

Majör Depresif Bozuklukta Sertralin ve Reboksetin'in Etkinlik ve Güvenilirliğinin Karşılaştırılması

Dr. S. Saygın EKER¹, Dr. Cengiz AKKAYA¹, Dr. Semra AKGÖZ², Dr. Aslı SARANDÖL³,
Dr. Selçuk KIRLI⁴

ÖZET

Amaç: Majör depresif bozukluk (MDB) sağaltımında sertralin ve reboksetin'in etkinlik ve güvenilirliğinin karşılaştırılması.

Yöntem: DSM-IV MDB tanı ölçütlerini karşılayan ve çalışma protokolüne uygun olan 41 hasta çalışmaya alındı. Bu hastalar sertralin ve reboksetin alan iki gruba eşit olarak rastgele dağıtıldı. Çalışma süresi olan 11 hafta boyunca toplam altı kez (tarama viziti=0. gün, vizit 1=8. gün, vizit 2=22. gün, vizit 3=36. gün, vizit 4=57. gün ve vizit 5=78. gün) değerlendirilen hastalara her değerlendirme sırasında Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ve Klinik Global İzlenim-Genel İyileşme (CGI-GI) ölçekleri dolduruldu.

Bulgular: İki grubun karşılaştırılmasında gerek yanıt gerekse HAM-D≤10 alındığında düzelme oranlarının vizit 2, 3 ve 4'te reboksetin grubu lehine olduğu ancak vizit 5'te bu durumun sürmediği saptanmıştır. Düzelme HAM-D≤7 olarak kabul edildiğinde, reboksetin grubunda istatistiksel olarak düzelme oranının yüksek olduğu bulunmuştur. Reboksetin grubunda ağız kuruluğu, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, ateş basması ve sedasyonun sertralin grubuna göre anlamlı olarak fazla olduğu gözlenmiştir. Sadece bir hasta, kabızlık yan etkisine bağlı olarak reboksetin grubundan çalışma dışı kalmıştır.

Sonuç: MDB sağaltımında tam düzelmenin reboksetin grubunda yüksek bulunması noradrenerjik etkiyle anksiyetenin baskılanması sonucu olabilir. MDB sağaltımında noradrenerjik sistemin anlaşılması için daha fazla hastayla çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır. Her iki çalışma ilacının da benzer oranda güvenilir ve tolere edilebilir olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Depresyon, reboksetin, sertralin

SUMMARY: Comparison of Reboxetine and Sertraline in Terms of Efficacy and Safety in Major Depressive Disorder

Objective: To compare the efficacy, safety and tolerability of reboxetine and sertraline in major depressive disorder (MDD).

Method: The study subjects consisted of 41 patients who met the DSM-IV MDD diagnostic criteria. Patients were randomly assigned to receive either reboxetine or sertraline. During the study the patients were assessed 6 times (baseline visit=day 0, visit 1=day 8, visit 2=day 22, visit 3=day 36, visit 4=day 57 and visit 5=day 78) over 11 weeks. Antidepressant response was measured by the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Clinical Global Impressions-Severity of Illness (CGI-SI) and Global Impressions-Global Improvement (CGI-GI).

Results: Comparing the two groups in terms of response and remission (HAM-D≤10) measures, the results were in favour of the reboxetine group at visits 2, 3 and 4. At visit 5, the scores were similar and no statistically significant difference was found between the two groups. However, when remission was evaluated as HAM-D≤7, a significant statistical difference was found in favour of the reboxetine group. Evaluating the side effects, dry mouth, sweating, palpitation, headache, hot flushing and sedation were more frequent in the reboxetine group. Only one patient, in the reboxetine group, dropped out due to a side effect (constipation).

Conclusion: Higher rates of full remission achievement, which is the main target of MDD treatment, in the reboxetine group compared with the sertraline group may be due to the suppression of anxiety symptoms by the noradrenergic feature of the drug. In order to understand the role of the noradrenergic system in treating MDD, larger patient samples are needed. Both reboxetine and sertraline were well tolerated and effective in treating MDD.

Key Words: Depression, reboxetine, sertraline

¹Uzm., ³Yrd. Doç., ⁴Prof., Psikiyatri AD., ²Uzm., Biyoistatistik AD., Uludağ Ü Tıp Fak., Bursa.

GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB) sık görülen, süregelenleşme, depresme ve yineleme oranları yüksek, fiziksel ve psikososyal yeti yitimine neden olan yıkıcı bir bozukluktur (Kessler ve ark. 1994).

Son yıllarda, depresyonda rolü olan kimyasal taşıyıcı sistemler hakkındaki görüşler, noradrenalin ve serotonin üzerine odaklanmıştır. Depresyonun fizyopatolojisi açısından serotonin ve noradrenalin sistemlerinin eşdeğer derecede önemli oldukları bildirilmektedir (Kırlı 2000a, Tamam ve Zeren 2002).

Uzun yıllardır MDB sağaltımında kullanılan trisiklik antidepresanlar (TSA) hem serotonin hem de noradrenalin taşıyıcı sistemlerini hedeflemektedir. Ancak etkilerini göstermede seçici davranmalarını ve pek çok reseptör bölgesini etkilemeleri yan etki sorunu doğurmaktadır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSGİ) yan etki ve güvenlik sorunlarını gidermek ve ilaç uyumunu arttırmak üzere geliştirilmiş ilk seçici antidepresanlardır (Anderson 2000, Anderson 2001). SSGİ'lerden sertralin'in antidepresan etkinliği, yapılmış pek çok klinik çalışmayla gösterilmiştir (Shelton 1994, Montgomery 1995, Fabre ve ark. 1995, Feiger ve ark. 1996, Arık ve ark. 1996, Lydiard ve ark. 1997, Ekselius ve ark. 1997).

SSGİ'ler üzerine odaklanan birçok çalışmada, tüm antidepresanların etkinliklerindeki son ortak yolun; en baştaki nörobiyolojik etkilerinden bağımsız olarak serotonin taşınmasını arttırmak olduğu sonucuna varılmış ve noradrenalinin depresyondaki rolünden uzaklaşmıştır (Delgado ve Moreno 2000).

Depresyon sağaltımında SSGİ'lerin TSA'lar kadar etkin olmadığı çok sayıda çalışmada bildirilmiştir (Danish University Antidepressant Group 1986, 1990, Roose 1994, Anderson 2000, Faravelli ve ark. 2003). TSA'ların noradrenerjik sistem üzerine olan baskın etkileri de göz önünde bulundurularak depresyon sağaltımında farklı arayışlar içine girilmiştir (Schatzberg 2000, Scates ve Doraiswamy 2000). Bugünkü bilgilerimize göre depresyonda noradrenerjik sistemde bozukluklar olduğu ve bu sistemin depresyon belirtilerine katkıda bulunan birçok farklı kimyasal taşıyıcı sistemle etkileşime girdiği açıktır (Leonard 2000, Anand ve Charney 2000). Seçici noradrenalin geri alım inhibitörü (NGİ) olan reboksetin'in depresyonda etkinliği (Baldwin ve Carabal 1999,

Schatzberg 2000, Scates ve Doraiswamy 2000, Baldwin ve ark. 2000) bu nedenle önem taşımaktadır (Berzowski ve ark. 1997, Ban 1998, Katona ve ark. 1999, Maio ve Johnson 2000, Montgomery ve ark. 2003). Bu ürünün geliştirilmesi depresyonda noradrenalinin rolüne yönelik araştırmaları da arttırmıştır (Montgomery 1997a).

MDB patofizyolojisinde öneme sahip oldukları açık olan serotonin ve noradrenalin sistemlerinin seçici ilaçlar kullanılarak yapılmış karşılaştırmalı çalışmaları azdır. Fluoksetin (Dubini ve ark. 1997, Massana 1998, Andreoli ve ark. 2002) ve paroksetin (Ferguson ve ark. 2003) ile yapılmış çalışmaların dışında sertralin ile reboksetin arasında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada major depresyonda ilk seçim olarak önerilen serotonin geri alım baskılanması yapan antidepresanlardan sertralin (Gourion ve ark. 2004) ile noradrenalin geri alım baskılanması yapan reboksetin'in etkinlik ve güvenilirliği karşılaştırılması ve MDB sağaltımında noradrenalinin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Örneklem

Hasta grubu, 01.05.2003-01.05.2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvuran ve Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı 4. Baskı'ya (DSM-IV) (Amerikan Psikiyatri Birliği 1994) göre, MDB tanısı alan ve çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayanlar arasından rastgele seçilip, aynı şekilde ilaç gruplarına dağıtıldı. Çalışmaya 49 kişi dahil edildi ancak 20 kişi reboksetin, 21 kişi sertralin grubunda olmak üzere çalışmayı toplam 41 kişi (33 kadın, 8 erkek) tamamlayabildi. Çalışma ile ilgili olarak etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya Alma Ölçütleri: Çalışmaya, 18-65 yaşları arasında, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği-17 maddelik (HAM-D) puanı en az 16 olan, çalışma için incelenmeye alınmadan önce araştırmacı tarafından yazılı bilgilendirilmiş oluru alınan, MDB hastaları alındı. Tarama viziti sonrası çalışmaya uygun bulunan hastalar, 1. vizitte tekrar değerlendirildiler. Bu değerlendirmede HAM-D puanı hala 16 ve üzerinde olanların, HAM-D puanı tarama vizitindeki değerinden %30'dan daha fazla bir oranda azalmamış olanların ve hala tüm seçim ölçütlerini karşılayanların çalışmaya devamı uygun bulundu.

TABLO 1. Her İki Gruptan Çalışma Dışı Kalan Hastaların Özellikleri

	Etki Yokluğu	İzleme Kaçağı	Tıbbi bir nedenle ilişkili olmayanlar	Yan etki	Toplam Sayı
Reboksetin Grubu	1(V4)	1(V2) 1(V3)	1(V3)	1(V3)	5
Sertralin Grubu	0	1(V2) 1(V4)	1(V3)	0	3

V: ziyaret, Parantez içi, hastanın hangi ziyarette çalışmadan ayrıldığını göstermektedir.

Çalışmadan Dışlama Ölçütleri: Psikotik belirtileri olanlar, daha önce reboksetin ya da sertralin kullanımına yanıt vermemiş olanlar, farmakoterapiye dirençli depresyon hikayesi (uygun doz ve sürede 2 farklı antidepresan kullanmasına rağmen şu andaki depresif atağın devam etmesi durumu) olanlar, son altı ay içinde elektroşok sağaltımı almış olanlar, DSM-IV ölçütlerine göre iki uçlu duygudurum bozukluğu, siklotimi, distimi, kişilik bozukluğu ve ikili depresyon tanılarında herhangi birisinin ölçütlerini karşılıyor olanlar, fizik muayene ve/veya laboratuvar testlerinde çalışmaya alınmasını engelleyecek ciddiyette anormal bulgusu olanlar, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek, klinik olarak önemli hematolojik veya kardiyovasküler sistem hastalığı, idrar retansiyonu veya glokomu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca son altı ay içerisinde kronik solunum yetersizliği, çalışmadan önceki dört hafta içerisinde herhangi bir ciddi klinik rahatsızlık, epileptik nöbet veya kafa travması hikayesi olanlar, etkili bir doğum kontrolü uygulamayan doğurganlık çağında olan kadınlar, gebe ya da emziriyor olanlar, uygulanacak olan ilacın emilimine, dağılımına, metabolize edilmesine veya salınımına engel olacak herhangi bir anomalisi olanlar, özellikle psikotrop ilaçlara olmak üzere ilaç hassasiyeti hikayesi olanlar, öz-kıyım riski olanlar ve endokrinolojik nedenlerle ilişkili bir depresyon öyküsü olanlar da çalışmaya alınmadı.

İşlem

Açık etiketli, kontrolsüz ve tek merkezli yapılan bu çalışmada hekim ve hastalar kullanılan ilaçlara kör değildi. Çalışma süresince hastalar toplam 6 kez değerlendirildi; tarama viziti (0. Gün), ziyaret 1 (8. Gün), ziyaret 2 (22. Gün), ziyaret 3 (36. Gün), ziyaret 4 (57. Gün) ve ziyaret 5 (78. Gün). Hastaların tümü, tarama vizitinde detaylı psikiyatrik değerlendirmeden geçirildi ve DSM-IV ölçütlerine göre

MDB tanısına uygunlukları saptanıp sosyodemografik bilgileri kaydedildi. Tarama aşamasında, biyokimyasal kan ve idrar incelemesi, tam kan sayımı, elektrokardiyografi (EKG), akciğer grafisi ve vital bulguların ölçümünü de içeren fizik muayene yapıldı. Tarama vizitinde tüm hastalara HAM-D ve Klinik Global Değerlendirme-Hastalık Şiddeti (CGI-SI) ölçekleri uygulandı. Bu incelemeden geçen hastalara bir haftalık bir ilaçsız dönemin ardından birinci ziyarette, vital bulgu ölçümü, HAM-D ve CGI-SI ölçümleri yeniden uygulandı. Çalışmaya alma ölçütlerini karşılayanlara sertralin 50 mg/gün tek dozda veya reboksetin 4 mg/gün bölünmüş iki dozda uygulandı. İki hafta boyunca sabit tutulan bu dozlar ikinci ziyarette sertralin için 50 mg/gün olarak devam ettirilirken reboksetin için 8 mg/gün bölünmüş iki doz olarak arttırıldı ve çalışma sonuna kadar toplam 8 hafta boyunca ilaç dozlarında değişiklik yapılmadı. İlaç kullanımları toplam 10 hafta sürdürüldü ve çalışma tarama vizitinden sonraki 11. haftanın sonunda bitirildi. Son değerlendirmede, tarama vizitinde uygulanan biyokimyasal kan ve idrar incelemesi, tam kan sayımı, EKG, akciğer grafisi ve vital bulguların ölçümünü de içeren fizik muayene yeniden uygulandı.

Veri Toplama Araçları

Antidepresan etkinliğini ölçmek amacıyla temel olarak 17 maddelik HAM-D, CGI-SI ve klinik global izlem-global iyileşme ölçeği (CGI-GI) kullanıldı. HAM-D ve CGI-SI tarama vizitinde, ziyaret 1’de, ziyaret 2’de, ziyaret 3’te, ziyaret 4’te ve ziyaret 5’te uygulanarak ilaç etkinliği değerlendirildi. Ayrıca bütün hastalara tarama viziti ve birinci ziyaret dışındaki tüm ziyaretlerde CGI-GI uygulandı. Antidepresana yanıt, çalışma sonunda HAM-D ölçek değerinin başlangıç değerine göre %50 veya üzerinde azalma göstermesi olarak, düzelme ise HAM-D ölçek puanının çalışma sonunda ≤ 7 veya ≤ 10 olması biçiminde tanımlandı. Grupların kar-

TABLO 2. Reboksetin ve Sertralin Gruplarının Sosyodemografik ve Majör Depresif Bozukluk ile İlişkili Özellikleri.

	Reboksetin Grubu (n=20)	Sertralin Grubu (n=21)
Cinsiyet		
Kadın	15 (%75)	18 (%85,7)
Erkek	5 (%25)	3 (%14,3)
Yaş	41,3± 9,1 (%23-54)	40±13,7 (%23-65)
Boy (cm)	164,8±8,5 (%148-183)	164,6±6,2 (%152-175)
Kilo (kg)	69,1±11,6 (%53-94)	67,1±15,1 (%39-110)
Mevcut atağın süresi (ay)	5,6±3,34 (2-12)	4,4±2,7 (%1-9)
İlk depresif atak kaç yıl önce yaşanmış	1,3±1,6 (%0,16-6)	2,2±4,7 (%0,1-19)
Atak sayısı		
Bir	15 (%75)	16 (%76,2)
İki	3 (%15)	5 (%23,8)
Üç	2 (%10)	- (%0)
Öğrenim durumu		
Okuryazar	- (%0)	1 (%4,8)
İlkokul	7 (%35)	5 (%23,8)
Ortaokul	1 (%5)	- (%0)
Lise	4 (%20)	5 (%23,8)
Yüksekokul	8 (%40)	10 (%47,6)
Son atağı başlatan tetikleyici etmen		
Var	15 (%75)	15 (%71,4)
Yok	5 (%25)	6 (%28,6)
Depresyon ile ilgili aile hikayesi		
Var	4 (%20)	3 (%14,3)
Yok	16 (%80)	18 (%85,7)
Çalışma için hastaneye yatırılma		
Evet	3 (%15)	2 (%9,5)
Hayır	17 (%85)	19 (%90,5)
Öyküde depresyon nedeniyle hastaneye yatırılma		
Evet	2 (%10)	- (%0)
Hayır	18 (%90)	21 (%100)
Depresyon cinsi		
*296.22	13 (%65)	13 (%61,9)
*296.23	2 (%10)	3 (%14,3)
*296.32	3 (%15)	3 (%14,3)
*296.33	2 (%10)	2 (%9,5)
Atak özelliği		
Melankolik	18 (%90)	16 (%76,2)
Atipik	2 (%10)	5 (%23,8)

*DSM-IV 296.22: Majör Depresif Bozukluk, tek atak, orta şiddette, *DSM-IV 296.23: Majör Depresif Bozukluk, tek atak, şiddetli, psikotik özellikler yok, *DSM-IV 296.32: Majör Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı, (şimdiki atak) orta şiddette, *DSM-IV 296.33: Majör Depresif Bozukluk, tekrarlayıcı, (şimdiki atak) şiddetli, psikotik özellikler yok.

şılaştırılması sırasında HAM-D puanlarındaki düşüşte meydana gelen farklılıkların, HAM-D ölçeğinin hangi madde ya da madde kümelerindeki değişikliklerden kaynaklandığını bulmak üzere HAM-D üzerinden madde kümeleri tanımlandı. Anksiyete-somatizasyon madde kümesi; HAM-D

madde 10 (Psşik anksiyete), 11 (Somatik anksiyete), 12 (Somatik semptomlar gastrointestinal), 13 (Somatik semptomlar genel), 15 (Hipokondriyaklık) ve 17 (Durumu hakkında görüşü)'nin toplamı (Rudolph ve ark. 1998) ve uyku madde kümesi: HAM-D madde 4 (Uykuya d alamamak), 5 (Gece

TABLO 3. Reboksetin ve Sertraline Gruplarının Kendi İçinde HAM-D, CGI-SI ve CGI-GI Değerlerindeki Değişikliklerin Değerlendirilmesi.

Ölçekler		Tarama Viziti	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5
HAM-D	reboksetin	22,4± 3,84	22,15± 3,66	16,05±3,81 ***	11,50± 5,59 ***	7,85± 4,10 ***	6,55± 5,23 ***
	sertraline	21,33± 3,11	20,71± 2,90	18,28± 2,90 ***	14,76± 2,18 ***	11,33± 2,26***	7,76± 2,89 ***
CGI-SI	reboksetin	4,90± 0,55	4,90± 0,55	4,25± 0,63 ***	3,45± 0,99 ***	2,80±1,05 ***	2,20± 1,32 ***
	sertraline	4,47± 0,67	4,47± 0,67	4,19± 0,40 **	3,80± 0,40 ***	2,85± 0,79 ***	1,95±1,02 ***
CGI-GI	reboksetin	a	a	3,40± 0,59	2,50± 0,68 ***	2,05± 0,68 ***	1,55± 0,88 ***
	sertraline	a	a	3,14± 0,47	2,66± 0,57 **	1,76± 0,76 ***	1,28± 0,56 ***

a; tarama viziti ve vizit 1 için CGI-GI, "Değerlendirilemedi" biçiminde işaretlendiğinden bu vizitler için ortalama puan yoktur. ** p ≤ 0,01, ***p<0,001

yarısı uyanmak) ve 6 (Sabah erken uyanmak)'nın toplamı şeklinde tanımlandı.

Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği:

Hamilton ve arkadaşları (1960) tarafından, her yaştaki kişide klinik araştırma amaçlı depresyon düzeylerinin saptanması için geliştirilmiştir. Türkçe formun geçerlik ve güvenilirlik çalışması, Akdemir ve arkadaşları (1996) tarafından yapılmıştır.

Klinik Global Değerlendirme Ölçeği: Guy ve arkadaşları (1976) tarafından, her yaşta tüm psikiyatrik bozuklukların klinik araştırma amaçlı olarak seyrini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir. CGI, üç boyutlu bir ölçektir ve psikiyatrik bozuklukları olan kişilerin sağaltıma yanıtlarını değerlendirmek amacıyla hekim tarafından yürütülen yarı yapılandırılmış görüşme sırasında doldurulur:

I. (CGI-SI): Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişi, ölçeğin doldurulduğu sıradaki rahatsızlığının şiddetine göre 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Normal, hasta değil, 2=Ruhsal hastalık sınırda, 3=Hafif derecede hasta, 4=Orta derecede hasta, 5=Belirgin derecede hasta, 6=Şiddetli derecede hasta, 7=En ağır derecede hasta.

II. (CGI-GI): Toplam yedi değerlikli bir ölçektir. Psikiyatrik bozukluğu olan kişinin, çalışmaya girdiği zamanki durumuna göre ne kadar değiştiği 1 ile 7 puan arasında değerlendirilir; 1=Çok fazla iyileşti, 2=Oldukça iyileşti, 3=Minimal iyileşme, 4=Değişiklik yok, 5=Minimal kötüleşme, 6=Oldukça kötüleşti, 7=Çok fazla kötüleşti.

III. Klinik Global İzlenim-Etkililik: Toplam 4 puan üzerinden değerlendirilen bu ölçek bu çalışmada kullanılmamıştır.

Güvenlik ölçümü: Uygulanan sağaltımın güvenliğini ölçmek amacıyla, işlemde söz edilen fizik muayene, vital bulgular ve laboratuvar incelemeler uygulandı. Ek olarak, vizit 2, 3, 4 ve 5'te yan etkileri saptamak amacıyla, hasta bildirimlerine dayanan yan etki rapor formları dolduruldu. Yan etkilerin şiddeti, girişim gerektirip gerektirmediği de bu formlarla incelendi. Tüm ölçekler ve formlar, tek bir araştırmacı tarafından uygulandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmayı tamamlayan 41 hastanın araştırma verileri kodlanarak, bilgisayarda değerlendirildi ve istatistiksel değerlendirmeler SPSS for Windows Ver. 10.0 Statistics modülünden elde edildi. Kategorik veriler sıklık (n,%) ve sürekli değerler alan verileri ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. İlaç grupları arasında ortalamaların karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-test ile gerektiğinde Mann-Whitney U test kullanıldı. İlaç grupları arasında kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher'in Kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İlaç gruplarının zaman içerisindeki ortalamalarının değişimleri için eşleştirilmiş t-testi, normallik varsayımının karşılanmadığında Wilcoxon-Sıra toplamaları testi kullanıldı. HAM-D ölçeğinin anksiyete-somatizasyon madde kümesi, Greenhouse-Geisser düzeltmesi ile tekrarlı ölçümlerde tek yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

TABLO 4. Reboksetin ve Sertralin Gruplarında, Anksiyete-Somatizasyon ve Uyku Madde Kümeleri Değerlerinin Kendi İçerisinde Değerlendirilmesi.

HAM-D		Tarama Viziti	Vizit 1	Vizit 2	Vizit 3	Vizit 4	Vizit 5
A-S	reboksetin	7,10±1,37	6,80±1,61	4,75±1,44***	3,50±1,27***	2,45±0,99***	2,30±1,26***
	sertralin	5,95±1,36	5,67±1,24	5,52±1,47	5,28±1,23	4,23±0,94***	3,38±1,02***
Uyku	reboksetin	2,65±1,38	2,60±0,99	2,25±1,37	1,60±1,35**	0,95±1,10***	0,65±0,87***
	sertralin	3,0±1,14	3,0±0,95	2,66±1,23	1,85±0,96**	1,81±0,68**	1,05±0,67***

A-S: Anksiyete-Somatizasyon madde kümesi. Uyku: Uyku madde kümesi. ** $p \leq 0.01$, *** $p < 0.001$

Tüm analizlerde 0.05 anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

BULGULAR

Her iki gruptan çalışma dışı kalan hastaların ayrıntılı dökümü Tablo 1’de verilmiştir. Reboksetin grubundan 5, sertralin grubundan ise 3 olmak üzere çalışmayı toplam 8 hasta tamamlayamamıştır. Böylece, çalışma grubunu 20 reboksetin ve 21 sertralin grubunda olmak üzere 41 hasta oluşturmuştur.

Grupların sosyodemografik ve MDB ile ilgili özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

Her iki grubun sosyodemografik özellikleri, depresyon cinsi, ilk depresif atağın kaç yıl önce yaşandığı, atak özelliği ve süresi açısından homojen olarak dağıldığı ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edildi. Hastaların çalışma başlangıcı ve sonunda ölçülen vücut ısısı, nabız, kilo ve kan basıncı değerlerinin grup içinde ve gruplar arasında değişiminin istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı. Hastaların başlangıç HAM-D ve CGI-SI ortalamaları reboksetin ve sertralin gruplarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 3).

Reboksetin ve sertralin gruplarının vizitlere ait HAM-D, CGI-SI ve CGI-GI ortalama değerleri ile her bir grubun kendi içerisinde, ölçeklerde tarama vizitine göre meydana gelen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 3’te gösterilmiştir. Her iki ilaç grubunda hastaların HAM-D ve CGI-SI ölçek değerlerindeki düşüş tarama vizitine göre vizit 2’den itibaren; CGI-GI ölçek değerlerindeki düşüş ise, 2. vizite göre vizit 3’ten itibaren her iki grup için de istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,01$).

HAM-D, CGI-SI ve CGI-GI ölçeklerinde zaman üzerindeki değişimlerin reboksetin ve sertralin grupları arasında karşılaştırması, diğer vizitlerde gözlenen azalmaların tarama vizitine göre yüzdeleri alınarak yapılmıştır. HAM-D değerlerinde vizit 2, vizit 3 ve vizit 4’te tarama vizitine göre yüzde düşüşler reboksetin grubunda (sırasıyla ortanca değerler 26,2; -49; -63,98) sertralin grubuna göre (sırasıyla ortanca değerler -15,38; -31,57; -47,36) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p \leq 0.001$) (Şekil 1). CGI-SI puanlarında, vizit 2 ve vizit 3’te tarama vizitine göre yüzde düşüşler reboksetin grubunda (sırasıyla ortanca değerler -18,33; -22,5) sertralin grubuna göre (sırasıyla ortanca değerler 0; -20) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). CGI-GI ölçeğinde ise, zaman üzerindeki değişimlerin reboksetin ve sertralin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği saptanmıştır.

HAM-D anksiyete-somatizasyon ve uyku madde kümeleri değerleri ile her bir grubun kendi içerisinde tarama vizitine göre diğer vizitlerde meydana gelen değişikliklerin istatistiksel anlamlılık düzeyleri Tablo 4’te gösterilmiştir. Anksiyete-somatizasyon madde kümesi değerleri, reboksetin grubunda tarama vizitine göre vizit 2, vizit 3, vizit 4 ve vizit 5’te istatistiksel olarak anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) göstermesine karşın, sertralin grubunda yalnızca vizit 4 ve vizit 5’te anlamlı bir azalma ($p < 0.001$) göstermiştir. Uyku madde kümesi değerlerinde her iki ilaç grubunda tarama vizitine göre vizit 3, vizit 4, vizit 5’te istatistiksel olarak anlamlı azalmalar saptanmıştır ($p \leq 0.01$).

Anksiyete-somatizasyon madde kümesi değerleri reboksetin ilaç grubunda tarama ve vizit 1’de sertralin ilaç grubuna göre anlamlı olarak yüksekti

TABLO 5. Reboksetin ve Sertralin Gruplarında %10'dan Fazla Görülen Yan Etkilerin Dağılımı.

Yan Etki	Reboksetin	Sertralin	p değeri
Ağız kuruluğu	13 (%65)	1 (%4,8)	$p<0.001$
Terleme	7 (%35)	- (%0)	$p=0.003$
Çarpıntı	6 (%30)	- (%0)	$p=0.009$
Baş ağrısı	6 (%30)	1 (%4,8)	$p=0.045$
Ateş basması	4 (%20)	- (%0)	$p=0.048$
Uykusuzluk	4 (%20)	1 (%4,8)	$p>0.05$
Kabızlık	3 (%15)	- (%0)	$p>0.05$
Mide bulantısı	1 (%5)	5 (%23,8)	$p>0.05$
Sıkıntı artışı	5 (%25)	5 (%23,8)	$p>0.05$
Sedasyon	4 (%19)	- (%0)	$p=0.048$

($p<0.05$). Vizit 2'de ise anksiyete-somatizasyon madde kümesi değerleri reboksetin grubunda, sertralin grubuna göre daha küçük bir değere ulaşmış ancak iki ilaç grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Vizit 3, vizit 4 ve vizit 5'te anksiyete-somatizasyon madde kümesi değerleri için reboksetin grubundaki azalmanın,

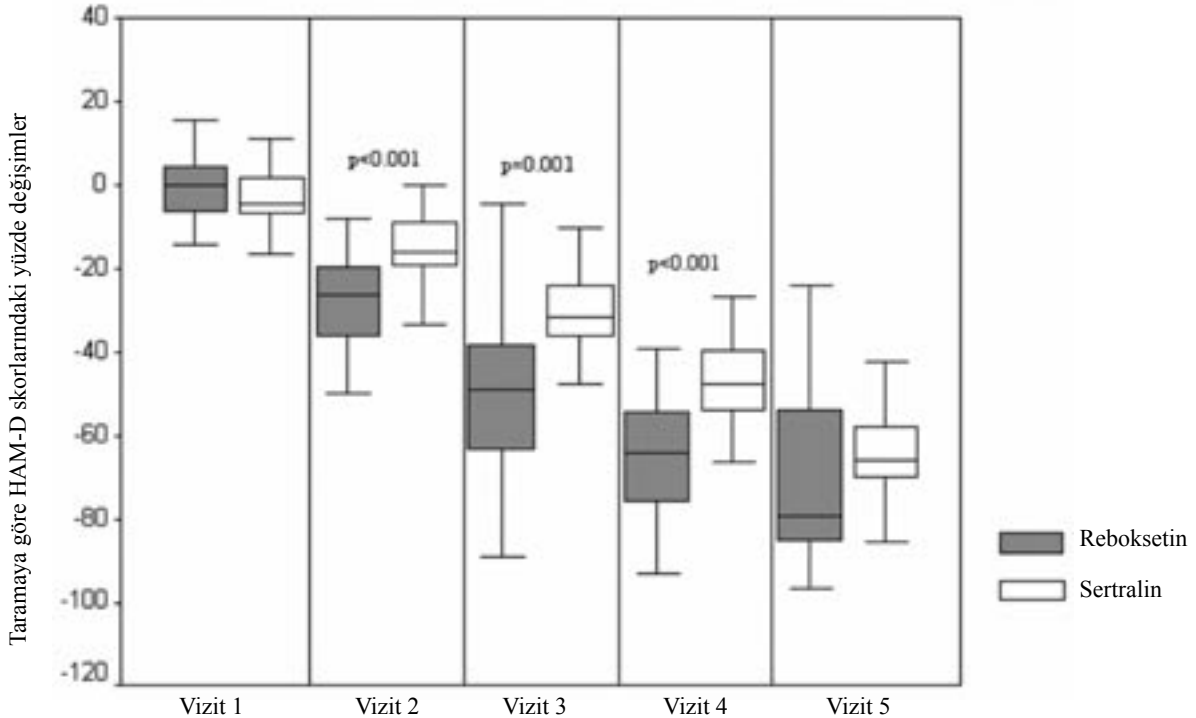
sertralin grubundaki azalmaya göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0.001$) (Şekil 2).

İki ilaç grubunun, anksiyete-somatizasyon madde kümesini oluşturan maddelerinin tek tek karşılaştırılması; tarama vizitinde madde 10; vizit 1'de madde 10 ve 13'ün değerleri reboksetin grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p<0.05$), vizit 2'de madde 12; vizit 3 ve vizit 4'de madde 10, 11, 12 ve 13 ve vizit 5'de madde 10 ve 13'ün değerleri reboksetin grubunda sertralin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ($p<0.05$) bulundu.

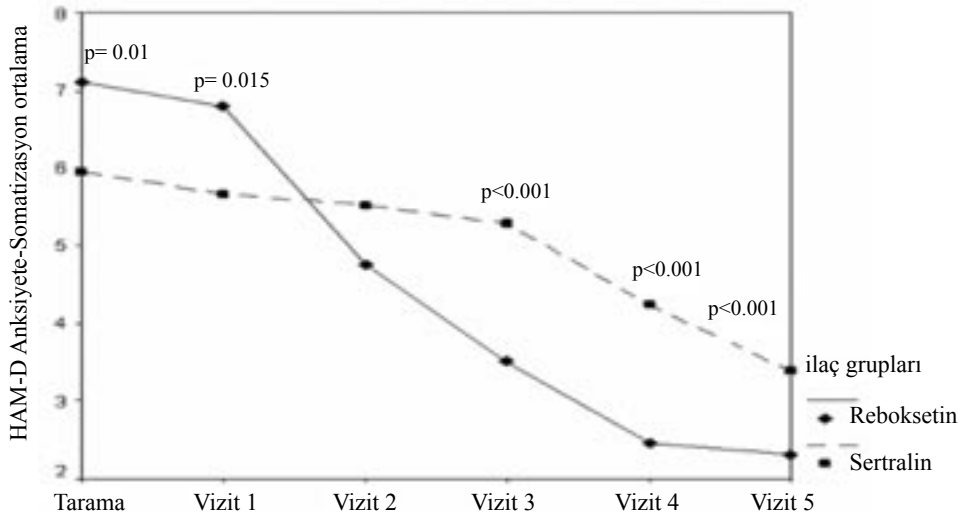
Uyku madde kümesi değerlerinin tarama viziti-ne göre zaman üzerindeki değişimlerinde reboksetin ve sertralin grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

İlaç gruplarında düzelme oranları değerlendirildiğinde; düzelme HAM-D ≤ 10 alındığında, reboksetin grubunun sertralin grubuna göre vizit 3'te (sırasıyla %45 ve %0) ve vizit 4'te (sırasıyla %80 ve %28,6) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla düzelme gösterdiği gözlenmiştir ($p\leq 0.001$). Vizit 5'te ise, bu anlamlılığın kaybolduğu ve her iki grubun benzer düzelme oranlarına

ŞEKİL 1. Reboksetin ve Sertralin Gruplarında HAM-D Değerlerinin Taramaya Göre Yüzde Değişimlerinin Dağılımı.



ŞEKİL 2. Reboksetin ve Sertralin Gruplarının Vizitlere Göre HAM-D Anksiyete-Somatizasyon Madde Kümesi Ortalamaları.



(sırasıyla %75 ve %81) sahip olduğu görülmektedir. Düzeltme HAM-D $\leq$ 7 alındığında ise; vizit 3'te (sırasıyla %35 ve %0), vizit 4'te (sırasıyla %50 ve %4,8) ve vizit 5'de (sırasıyla %70 ve %38,1) reboksetin grubunun lehine istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ($p<0.05$) (Şekil 3).

Taramaya göre HAM-D değerlerinde $\geq$ %50'lik bir düşüş "yanıt var" olarak kabul edildiğinde; reboksetin grubunun sertralin grubuna göre vizit 3'te (sırasıyla %50 ve %0) ve vizit 4'te (sırasıyla %90 ve %42,9) anlamlı olarak daha fazla yanıt oranlarına sahip olduğu bulunmuştur ($p\leq 0.001$). Vizit 5'te ise her iki grup eşit yanıt oranları (sırasıyla %80 ve %81) göstermiştir.

Çalışma süresince hastalarda ortaya çıkan yan etkiler sıklıkları açısından karşılaştırıldığında; reboksetin grubunda ağız kuruluğu, terleme, çarpıntı, baş ağrısı, ateş basması ve sedasyonun sertralin grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$) (Tablo 5). Yan etkiye bağlı olarak reboksetin grubundan bir hasta kabızlık nedeni ile vizit 3'te çalışmadan ayrılmıştır.

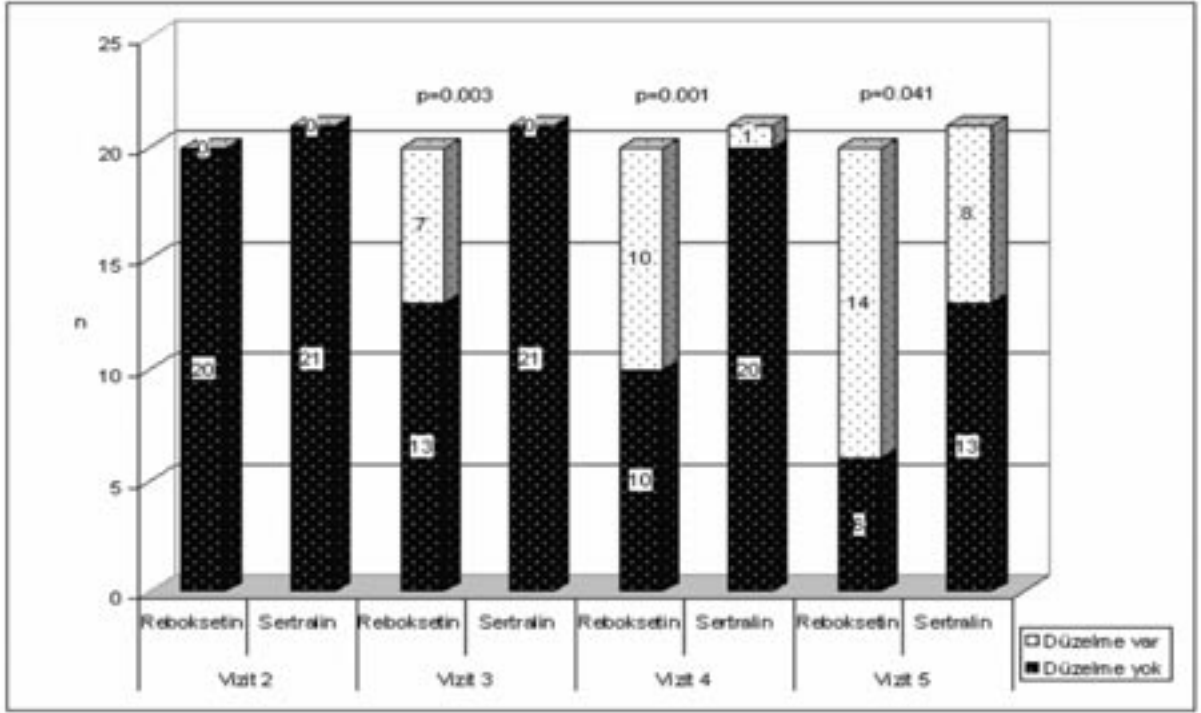
TARTIŞMA

Serotonin ve noradrenalin üzerinden seçici etki eden iki antidepresanın karşılaştırıldığı bu çalışmada reboksetin ile klinik olarak yanıt ve düzeltmeye daha erken ulaşıldığı, düzeltme ölçütü olarak HAM-D $\leq$ 7 alındığında ise bu durumun yine reboksetin lehine istatistiksel olarak anlamlı yükseklik gösterdiği bulunmuştur.

Yapılan araştırma taramasında reboksetin ile sertralinin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlamadık. Başka bir SSGİ olan fluoksetin ile yapılan karşılaştırmalı iki ayrı çalışmada etkinliklerin birbirine yakın olduğu saptanmakla birlikte, Massana (1998)'nin çalışmasında reboksetin'in şiddetli depresyon alt grubunda daha etkin olduğu bildirilmiştir. Reboksetin (%80) ve sertralin (%81) için elde edilen yanıt oranları Massana (1998)'nin çalışması ile uyumlu iken (reboksetin için %78, fluoksetin için %74), Andreoli ve arkadaşlarının (2002) sonuçları ile uyum göstermemektedir (reboksetin için %55.6, fluoksetin için %56.3). Her iki çalışmada da hasta sayısının bu çalışmaya alınan hasta sayısından anlamlı olarak yüksek olması karşılaştırmada göz önünde bulundurulması gereken bir etmendir. Bununla birlikte Versiani ve arkadaşlarının (1999 ve 2000) plasebo kontrolü iki ayrı çalışmasında reboksetin için bildirilen yanıt oranları (sırasıyla %76 ve %74) ve sertralin için Sechter ve arkadaşlarının (1999) bildirdiği %74'lük yanıt oranları verilerimiz ile uyumludur.

Vizit 3'te düzeltme HAM-D $\leq$ 10, düzeltme HAM-D $\leq$ 7 ve yanıt oranları sertralin grubu için %0 olarak bulunurken reboksetin grubu için sırasıyla %45, %35 ve %50 olarak bulunması dikkat çekici olarak değerlendirilmiştir. Bu veri, SSGİ'lerin etkinliklerinin 3-8 haftada başladığı ile ilgili genel bilgi (Kırlı 2000b) ve Suri ve arkadaşlarının (2000) sertralin için yanıt ve düzeltmeyi (düzeltme HAM-D $\leq$ 7) 4. haftada %0 olarak bulduğu çalışma ile uyumludur. Çalışma sonunda sertralin

ŞEKİL 3. Reboksetin ve Sertralin Gruplarında Vizitlere Göre Düzelme (Düzelme Var: HAM-D ≤ 7) Gösteren Hasta Sayılarının Dağılımı.



grubunun gösterdiği düzelme oranının, Stahl'ın (2000) 12 haftalık çalışması sonucunda elde ettiği %37'lik (düzelme HAM-D ≤ 8) ve Schweizer ve arkadaşlarının (2001) 11 haftalık çalışması sonucunda elde ettiği %32'lik (düzelme HAM-D ≤ 8) düzelme oranlarına benzer olduğu görülmüştür.

MDB sağaltımında son yıllarda yanıtın yeterli olmadığı ve kalıntı belirtilerinin kalabildiği üzerinde durulmaktadır. Kısmi düzelmenin yüksek depresme oranı, ciddi işlev kaybı ve özkıyım riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Bakish 2001). Düzelme ise kalıntı belirtilerinin olmadığını gösteren, etkinliğin karşılaştırıldığı çalışmalarda da ön plana çıkan bir kavramdır (Ferrier 2001). Bu çalışmada, düzelme HAM-D ≤ 10 alındığında her iki ilaç grubu arasında düzelme oranları açısından anlamlı farklılık saptanmazken, araştırmalarda düzelme ölçütü olarak daha çok kabul edilen HAM-D ≤ 7 alındığında ise reboksetin lehine (%70 ve %38.1) bu durumun anlamlı olarak yüksek olduğu dikkati çekmiştir. Benzer şekilde noradrenerjik ve serotonerjik sistemleri karşılaştıran, bu iki sisteme seçici etki eden maprotilin ve klomipramin'in kullanıldığı Yazıcı ve arkadaşlarının (1993) yaptığı çalışmada ise bu çalışmadan farklı olarak iki ilaç grubunda etkinlik açısından herhangi bir fark saptanmamıştır.

Reboksetin lehine olan bu üstünlüğün HAM-D ölçeğinin hangi madde ve madde kümelerinden kaynaklandığını araştırmak üzere yapılan analizlerde reboksetinin anksiyete-somatizasyon madde kümesine etkisinin sertralin'e göre anlamlı üstünlük gösterdiği bulunmuştur. Araştırmalarda MDB'nin şiddetini belirlemede anksiyete üzerinde durulmakta, HAM-D madde analizlerinde anksiyete madde kümelerinin depresyonun şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (Gibbons ve ark. 1993). Sağaltımda da düzelmeye ulaşmak için anksiyete belirtilerinin giderilmesi ve ölçümü büyük önem taşımaktadır (Fawcett 1997). MDB'de anksiyetenin klinik tabloya eşlik etmesinin duygudurumda hızlı değişimlere, özkıyım ve depresme oranlarında artışa ve sağaltımda kötü sonuçlara neden olduğu vurgulanmıştır (Roy-Byrne 1996). Reboksetin'in anksiyete-somatizasyon madde kümesi üzerinde gösterdiği bu olumlu farklılık noradrenalin taşınmasında değişiklik yapan ilaçların anksiyete sağaltımında en az serotonin taşınmasında değişiklik yapan ilaçlar kadar etkili olduğunu gösteren verileri de doğrulamaktadır (Silverstone 2004, Akkaya ve ark. 2004a ve 2004b, Dunner ve ark. 2003).

Yan etkilerin karşılaştırılmasında reboksetin grubunda ağız kuruluğu, terleme, çarpıntı, baş ağ-

rısı, ateş basması ve sedasyon sertralin grubuna göre fazla iken, çalışmalarda bildirilen (Kasper ve Wolf 2002, Demyttenaere ve ark. 2001, Szabadi 1998) idrar güçlüğünün reboksetin grubunda gözlenmemiş olması dikkat çekicidir. Reboksetin ile yan etkinin daha fazla görülmesi noradrenerjik etkinliğine bağlı olabilir. Bu yan etkiler reboksetin'e uyumun sertralin'e göre daha güç olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma açık etiketli olması nedeniyle bazı kısıtlılıkları da beraberinde getirmektedir. Çift kör yapılmamış olması araştırmacı yanlığı payını artıran bir etmen olabilir. Hasta sayısının artırılarak istatistiksel anlamlılık vermeyen ancak anlamlılık eğilimi gösteren karşılaştırmaların daha tutarlı olması ve verilerin farklı istatistiksel yöntemlerle değerlendirilmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- Akdemir A, Örsel S, Dağ İ ve ark. (1996) Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği, güvenilirliği ve klinikte kullanımı. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi*, 4: 251-59.
- Akkaya C, Eker S, Yazıcıoğlu B ve ark. (2004a) Majör depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerinin venlafaksin XR'in tedavi sonuçlarına etkisi. *Yeni Symposium*, 42: 189-96.
- Akkaya C, Eker S, Yazıcıoğlu B ve ark. (2004b) Reboksetinin majör depresyon ve eşlik eden anksiyete belirtilerine etkisi. 40. Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, s. 296-298.
- Amerikan Psikiyatri Birliği (1994) *Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı*, dördüncü baskı (DSM-IV) (Çev. ed.: E Köroğlu). Hekimler Yayın Birliği, Ankara, 1995.
- Anand A, Charney DS (2000) Norepinephrine dysfunction in depression. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 10): 16-24.
- Anderson IM (2000) Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord*, 58:19-36.
- Anderson IM (2001) Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull*, 57:161-78.
- Andreoli V, Caillard V, Deo RS ve ark. (2002) Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychopharmacol*, 22:393-9.
- Arık AC, Şahin AR, Özdemir G ve ark. (1996) Majör depresif bozukluk tedavisinde sertralin ve paroksetin. *Düşünen Adam Dergisi*, 9:10-12.
- Bakish D (2001) New standart of depression treatment: remission and full recovery. *J Clin Psychiatry*, 62 (suppl 26): 5-9.
- Baldwin DS, Buis C, Carabal E (2000) Tolerability and safety of reboxetine. *Rev Contemp Pharmacother*, 11:321-30.
- Baldwin DS, Carabal E (1999) Reboxetine, a selective noradrenaline reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Drugs Today (Barc)*, 35(9): 719-24.
- Ban TA, Gazner P, Aguglia E ve ark. (1998) Clinical efficacy of reboxetine: a comparative study with desipramine, with methodological considerations. *Hum Psychopharmacol*, 13 (suppl 1):29-39.
- Berzowski H, Van Moffaert M, Gagliano CA (1997) Efficacy and tolerability of reboxetine compared with imipramine in a double-

Sonuç olarak depresyon sağaltımında önde gelen hedef tam işlevselliğe ulaşmaktır. Bu hedefe ne kadar yaklaşılsa yineleme oranları düşer. Bu çalışmada reboksetin ile düzelme oranının sertralin'e göre yüksek olması bir üstünlüktür. Özellikle HAM-D anksiyete-somatizasyon madde kümesindeki olumlu değişimlerle bu üstünlüğü oluşturmaması, noradrenalin kimyasal taşıyıcı sisteminin anksiyete giderici etkisini açığa çıkartmakta ve MDB için reboksetin'in iyi bir sağaltım seçeneği olabileceğini akla getirmektedir. MDB'de sağaltımda öncelikle tercih edilen serotonin sistemi üzerinden etkili antidepresanlarla, noradrenerjik sistem üzerinden etkili antidepresanların daha fazla sayıda hastanın katılımının olduğu kontrollü çalışmalarla karşılaştırılması MDB sağaltım akış şemasında noradrenerjik antidepresanların yerinin belirlenmesi açısından önem taşıyabilir.

blind study in patients suffering from major depressive episodes. *Eur Neuropsychopharmacol*, 7 (suppl 1):37-47.

Danish University Antidepressant Group (1986) Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study. *Psychopharmacology (Berl)*, 90(1):131-8.

Danish University Antidepressant Group (1990) Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J Affect Disord*, 18:289-99.

Delgado PL, Moreno FA (2000) Role of norepinephrine in depression. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 1): 5-12.

Demyttenaere K, Huygens R, Van Buggenhout R (2001) Tamsulosin as an effective treatment for reboxetine-associated urinary hesitancy. *Int Clin Psychopharmacol*, 16:353-5.

Dubini A, Bosc M, Polin V (1997) Noradrenaline-selective versus serotonin-selective antidepressant therapy: differential effects on social functioning. *J Psychopharmacol*, 11 (4 suppl):17-23.

Dunner DL, Goldstein DJ, Mallinckrodt C ve ark. (2003) Duloxetine in treatment of anxiety symptoms associated with depression. *Depress Anxiety*, 18: 53-61.

Ekselius L, von Knorring L, Eberhard G (1997) A double-blind multicenter trial comparing sertraline and citalopram in patients with major depression treated in general practice. *Int Clin Psychopharmacol*, 12: 323-31.

Fabre LF, Abuzzahab FS, Amin M ve ark. (1995) Sertraline safety and efficacy in major depression: a double-blind fixed-dose comparison with placebo. *Biol Psychiatry*, 38: 592-602.

Faravelli C, Cosci F, Ciampelli M ve ark. (2003) A self-controlled, naturalistic study of selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants. *Psychother Psychosom*, 72:95-101.

Fawcett J (1997) The detection and consequences of anxiety in clinical depression. *J Clin Psychiatry*, 58(suppl 8): 35-40.

Feiger A, Kiev A, Shrivastava RK ve ark. (1996) Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *J Clin Psychiatry*, 57 (Suppl 2): 53-62.

Ferguson JM, Wesnes KA, Schwartz GE (2003) Reboxetine versus paroxetine versus placebo: effects on cognitive functioning in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 18: 9-14.

- Ferrier IN (2001) Characterizing the ideal antidepressant therapy to achieve remission. *J Clin Psychiatry*, 62 (suppl 26): 10-5.
- Gibbons RD, Clark DC, Kupfer DJ (1993) Exactly what does the Hamilton Depression Rating Scale measure? *J Psychiat Res*, 27:259-73.
- Gourion D, Perrin E, Quintin P (2004) Fluoxetine: an update of its use in major depressive disorder in adults. *Encephale*, 30:392-9.
- Guy W (1976) ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, Md; National Institute of Mental Health, 76-338.
- Hamilton M (1960) A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 23:56-62.
- Kasper S, Wolf R (2002) Successful treatment of reboxetine-induced urinary hesitancy with tamsulosin. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12:119-22.
- Katona C, Bercoff E, Chiu E ve ark. (1999) Reboxetine versus imipramine in the treatment of elderly patients with depressive disorders: a double-blind randomised trial. *J Affective Disord*, 55:203-13.
- Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S ve ark. (1994) Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 51:8-19.
- Kırlı S (2000a) Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi, Bursa, F. Özsan Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 63-98.
- Kırlı S (2000b) Depresyonun biyolojik oluşumu ve farmakolojik tedavisi, Bursa, F. Özsan Matbaacılık San. ve Tic. Ltd. Şti., 227.
- Leonard BE (2000) Noradrenaline and depression. *Rev Contemp Pharmacotherapy*, 11: 257-66.
- Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M ve ark. (1997) A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*, 58:484-91.
- Maio DD, Johnson FN (2000) The clinical efficacy of reboxetine in the treatment of depression. *Rev Contemp Pharmacother*, 11: 303-20.
- Massana J (1998) Reboxetine versus fluoxetine: an overview of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 14):8-10.
- Montgomery SA (1995) Serotonin, sertraline and depression. *J Psychopharmacol*, 9 (suppl):179-84.
- Montgomery SA (1997a) Is there a role for a pure noradrenergic drug in the treatment of depression? *Eur Neuropsychopharmacol*, 7(Suppl 1):3-9.
- Montgomery S, Ferguson JM, Schwartz GE (2003) The antidepressant efficacy of reboxetine in patients with severe depression. *J Clin Psychopharmacol*, 23:45-50.
- Roose SP, Glassman AH, Attia E ve ark. (1994) Comparative efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclics in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry*, 151: 1735-9.
- Roy-Byrne PP (1996) Generalized anxiety and mixed anxiety-depression: association with disability and health care utilization. *J Clin Psychiatry*, 57(Suppl 7): 86-91.
- Scates AC, Doraiswamy PM (2000) Reboxetine: a selective norepinephrine reuptake inhibitor for the treatment of depression. *Ann Pharmacother*, 34:1302-12.
- Schatzberg AF (2000) Clinical efficacy of reboxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*, 61(suppl 10):31-8.
- Schweizer E, Rynn M, Mandos LA ve ark. (2001) The antidepressant effect of sertraline is not enhanced by dose titration: results from an outpatient clinical trial. *Int Clin Psychopharmacol*, 16:137-43.
- Sechter D, Troy S, Patenetti S ve ark. (1999) A double-blind comparison of sertraline and fluoxetine in the treatment of major depressive episode in outpatients. *Eur Psychiatry*, 14:41-8.
- Shelton RC (1994) The role of sertraline in the management of depression. *Clin Ther*, 16: 768-82.
- Silverstone PH (2004) Qualitative Review of SNRIs in Anxiety. *J Clin Psychiatry*, 65(suppl 17):19-28.
- Stahl SM (2000) Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. *Biol Psychiatry*, 48:894-901.
- Suri RA, Altshuler LL, Rasgon NL ve ark. (2000) Efficacy and response time to sertraline versus fluoxetine in the treatment of unipolar major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 61:942-6.
- Szabadi E (1998) Doxazosin for reboxetine-induced urinary hesitancy. *Br J Psychiatry*, 173:441-2.
- Tamam L, Zeren T (2002) Depresyonda serotonerjik düzenekler. *Klinik Psikiyatri Dergisi*, 5(ek 4):11-8.
- Versiani M, Mehilane L, Gaszner P ve ark. (1999) Reboxetine, a unique selective NRI, prevents relapse and recurrence in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*, 60:400-6.
- Versiani M, Amin M, Chouinard G (2000) Double-blind, placebo-controlled study with reboxetine in inpatients with severe major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 20:28-34.
- Yazici O, Aricioglu F, Gurvit G ve ark. (1993) Noradrenergic and serotonergic depression? *J Affect Disord*, 27:123-9.