effects, including weakness, nausea, anxiety, and hair loss, were only mild degree of severity. One patient accidentally received mirtazapine during pregnancy without congenital malformation or perinatal complications.

Conclusions Mirtazapine has good efficacy for patients with MDD, both depressive and associated anxiety symptoms, and is well tolerated. This is also a preliminary report that mirtazapine may be safe for use during pregnancy. **J Psychiatr Assoc Thailand 2001; 46(3):179-186.**

Key words: mirtazapine, efficacy, safety

* Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Rama VI Road, Bangkok 10400, Thailand