

# Mirtazapin İlişkili Manik / Hipomanik Kayma: Mini Derleme ve Olgu sunumu

Mustafa Dinçer<sup>1</sup>, Ahmet Gül<sup>2</sup>,  
Hesna Gül<sup>1</sup>, Mehmet Sinan Aydın<sup>3</sup>,  
Şahin Bodur<sup>1</sup>, Yasemin Taş Torun<sup>1</sup>,  
Mehmet Ayhan Cöngöloğlu<sup>1</sup>,  
Kamil Nahit Özmenler<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye  
<sup>2</sup>Ufuk Üniversitesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye  
<sup>3</sup>Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara - Türkiye

## ÖZ

Mirtazapin ilişkili manik / hipomanik kayma: Mini derleme ve olgu sunumu

Mirtazapin hem antidepresan olarak hem de hipnotik sedatif etkisi nedeni ile sıkça kullanılan bir farmakolojik ajandır. Ancak diğer antidepresanlarda önemli bir yan etki olan manik kayma, mirtazapin tedavisinde yeterince ele alınmamış, kanıtlar genellikle olgu sunumu aşamasında kalmıştır. Bu mini-derleme ve olgu sunumunda mirtazapinle ilişkili manik kayma ile ilgili olgu sunumlarını derleyerek, bu olgulara göre çok daha kısa sürede manik kaymanın izlendiği bir vakanın sunulması planlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Doz, manik kayma, mirtazapin

## ABSTRACT

Mirtazapine-related manic / hypomanic shift: mini review and case report

Mirtazapine is a pharmacological agent frequently used both as an antidepressant and as a hypnotic sedative agent. However, manic shift, an important side effect of other antidepressants, has not been adequately addressed in the treatment of mirtazapine, and the evidence has been only available from case reports. This mini-review and case report aimed to compile case reports on mirtazapine related manic shifts and to report a case where a manic shift was determined relatively early compared to that in these cases.

**Keywords:** Dose, manic shift, mirtazapine



**Bu makaleye atf yapmak için:** Dincer M, Gul A, Gul H, Aydın MS, Bodur S, Taş-Torun Y, Congologlu MA, Ozmenler KN. Mirtazapine-related manic / hypomanic shift: mini review and case report. Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences 2018;31:209-214. <https://doi.org/10.5350/DAJPN2018310210>

Yazışma adresi / Address reprint requests to:  
Hesna Gül,  
Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-304-2000

Elektronik posta adresi / E-mail address:  
drhesnagul@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
19 Eylül 2017 / September 19, 2017

İlk düzeltme öneri tarihi /  
Date of the first revision letter:  
2 Ekim 2017 / October 2, 2017

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
17 Ekim 2017 / October 17, 2017

## GİRİŞ

Mirtazapin, hem Noradrenalin (NA) hem de serotonin salınımını arttıran antidepresanlardan biridir. Bunu noradrenerjik alfa 2 reseptörlerinin oto ve hetero reseptör blokajı ile serotonerjik reseptörlerden 5-HT<sub>2</sub> ve 5-HT<sub>3</sub>, histaminerjik reseptörlerden ise H<sub>1</sub> reseptör blokajı yaparak sağlamaktadır (1). Mirtazapinin depresyon tedavisi için önerilen dozu

30-45mg/gün'dür. Bu doz aralığında alfa-2 antagonist ve serotonin NA disinhibitorü olarak görev yapmaktadır. Ancak insomnia için yalnızca histaminerjik H<sub>1</sub> blokajı gerektiğinden, 3.75-15mg/gün dozu genellikle yeterli olmaktadır (2).

Alta yatan mekanizma henüz aydınlatılmamış olsa da tüm antidepresanların manik epizod geliştirmeye neden olabileceği bilinmektedir (3).

Yapılmış çalışmalar ve olgu sunumları manik

epizod geliştirme açısından en riskli antidepresan grupları arasında trisiklik antidepresanlar, monoaminoksidad inhibitörleri ve selektif serotonin geri alım inhibitörleri olduğunu vurgulamaktadır (4-6). Ancak kombinasyon tedavisi olarak veya uyku sorunları için özellikle karma depresif bozukluklarda eklenen mirtazapin sonrasında, veya mirtazapin kesildikten sonra ortaya çıkan manik epizod ile ilgili pek çok vaka bildirimini, bu alandaki önemli antidepresanlardan birinin de mirtazapin olduğuna dikkat çekmektedir (7-10).

Bu mini-derlemede PubMed, Google Akademik, PsychINFO ve Cochrane arama motorlarında "mirtazapine", "manic shift", "mania" ve "hypomania" anahtar kelimeleri kullanılarak tarama yapıldığında ulaşılabilen vaka raporlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ağustos 2017 tarihine kadar olan olgu bildirimlerinden İngilizce olarak yazılmış veya tam metnine ulaşılabilenler değerlendirmeye alınmıştır. Bu değerlendirmenin ardından Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümünde yatışı yapılan bir vakada iki günlük mirtazapin tedavisi sonrasında ortaya çıkan manik kayma olgusunun sunulması ve olası risk faktörlerine dikkat çekilmesi planlanmıştır.

### **Mirtazapin Kullanımı ve Kesilmesi ile İlişkili Olgu Sunumları**

Alanyazın incelendiğinde mirtazapin tedavisi ile manik veya hipomanik epizodun tanımlandığı dokuz, mirtazapin tedavisinin kesilmesi sonrasında manik epizodun tanımlandığı ise iki vaka sunumuna ulaşılmıştır. Farmakolojik farklılık ve manik epizod geliştirme açısından bu hastalar 4 gruba ayrılmıştır;

1) Mirtazapin monoterapisi sonrasında manik epizod geliştirenler (4 hasta), 2) SSRI tedavisine kombine 30mg/gün veya üzerindeki mirtazapin dozlarında manik epizod geliştirenler (2 hasta), 3) <30mg/gün mirtazapin tedavisi ile manik/hipomanik epizod geliştirenler (3 hasta), 4) Mirtazapin kesilmesi sonrasında ortaya çıkan manik epizod geliştirenler (2 hasta).

### **1. Mirtazapin Monoterapisi Sonrasında Manik Kayma**

Birinci grup vakalardan dördü depresyon için mirtazapin monoterapisinin kullanıldığı dönemde (>30mg/gün) gözlenen manik belirtilerle karakterizedir. Kırk iki ve 66 yaşındaki iki vakada mirtazapin öncesinde fluoksetin ve essitalopram tedavisi denenmiş, essitalopram aşamalı olarak kesildikten sonra, fluoksetin ise doğrudan kesilerek mirtazapin monoterapisinin başlandığı belirtilmiştir (11,12). Mirtazapin monoterapisi ile manik epizod gelişen diğer vakada ise daha önce bir antidepresan tedavi kullanılmamış, ancak diğer iki vakadan daha yüksek doza çıkılmış (45mg/gün) olduğu belirlenmiştir (13). Bu üç vakadaki en önemli farklılık manik epizoda kadar geçen süredir. Fluoksetin kesilmeden ve gerekli süre beklenmeden başlanan yüksek doz mirtazapin monoterapisinde manik epizod gelişiminin çok hızlı gerçekleştiği görülmektedir. Antidepresan monoterapisi açısından bu grupta ele alınması gereken diğer bir vakada ise 43 yaşındaki major depresyon tanılı kadın hastadır. Bu vakada önce venlafaksin tedavisi denenmiş, cevap alınamayınca kesilerek bir süre beklendikten sonra yapılarak mirtazapin tedavisine geçilmiş, ilk 4 haftada 45mg/güne titre edilmesine rağmen etkinlik sağlanamadığından topiramet 400mg/gün eklenmiş ve son olarak 60mg/gün mirtazapin dozuna çıkıldığında mani belirtileri gözlenmiştir (14).

### **2. SSRI Tedavisine Kombine 30mg/gün veya Üzerindeki Mirtazapin Dozlarında Manik Epizod Geliştirenler**

İkinci grup olgu sunumları, SSRI tedavisine kombine başlanan depresyon dozundaki mirtazapin vakalarıdır. Bu vakalarda mirtazapinin fluoksetin ve paroksetinle kombine edildiği, ortalama 45 gün içinde manik/hipomanik belirtilerin gözleendiği, hipomanik belirtilerin mirtazapin kesildikten sonra spontan olarak, mani belirtilerinin ise valproat ve klonazepam tedavisi ile yatıştığı belirlenmiştir (15,16).

### 3. *Mirtazapin Tedavisinin 30mg/gün Düzeyinin Altında Olduğu Hastalarda Manik/Hipomanik Kayma*

Üçüncü grup, mirtazapin dozlarının depresyon tedavi dozunun altında olduğu durumdaki (<30mg/gün) manik/hipomanik epizodu tariflemektedir. Bu vakalardan ilkinde, 15mg/gün mirtazapin yüksek doz sertralin tedavisine (250mg/gün) ek olarak başlanmıştır (17). Diğer hasta, 68 yaşında, inme sonrası depresyonla izlenen bir erkek vakadır (9). On gün paroksetin kesilmesi sonrasındaki mirtazapin tedavisi ile tetiklenmiş hipomani belirtileri bu vakada karbamezapin ve haloperidolle yatıştırılabilmektedir. Ve son vaka, 15 yaşındaki ergen hastadır (18); 22.5mg/gün mirtazapin tedavisi ile tetiklenen manideki en ilginç özellik başka bir tedavi kullanılmamış olmasıdır. Bu ergendeki maniyi yatıştırmak için ek müdahale gerekmiş, mirtazapin kesilerek lityum ve haloperidol tedavisi başlanmıştır.

### 4. *Mirtazapin Kesilmesi Sonrasında Ortaya Çıkan Manik Kayma*

Son grup ise mirtazapin kesilmesi sonrasındaki manik epizod grubudur. Bu grupta iki vaka bildirimi olduğu saptanmıştır. İlk vaka major depresyon tanısı ile izlenen ve 35 gün mirtazapin alan 65 yaşındaki kadın hastadır. Hastada mirtazapin kesilmesinden 2 gün sonra hipomanik epizod gelişmiştir (19). İkinci vaka ise 20 yıldır bipolar duygudurum bozukluğu tanısı ile takip edilmekte olan ve son 6 aydır 800mg/gün lityum ve 15mg/gün mirtazapin tedavisi alan erkek hastadır. Bu hastada da mirtazapin kesilmesinden 7 gün sonra mani bulguları saptanmış ve lityuma ek olarak olanzapin 10mg/gün tedavisi ile yatıştırılabilmektedir (20).

### **İki Gün Mirtazapin Kullanımı Sonrası Manik Kayma Gözlenen Olgu Sunumu**

Otuz bir yaşında erkek hasta, eşinin kendisini aldatması sonrasında başlayan mutsuzluk, zevk alamama, sürekli ağlama, uyuyamama yakınmaları ve kendine zarar verme düşünceleri sonrası Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi yataklı servisinde major

depresyon tanısı ile yatırılarak izlenmeye başlanmıştır. Hastanın yaklaşık 2 yıl önce obsesif kompulsif bozukluk tanısıyla 75mg/gün venlafaksin ve sonraki dönemde anksiyete bozukluğu tanısıyla sertralin 100mg/gün dozlarındaki tedavileri kullandığı, o dönemde tedavilerden fayda gördüğü ve sonrasında, kendi isteğiyle tedavileri sonlandırdığı öğrenilmiştir. Üç ay önce başlayan depresyon belirtileri için dış merkezde tekrar sertralin 100mg/gün tedavisi başlandığı, 12 haftalık sertralin tedavisine rağmen belirtilerde düzelme olmadığı için Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesine başvurduğu belirlenmiştir. Alınan öyküde hastanın özgeçmişinde bipolar bozukluk lehine herhangi bir bulgu olmadığı, hipomanik-manik belirtilerin gözlemlendiği bir dönem bulunmadığı saptanmıştır. Tarafımızca yapılan ilk ruhsal durum muayenesinde duygulanımı çökkündü, düşünce içeriğinde değersizlik, yetersizlik temaları hakimdi, ses tonu ağlamaklıydı, konuşma ve iştah azalmıştı, uykuya dalma ve sürdürmede güçlük tanımıyordu. Yatışı yapıldıktan sonra sertralin 100mg/gün tedavisine 15mg/gün mirtazapin eklendi. Hastada 2. günün sonunda konuşmada artma, duygulanımda yükselme, fikir uçuşmaları belirtileri gözlenerek ilaca bağlı manik kayma olduğu saptandı ve antidepresan tedavisi kesildi. Tedavi valproik asit 1000mg/gün ve ketiyapin 300mg/gün şeklinde düzenlendi. Üçüncü haftanın sonunda mani belirtilerinin tamamen ortadan kalktığı gözlenerek, mevcut tedavi ile hastanın taburculuğu yapıldı.

### **TARTIŞMA**

Derlemede sunulan vakalar ve olgumuz, mirtazapin tedavisi ile ilişkili manik/hipomanik belirtileri ortaya koymaktadır. Bu olgularda gözlemlenen ortak noktalardan biri, depresyon tedavisi için antidepresan doz ya da kombinasyon amacıyla kullanımlarda tanınının major depresyon olduğu, tedavilerde duygudurum dengeleyicilerin kullanılmadığıdır. Ayrıca bazı ek risk faktörleri de bulunmaktadır. Bu faktörler arasında yüksek doz antidepresan kullanımı, depresif semptomların organik nedeni (inme sonrası depresyon, ileri yaş veya ergenlik dönemi atipik depresyonları gibi) (9,17,18) veya travma sonrası tetiklenmiş olması sayılabilir.

**Tablo 1: Mirtazapin ilişkili manik kayma olguları**

	Hastanın Özellikleri	Tanısı	Mirtazapin Dozu (mg/gün)	Eşlik Eden Tedavi	Manik kayma için geçen Süre (gün)	Aktif Semptomlar	Manik Kayma Sonrasındaki Müdahale/ Etkinliği
<b>Mirtazapin Monoterapisi Sonrasında Manik Kayma</b>							
• Liu ve ark. 2009 (12)	66 yaş/Kadın	Depresyon	30	Fluoksetin tedavisi (20mg/gün) sonrası çapraz-titrasyon yapılmadan geçiş	3	Mani	Mirtazapin kesilerek valproat ve risperidon tedavisine geçilmiş ve semptomlar yatışmış (2 hafta içinde).
• Basavraj ve ark. 2011 (11)	42 yaş/Kadın	Tekrarlayan Depresyon	30	Essitalopram (20mg/gün) aşamalı olarak kesildikten sonra geçiş yapılmış	14	Mani	Mirtazapin kesilerek lityum (900mg/gün) ve ketiyapin (100mg/gün) tedavisine geçilmiş ve semptomlar yatışmış (2 hafta içinde).
• Habermeyer ve ark. 2010 (13)	51 yaş/Erkek	Major Depresyon	45	yok	5	Karma Epizod	Mirtazapin kesilerek lityum ve olanzapin tedavisine geçilmiş ve semptomlar yatışmış (2 hafta içinde).
• Bhanji ve ark. 2002 (14)	43 yaş/Kadın	Major Depresyon	60	Venlafaksin (225mg/gün) kesilmesi ve gerekli süre beklenmesi sonrası başlanmış. 4. haftadan sonra topiramet (400mg/gün) (19) tedavisi ile kombine edilmiş.	7	Mani	Mirtazapin dozu 45mg/güne düşürülüp lityum tedavisi (600mg/gün) eklenmiş. Topiramet 400mg/gün tedavisi kesilmemiş.
<b>SSRI Tedavisine Kombine 30mg/gün veya Üzerindeki Mirtazapin Dozlarında Manikepizod geliştirenler</b>							
• Ng 2002 (16)	48 yaş/Kadın	Depresyon	30	Fluoksetin 40mg/gün+ alprozolam 1mg/gün	35	Mani	Fluoksetin ve mirtazapin kesilerek valproat ve klonazepam tedavisine geçilmiş. 3 hafta içinde manik belirtiler azalarak yok olmuş. Sonraki 6 ayda, manik kayma yaşanmadan sitalopram tedavisi ile izlenen depresyon öyküsü mevcut.
• Proost ve Abraham 2004 (15)	35 yaş/Kadın	Major Depresyon	45	Paroksetin 50mg/gün	56	Hipomani	Mirtazapin kesilmesi sonrasında spontan yatışma
<b>&lt;30mg/gün Mirtazapin Tedavisi ile Manik/Hipomanik kayma</b>							
• Soutullo ve ark. 1998 (17)	45 yaş/Kadın	Major Depresyon	15	Sertralin 250mg/gün	4	Hipomani	Mirtazapin kesilmesi sonrasında yatışma
• De Leon ve ark. 1999 (9)	68 yaş/Erkek	İnme sonrası Depresyon	15	Paroksetin 60mg/gün kesilmesi ve gerekli süre beklenmesi sonrası	3	Hipomani	Mirtazapin kesilerek karbamazepin ve haloperidol tedavisi başlanmış.
• Goyal ve Sinha 2008 (18)	15 yaş/Kadın	Depresyon epizodu	22.5	-	14	Mani	Mirtazapin tedavisi kesilerek lityum ve haloperidol başlanmış ve mani yatıştırılmış.
<b>Mirtazapin Kesilmesi Sonrasında Ortaya Çıkan Manik Kayma</b>							
• MacCall ve Callender 1999 (19)	65 yaş/Kadın	Major Depresyon	30	-	35 günlük mirtazapin tedavisi kesildikten 2 gün sonra	Hipomani	Belirtiler 6 hafta sonra remisyona girmiş.
• Verma ve Mohapatra 2014 (20)	54 yaş/Erkek	Bipolar Bozukluk Tip.1	15	Lityum 800mg/gün	6 aylık mirtazapin tedavisi kesildikten 7 gün sonra	Mani	Lityum 800mg/gün ve olanzapin 10mg/gün tedavisi ile remisyona girmiş.

Mirtazapin tedavisinin duygudurum dengeleyicileri ile kombine edilerek başlandığı durumlarda ise manik-hipomanik kayma ile ilgili herhangi bir risk faktörü ortaya konmamıştır. Yakın dönem bir çalışmada, antidepressan monoterapisi kullanan bipolar bozukluk hastaları ile duygudurum dengeleyicilerle kombine edilmiş şekilde antidepressan kullanan bipolar hastalar karşılaştırılmış ve duygudurum dengeleyici tedavilerin kısa ve uzun dönemdeki manik kaymaları önlemede etkili olduğu ortaya konmuştur (21). Bu durum özgeçmiş ve soy geçmişte bipolar bozukluğun sorgulanmasının önemine bir kez daha dikkat çekmektedir.

İkinci önemli nokta ise; düşük dozlarda, hipnotik-sedatif etkisi için kullanılan mirtazapin tedavisinde olgumuzda da olduğu gibi manik epizod gelişebilmektedir. Daha önce manik epizoda neden olma ihtimalinin %0.25 olarak tanımlanması (22) ve hızlı dönümlü bipolar bozuklukta diğer antidepressanların aksine manik kayma gözlenmemiş olmasına dair 2008 yılındaki bir çalışma (fluoksetin için %42.1, bupropion için %30.6, venlafaksin için %30.6, nefazadon için %18.8) (23) meselenin yeterince ele alınmadığını ortaya koymaktadır. Bu durumun, mirtazapinin hipnotik-sedatif etkisinin mani-hipomani belirtilerinin tanınmasını zorlaştırması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Olgu bildirimimizin alan yazına en önemli katkısı, düşük doz mirtazapin tedavisinde daha önceki olgulardan çok daha hızlı manik kaymanın olabileceğini ortaya koymuş olmasıdır. Daha önce bipolar bozukluk

lehine herhangi bir kanıt olmayan vakamızda belirtilerin duygudurum dengeleyiciler ile kısa sürede kontrol altına alınabilmesi de dikkat çekicidir.

Bu olgu bildirimini ve müdahalenin ilerleyen dönemde aynı klinik sorunla karşılaşan hekimlere yol gösterici olacağını ümit ediyoruz.

Katkı kategorileri		Yazarın adı
Kategori 1	Çalışma konsepti/Tasarımı	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
	Literatür araştırması	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
	Veri analizi/Yorumlama	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
	Olgunun takibi (mevcut ise)	M.D., M.S.A., K.N.Ö.
Kategori 2	Yazı taslağı	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
	İçeriğin eleştirel incelemesi	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
Kategori 3	Son onay ve sorumluluk	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
Diğerleri	Teknik veya malzeme desteği	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
	Süpervizyon	M.D., A.G., H.G., M.S.A., Ş.B., Y.T.T., M.A.C., K.N.Ö.
	Fon sağlama (mevcut ise)	Yok

**Bilgilendirilmiş Onam:** Hastalardan yazılı onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

- de Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10(Spull.4):19-23.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep and antidepressant treatment. *Curr Pharm Des* 2012; 18:5802-5817. [\[CrossRef\]](#)
- Allain N, Leven C, Falissard B, Allain JS, Batail JM, Polard E, Montastruc F, Drapier D, Naudet F. Manic switches induced by antidepressants: an umbrella review comparing randomized controlled trials and observational studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 135:106-116. [\[CrossRef\]](#)
- Koszevska I, Rybakowski JK. Antidepressant-induced mood conversions in bipolar disorder: a retrospective study of tricyclic versus non-tricyclic antidepressant drugs. *Neuropsychobiology* 2009; 59:12-16. [\[CrossRef\]](#)
- Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, Suppes T, McElroy S, Keck PE, Denicoff KD, Grunze H, Walden J, Kitchen CM, Mintz J. Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline. *Br J Psychiatry* 2006; 189:124-131. [\[CrossRef\]](#)

6. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, Nolen WA, Grunze H, Licht RW, Post RM, Berk M, Goodwin GM, Sachs GS, Tondo L, Findling RL, Youngstrom EA, Tohen M, Undurraga J, González-Pinto A, Goldberg JF, Yildiz A, Altshuler LL, Calabrese JR, Mitchell PB, Thase ME, Koukopoulos A, Colom F, Frye MA, Malhi GS, Fountoulakis KN, Vázquez G, Perlis RH, Ketter TA, Cassidy F, Akiskal H, Azorin JM, Valenti M, Mazzei DH, Lafer B, Kato T, Mazzarini L, Martínez-Aran A, Parker G, Souery D, Ozerdem A, McElroy SL, Girardi P, Bauer M, Yatham LN, Zarate CA, Nierenberg AA, Birmaher B, Kanba S, El-Mallakh RS, Serretti A, Rihmer Z, Young AH, Kotzalis GD, MacQueen GM, Bowden CL, Ghaemi SN, Lopez-Jaramillo C, Rybakowski J, Ha K, Perugi G, Kasper S, Amsterdam JD, Hirschfeld RM, Kapczinski F, Vieta E. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry* 2013; 170:1249-1262. **[CrossRef]**
7. Benazzi F. Antidepressant-associated hypomania in outpatient depression: a 203-case study in private practice. *J Affect Disord* 1997; 46:73-77. **[CrossRef]**
8. Boerlin HL, Gitlin MJ, Zoellner LA, Hammen CL. Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:374-379. **[CrossRef]**
9. De León OA, Fumaga KM, Kaltsounis J. Mirtazapine-induced mania in a case of poststroke depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:115-116. **[CrossRef]**
10. Wichniak A, Jarkiewicz M, Okruszek Ł, Wierzbicka A, Holka-Pokorska J, Rybakowski J. Low risk for switch to mania during treatment with sleep promoting antidepressants. *Pharmacopsychiatry* 2015; 48:83-88. **[CrossRef]**
11. Basavraj V, Nanjundappa GB, Chandra PS. Mirtazapine induced mania in a woman with major depression in the absence of features of bipolarity. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; 45:901-902. **[CrossRef]**
12. Liu CC, Liang KY, Liao S-C. Antidepressant-associated mania: soon after switch from fluoxetine to mirtazapine in an elderly woman with mixed depressive features. *J Psychopharmacol* 2009; 23:220-222. **[CrossRef]**
13. Habermeyer B, Bayer U, Müller-Spahn F. Mania associated with mirtazapine treatment and mixed depression. *Pharmacopsychiatry* 2010; 43:37-38. **[CrossRef]**
14. Bhanji NH, Margolese HC, Saint-Laurent M, Chouinard G. Dysphoric mania induced by high-dose mirtazapine: a case for 'norepinephrine syndrome'? *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:319-322. **[CrossRef]**
15. Prost E, Abraham G. Mirtazapine-induced shopping spree. *Can J Psychiatry* 2004; 49:495. **[CrossRef]**
16. Ng B. Mania associated with mirtazapine augmentation of fluoxetine. *Depress Anxiety* 2002; 15:46-47. **[CrossRef]**
17. Soutullo CA, McElroy SL, Keck PE Jr. Hypomania associated with mirtazapine augmentation of sertraline. *J Clin Psychiatry* 1998; 59:320. **[CrossRef]**
18. Goyal N, Sinha VK. Mirtazapine-induced manic switch in adolescent unipolar depression. *Aust N Z J Psychiatry* 2008; 42:1070-1071.
19. MacCall C, Callender J. Mirtazapine withdrawal causing hypomania. *Br J Psychiatry* 1999; 175:390. **[CrossRef]**
20. Verma JK, Mohapatra S. Mirtazapine withdrawal-induced mania. *J Pharmacol Pharmacother* 2015; 6:214-215. **[CrossRef]**
21. Viktorin A, Lichtenstein P, Thase ME, Larsson H, Lundholm C, Magnusson PKE, Landén M. The risk of switch to mania in patients with bipolar disorder during treatment with an antidepressant alone and in combination with a mood stabilizer. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2015; 13:68-74. **[CrossRef]**
22. Montgomery SA. SAT-7-5 Safety of mirtazapine: a review. *Eur Neuropsychopharmacol* 1995; 5:263-264. **[CrossRef]**
23. Gao K, Kemp DE, Ganocy SJ, Muzina DJ, Xia G, Findling RL, Calabrese JR. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant monotherapy in patients with rapid cycling bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10:907-915. **[CrossRef]**