

# Duloksetin: Farmakolojisi

Nevzat Yüksel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

## GİRİŞ

Antidepresan olarak ilk kullanılan ilaç grubu olan trisiklik antidepresanların (TCA) merkezi sinir sisteminde (MSS) serotonin ve noradrenalin geri emilimini bloke ettiği bilinmektedir. Bu grup ilaçlar yüksek oranda etkin olmakla birlikte ciddi tolerans sorunlarına yol açmaktadır. Tolerans sorunları büyük ölçüde kolinerjik, adrenerjik ve histaminerjik reseptörlere bağlanmaları ile bağlantılıdır. Ayrıca uzun süre kullanım güvenlikleri de sınırlıdır. TCA'dan sonra kullanıma giren serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) ilaçların ise bu reseptörlere afiniteleri ya yoktur ya da çok azdır. Bu nedenle tolerans sorunları bu ilaçlarla önemli ölçüde azalmıştır. Ancak etkinlik konusunda yeterli bir ilerleme sağlanamamıştır. Bunu hem serotonin hem de noradrenalin geri emilimini bloke eden ilaçların kullanıma girmesi izlemiştir. Duloksetin de serotonin ve noradrenalin (NE) (SNRI) olarak bilinen bu grubun bir üyesidir (Bymaster ve ark. 2005, Yüksel 2006, Brunello ve ark. 2002).

## Etki düzeneği ve farmakodinamik özellikler

Duloksetin, kimyasal olarak (+)-N-metil-3-(1-naftaleniloksi)-3-(2-tiofen) propanamin yapısındadır. Serotonin ve norepinefrinin geri emilimini dengeli bir şekilde bloke eder. Antidepresan etkisinin insanda neye bağlı olduğu tam olarak bilinmemekle birlikte bu özelliğine bağlı olduğu kabul edilir. Aynı anda ağrı giderici ve bunaltı gidericidir. MSS düzeyinde ağrıyı önleyici ve bunaltı giderici etki-

sinin düzeneği tam olarak bilinmemektedir. Dopamin geri emilimini de inhibe etmekle birlikte dopamin üzerindeki etkisi güçlü değildir. Fare ve sıçanlarda tetrabenazinle oluşturulan pitozu ve rezerpine bağlı hipotermiyi önler. 5-hidroksitriptofanla birlikte uygulandığında baş hareketleri ve tremora neden olmaktadır. Serotonerjik aktivasyon etkisi amitriptilinden fazladır. Depresyon için hayvan modeli olan zorunlu yüzme testinde imobilitiyi önemli ölçüde azaltmaktadır. Spontan lokomotor aktiviteyi etkilemez. Uyarıcı değildir. Bu etkileri, diğer antidepresanlara benzerlik gösterir. Hayvanlarda EEG kayıtlarında REM uykusunu ve yavaş dalga uykusunu azaltır, uyanıklık dönemlerini ise artırır. Antikolinerjik etkisi yoktur. Örneğin; bir kolinerjik agonist olan oksotremorinle oluşan gözyaşı salgısı ve tükürük salgısını etkilemez. H1,  $\alpha_1$ , 5-HT1a, 1b, 1d, D2, kolinerjik, histaminerjik, GABA, opioid ve glutamaterjik reseptörlere afinitesi de düşüktür. Bu reseptörlerle bağlantılı yan etkilere de neden olmaz. 5-HT6 ve 2a reseptörlerine afinitesi de düşüktür. MAO'yu etkilemez. Duloksetin, 5-HT ve NE taşıyıcılarına gerek duyan nörotoksinlerin etkilerini de bloke etmektedir. Duloksetinin norepinefrin ve serotonin geri emilimi üzerindeki Ki değerleri sıra ile 7.5 ve 0.8 nM'dir (Tablo 1). Birbirine oranı ise 9'dur. Venlafaksin için bu değerler sıra ile 2480 ve 82 nM'dir. Oran ise 30'dur. Bu oranlar; duloksetinin norepinefrin geri emilimi üzerindeki etkisinin, venlafaksinden yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem serotonin hem de NE geri emilimi üzerindeki etkileri

venlafaksinden yüksektir (Bymaster ve ark. 2001). Duloksetin dozu ile serotonin taşıyıcısına bağlanma oranı da araştırılmıştır. %80 kadar bir inhibisyon sağlamak için 40 mg/gün üzerinde dozların gerektiği ileri sürülmektedir (Takano ve ark. 2006, Kent 2000).

Hayvan deneylerinde duloksetin rezerpine bağlı hipotermiyi bloke eder. Bu gözlemler onun noradrenerjik sistemi aktive ettiğinin kanıtıdır. Serotonin öncülleri ile oluşturulan baş sallama hareketini de arttırır. Bu serotonerjik etkiyi arttırdığını göstermektedir (Bymaster ve ark. 2005). Etkinliği genetik değişkenlerden etkilenebilir.

Mikrodializ çalışmaları duloksetinin monoaminlerin hücre dışı miktarını önemli ölçüde arttırdığını göstermektedir. Serotonin ve NE'deki artış birbirine koşut olarak gelişmektedir. Buna ek olarak duloksetin frontal kortikal alanlarda DA'in hücre dışı düzeyini de arttırmaktadır. Prefrontal kortekste (PFC) dopamin (DA) taşıyıcısı ileri derecede azdır. Ortamdaki DA, NE taşıyıcısı tarafından uzaklaştırılmaktadır. Bu taşıyıcının duloksetinle inhibisyonu hücre dışı NE yanında DA düzeyini arttırmaktadır. DA'in PFC'deki rolü büyük ölçüde çalışma belleği ile ilişkilidir. İlaçla DA düzeyindeki bu artış bilişsel işlevleri ve duygudurumu olumlu yönde etkilemektedir. Duloksetin DA taşıyıcısının yüksek oranda olduğu nükleus akkumbens (NaC) ve striatum gibi alanlarda hücre dışı DA düzeyini arttırmamaktadır. Koch ve ark. (2003) hem NE hem de 5HT geri alım bloku yapan, düal etkili 4 antidepressanı (klomipramin, duloksetin, milnasipran ve venlafaksin) in vitro ve in vivo olarak sıçanlarda radyoligand bağlama yöntemi ile sınamışlardır. PFC'deki 5HT ve NE düzeyi mikrodializ yöntemi ile ölçülmüştür. Bu çalışmada klomipramin ve venlafaksinin 5HT üzerindeki afinitesinin NE'e göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. İn vivo olarak klomipramin ve duloksetinin iki taşıyıcıyı da kuvvetle bloke ettiği, milnasipranın da iki taşıyıcıyı bloke ettiği, ancak potensinin düşük olduğu, venlafaksinin yalnızca serotonin taşıyıcısını bloke ettiği görülmüştür. Klomipramin monoaminlerin hücre dışı yoğunluğunu önemli ölçüde arttırmıştır. Milnasipran NE'de hafif bir yükselme yapmıştır. Venlafaksin ise düşük dozlarında daha çok 5HT düzeyini, yüksek dozlarında ise 5HT yanında NE düzeyini de arttırdığı gözlenmiştir.

Hayvan deneylerinde bazı SSRI grubu ilaçların serotonin ve NE taşıyıcı bağlanma bölgelerinde önemli ölçüde azalmaya yol açtığı bilinmektedir. Duloksetinin serotonin geri alım üzerindeki etkisi in vitro olarak NE üzerindeki etkisinden daha fazladır. Duloksetinin bağlanma özellikleri in vivo olarak sıçanlarda bazı SSRI'larla ve desipraminle karşılaştırılmıştır. Bağlanma bölgeleri ölçümleri amigdala ve hipokampusta yapılmıştır. Duloksetin, paroksetin ile eşit ölçüde serotonin taşıyıcı bağlanma bölgelerinde azalmaya yol açmıştır. Karşılaştırılan ilaçlardan desipramin NE taşıyıcı bölgelerinde daha fazla azalmaya neden olmuştur. Bu gözlemler duloksetinin in vivo olarak daha çok bir SSRI gibi hareket ettiğini düşündürmektedir (Gould ve ark. 2007).

Duloksetin tedavisi ile kanda serotonin düzeyini düşmektedir. Bu düşüş trombositlerdeki serotonin geri alım inhibisyonunun göstergesidir. Trombosit serotonin geri alım inhibisyonunun da MSS'ni yansıttığı kabul edilir. Doz artışı ile birlikte inhibisyon da artmaktadır. Serotonin taşıyıcısına bağlanma açısından optimal doz 60 mg/gün gibi görünmektedir. Klinik öncesi çalışmalarda elde edilen değerlere göre serotonin için nanomolar olarak Ki değeri  $0.8 \pm 0.01$ , norepinefrin için  $7.58 \pm 0.3$ , dopamin için  $240 \pm 23$  olarak verilmektedir. Tablo 1'de duloksetin yanında bazı antidepressanların 5-HT ve NE geri emilimi üzerindeki geri alım inhibisyon afinitelerinin Nm olarak Ki değerleri verilmiştir (Trivedi ve ark. 2008). Aynı etkiyi nükleus akkumbenste de göstermez.

NE geri alımındaki inhibisyonun diğer bir kanıtı da idrarla atılan metabolitlerin azalmasıdır. Bu azalma merkezi sinir sistemindeki NE yıkımının göstergesidir. Sempatik tonusu da arttırmaktadır. Tiramin pressor testinde de önemli bir değişikliğe neden olmaz. Bazı araştırmacılar ise tiramin pressor testinde 120 mg ve üzerindeki dozlarda değişikliğe neden olduğunu ileri sürmektedirler.

NE geri alım inhibisyonunun kardiyovasküler sonuçları da duloksetin alan gönüllülerde izlenebilmektedir. Örneğin bir süre duloksetin alan gönüllülerde kan basıncı hafif düzeyde yükselmektedir. Nabız hızı da artmaktadır. Aradaki fark istatistiksel açıdan önemli olmakla birlikte klinik açıdan önemsizdir.

İki nörotransmitter üzerinden etki eden antidepresanların depresyona eşlik eden ağrılı somatik semptomlarda diğer antidepresanlara göre daha iyi olduğu kabul edilir. Bu etki beyin sapından inen serotonerjik ve noradrenerjik yollarla bağlantılıdır. Bu yolların depresyondaki ağrılı somatik belirtilerle bağlantılı olduğu kabul edilir. Endojen analjezik düzenekleri kuvvetlendirir. Noradrenerjik etki cinsel disfonksiyon etkisinin de daha az olmasının nedenidir.

Duloksetin ağrı için birçok hayvan modelinde denenmiştir. Etkili bulunmaktadır. Nöropatik ağrı modellerinde de etkindir.

Antidepresan ilaçların hemen tamamının beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri arttırdığı ve bu artışın antidepresan etki için önemli olduğu genel olarak kabul edilen bir görüştür. Bu artışın nöroplastisiteyi değiştirdiği ve klinik etkinin de buna bağlı olduğu ileri sürülür. Duloksetinin hayvanlarda BDNF üzerindeki etkisi de incelenmiştir. Uzun süreli tedavide duloksetinin BDNF mRNA düzeyini frontal kortikal alanlarda arttırdığı gösterilmiştir. Nörotrofin ifadeleri bazı subkortikal alanlarda artmaktadır. Hipokampal alanlarda ise değişmemektedir. Gözlemler nörotrofinlerin duloksetinle hücre içi dağılımını da değiştiriyor olabileceğini göstermektedir (Calabrese ve ark. 2007).

Uyku parametreleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Major depresyon tanısı olan bir grup hastada duloksetinin uyku üzerindeki etkileri incelenmiştir. Duloksetin evre 3 uykusunu arttırmaktadır. Ek olarak REM latansını arttırmakta ve REM uykusunu azaltmaktadır (Kluge ve ark. 2007).

### Farmakokinetik özellikler

Yarı ömrü 13 (9.2-19.1) saat kadardır. Karşılaştırmalı çalışmalarda, diğer antidepresanlara benzer düzeyde etkinlik göstermektedir. Güvenlik ve tolerans sorunları demografik farklılıklara, cinsiyet ve yaşa göre farklılık göstermez. Plazma proteinlerine %90'ın üzerinde bir oranla bağlanır. Bağlanma özellikler karaciğer ve böbrek yetmezliğinden etkilenmez. Büyük ölçüde de albumin ve a1 asit glikoproteinlere bağlanır. Önerilen doz aralığı 20-120 (ortalama 40-60) mg/gün'dür. Olağan klinik dozlarında kinetiği çizgiseldir. Oral alımının ardından iyi emilir. Plazma en yüksek

düzeyine 6 saat sonra ulaşır. Denge düzeyine ise yaklaşık 3 günde ulaşır. Plazma en yüksek düzeyi gıdalardan etkilenmez. Ancak plazma en yüksek düzeyine ulaşmak için gerekli süre 10 saate kadar uzayabilmektedir. Doz konsantrasyon grafiğinde eğri altında kalan alan (EAKA) gıda ile yaklaşık %10 kadar azalabilmektedir. İlacın akşam alınması sabah alınmasına göre emilimde yaklaşık 3 saatlik gecikmeye ve klirensinde bir miktar artmaya neden olmaktadır. Oral biyoyararlanımı %30-80, ortalama %50 kadardır. Dağılım hacmi geniştir. Radyoaktif işaretleme yöntemi ile yapılan çalışmalarda ilacın %91'inin atılımının 312 saat vakit aldığı görülmektedir. %72'si idrarla, %19'u feçes ile atılır. %1 kadarı ise değişmeden atılır.

Faz I metabolizması oksidasyon yolu ile olur. Ardından faz II'e girer. Bu şekilde glukronizasyon ve sulfonasyon yolu ile son ürünlerine dönerek atılır. Faz I'de temel metabolizma yolu 2D6 ve 1A2'dir. En önemli metabolizma yolu naftil halkasının oksidasyonudur. Bu oksidasyonda iki enzim de rol alır. Ardından konjugasyona uğrar. Primer konjuge metaboliti 4-hidroksi duloksetindir. 4,6-dihidroksi duloksetin, 5-hidroksi-6-metoksi duloksetin, 6-hidroksi-5-metoksi duloksetin diğer metabolitleridir. Konjuge metabolitlerin monoamin taşıyıcılarına afinitesi yoktur. Temel atılım yolu böbrekler aracılığı iledir. Kinetiği cinsiyete göre değişmez. Yarı ömrü kadınlarda ve erkeklerde değişmemektedir. Yaşlılarda atılımı azalır. Ancak bu değişim, klinik açıdan önemli olmayabilir. Sirotik hastalarda atılım azalır.

Duloksetinin tek doz uygulamalarında plazma en yüksek düzeyi değişiklik göstermez. Ancak yaşlı kadınlarda doz konsantrasyon eğrisinde EAKA %25 kadar artmaktadır. Atılım yarı ömrü de uzamaktadır. Gençlerde atılım yarı ömrü cinsiyete göre farklılık göstermez. Genel olarak atılımının 25-75 yaşları arasında her yıl yaklaşık %1 kadar azaldığı kabul edilir. Atılım bireysel olarak önemli bir değişiklik göstermemektedir. Sigara içenlerde EAKA 1/3 oranında azalmaktadır. Ancak sigara içenlerde doz ayarlaması önerilmemektedir.

Tek doz uygulamada ağır böbrek yetmezliği olanlarda plazma en yüksek düzeyi ve EAKA %100 gibi yüksek oranda artmaktadır. Atılım yarı ömrü önemli ölçüde değişmemektedir. Metabolitlerinden 4-hidroksi duloksetin glukronid ve 5-

**Tablo 1.** Bazı antidepresanların 5-HT ve Ne üzerindeki geri emilim potensler (nM olarak Ki değeri)

Antidepresan	5-HT	NE
Duloksetin	0,8	7,5
Venlafaksin	39	2480
Milnasipran	123	200
Amitriptilin	87	79
Fluoksetin	25	500
Klomipramin	0.3	38

Yüksel 2007, Cymbalta ürün monografi, Bymaster ve ark. 2005, Bymaster ve ark. 2001, Koch ve ark. 2003)

hidroksi, 6-metoksi duloksetin sülfat için EAKA sı 7-9 kat uzamaktadır. Yineleyen duloksetin uygulamalarında bu metabolitlerin idrardaki oranı yüksek oranda artmaktadır. Bu nedenle ağır böbrek yetmezliği olanlarda duloksetin kullanımı önerilmemektedir.

Kalp işlevlerini etkilemez. Kan basıncını yükseltmez veya bu açıdan minimal etkisi vardır. QTc aralığını uzatmaz. Depresyona eşlik eden semptomlardan özellikle ağırlı semptomlar üzerinde belirgin olarak etkindir. Strese bağlı üriner inkontinans üzerinde de olumlu etki yapmaktadır. Beden ağırlığı üzerinde etkisi azdır.

Yukarda da belirtildiği gibi duloksetin büyük ölçüde karaciğerde metabolize olur. Karaciğer yetmezliğinde metabolizma önemli ölçüde azalır. Orta derecede yetmezlik olanlarda sağlıklı insanlara göre metabolizma önemli ölçüde azalmaktadır. Plazma en yüksek düzeyi ise önemli ölçüde değişmemektedir. Ancak atılım yarı ömrü 3 kata dek uzamaktadır. Bu nedenle karaciğer yetmezliğinde kullanımı önerilmemektedir.

Süte geçer. Sütteki oranı plazmadakinin %25'i kadardır. Emen çocuklarda güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle kullanım halinde emzirme önerilmez. Gebelikte risk kategorisi C'dir. Hayvan deneylerinde plasentadan geçmektedir. İnsanlarda bu konuda yeterli bilgi yoktur. Zorunlu bir durum olmadıkça kullanılmamalıdır. Doğum üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

Yukarda da belirtildiği gibi duloksetin 2A6 ve 1A2

ile metabolize olur. Bu iki enzimin inhibitör ve indüktörleri ile etkileşmesi beklenir. Örneğin 1A2'nin güçlü bir inhibitörü olan fluvoksaminle birlikte alındığında EAKA yaklaşık 6 kat, plazma en yüksek düzeyi ise 2.5 kat, yarılanma ömrü ise 3 kat artmaktadır. 2D6 inhibitörleri ile artış bu kadar olmamakta, artış %60'lar düzeyinde kalmaktadır. Bu bilgiler metabolizmada 1A2'nin rolünün 2D6'ya göre çok daha önemli olduğunu göstermektedir. İki enzimin aynı anda inhibisyonu ile de EAKA artışı 6 kat kadar olmaktadır. Fluvoksaminle kombinasyondan kaçınılmalıdır.

1A2'nin bazı izoformlarını hafif düzeyde inhibe eder. Bu enzim üzerinde indüktör etkisi yoktur. Kombine kullanımda teofilin düzeyini hafif düzeyde artırır. 1A2 ile metabolize olan ilaçların düzeylerinde önemli bir değişme olmamaktadır. Duloksetinin 2D6 üzerinde orta derecede inhibitör etkisi vardır. 2D6 ile metabolize olan ilaçların plazma en yüksek düzeyini ve EAKA'larını arttırması beklenir. 2D6 ile metabolize olan ve terapötik aralığı dar olan ilaçlarla birlikte kullanımda ciddi sorunlar olabilir. Asenokumarolun terapötik etkisini azaltabilir (Roberto ve ark. 2007). Paroksetin duloksetin konsantasyonunu %60 kadar artırır. Bu etkileşme klinik açıdan önemli olabilir. Benzer etkileşme diğer güçlü 2D6 inhibitörleri için de geçerlidir. Örneğin fluoksetin ve kinidin de duloksetin düzeyini artırır. Desipraminle duloksetin kombinasyonunda desipramin EAKA'sı 3 kata dek artmaktadır. Bu nedenle büyük ölçüde 2D6 ile metabolize olan ve terapötik indeksleri dar olan ilaçlarda tehlikeli etkileşmeler olasıdır. Örneğin duloksetinin trisikliklerle kombinasyonu tehlikeli etkileşmelere neden olabilir.

Duloksetin yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında ikinci ilacı serbest miktarının artması beklenir. Bu da ikinci ilacın yan etkilerinde ve toksisitesinde artmaya neden olabilir.

Diğer antidepresanlara benzer biçimde MAOI ile kombine edilemez. Geçiş sırasında arada en az iki haftalık ilaçsız dönem bırakılmalıdır. Benzer etkili ilaçlarla aditif olarak etkileşmesi beklenir. Örneğin SSRI ve SNRI grubu ile kombinasyonda serotonin sendromu olabilir. Aynı nedenlerle triptanlarla ve diğer serotonin agonistleri ile de kullanımı öne-

rilmez. Lityum, St. John's ekstresi, tramadol ile de tehlikeli etkileşimleri olabilir.

Alkolün mental ve motor etkilerini değiştirmez. Duloksetin kullanan hastalarda izlenen transaminaz yüksekliklerinin birlikte alkol alınma bağlı olabileceği de hesaba katılmalıdır.

Çocuklarda güvenilirlik ve etkinliği konusunda yeterli bilgi yoktur.

Duloksetin kesildiğinde yoksunluk belirtilerine neden olabilir. Sık izlenen kesilme belirtileri baş dönmesi, bulantı, kusma, baş ağrısı, uykusuzluk, paresteziler, iritabilite, kabuslar, ishal, hiperhidrozis, vertigo, baş dönmesi ve anksiyetedir. Bu nedenle yavaş kesilmesi önerilmektedir. Kesilme için iki haftalık süre yeterlidir. Kesilme sırasında tolere edilemeyen kesilme belirtileri oluşması halinde başlangıç dozuna geri dönülmeli ve kesme işlemi daha yavaş yapılmalıdır (Rxlist 2009).

#### **Yan etkileri**

Duloksetin kullanımında ciddi bir toleras sorunu izlenmemektedir. Plasebodan farklılık gösteren yan etkileri şu şekildedir:

Gastrointestinal sistemle ilgili olarak bulantı ağız kuruluğu, kabızlık, ishal ve kusma, hazımsızlık plaseboya göre daha sık olarak izlenmektedir. Karın ağrısı nadirdir.

İştah azlığı da diğer önemli bir yan etkidir. Buna bağlı olarak kilo kaybı da olabilmektedir. Major depresyon ve yaygın anksiyete bozukluğu olgularında 10 haftalık bir tedavide ortalama kilo kaybı 0.5 kg kadar olmaktadır. Diyabetik nöropatide ise yaklaşık bu kadarlık sürede kilo kaybı 1.1 kg kadar olmaktadır. Uzun süreli izleme çalışmalarında kilo alımı olabilmektedir.

Yorgunluk plasebodan farklılık gösteren diğer bir yan etkidir. Adele krampları ve miyaljiye de neden olabilmektedir.

MSS ile bağlantılı olarak baş dönmesi, baş ağrısı, uyuşukluk ve tremor izlenebilmektedir. Paresteziler nadirdir.

Ciltle bağlantılı yan etkileri arasında terlemede artma ve sıcak basmaları sayılabilir.

Görme bulanıklığına neden olabilir.

Psikiyatrik yan etkileri arasında ise uykusuzluk, bunaltı, libidoda azalma ve orgazm bozuklukları olabilmektedir. Ajitasyona da neden olabilmekle birlikte nadirdir.

Solunum sistemi ile ilgili olarak öksürük, larinks ve farinkste ağrıya neden olabilmektedir. Esneme nadirdir.

Üriner sistemle bağlantılı olarak pollaküri olabilir. Uygunsuz ADH salınımı ve hiponatremi olasıdır. Üretral direnci değiştirebilir. İdrar yapma güçlüğü olabilir.

Erkeklerde erektil disfonksiyon, ejakülasyon gecikmesi ve ejakülatuar disfonksiyon da plasebodan daha sık olarak izlenmektedir. Kadınlarda cinsel işlevler üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Erkeklerde erektil disfonksiyon olasılığı %4 kadardır. Ejakülatuar disfonksiyon ise %3'ün altındadır.

Duloksetin ile tedavide ALT, AST ve CPK yükseklikleri olabilmektedir. Yükselmeler nadir, hafif düzeyde ve geçicidir. Transaminazlarda yükselmeye bağlı ilacın kesilme olasılığı %0.4 kadardır. Yükselme sıklıkla tedavinin ilk aylarında olmaktadır.

Duloksetinle sistolik kan basıncında 2.1. mm Hg, diastolik basınçta ise 2.3 mm Hg kadarlık bir artışa yol açmaktadır. Tedavi süresince bu artışta önemli bir değişim olmamaktadır. Bu artış klinik açıdan önemsizdir. Kalp hızını dakikada 3 kadar arttırmaktadır. EKG parametrelerini etkilemez.

Duloksetin tedavisi sırasında bunlar dışında da çok sayıda yan etki bildirilmiştir. Ancak bu yan etkiler oran olarak plasebodan önemli ölçüde farklılık göstermediği için duloksetinle aralarında nedensellik bağı kurulamamıştır.

Bunlara ek olarak da anafilaktik reaksiyon, anjiyonörotik ödem, eritema multiforme, ekstrapiramidal sendrom, varsanılar, hiperglisemi, aşırı duyarlılık, Stevens Johnson Sendromu, supraventriküler aritmi, trismus, ürtiker de bildirilmiştir.

Hayvan deneylerinde bağımlılık yapmamaktadır. Madde arama davranışına neden olmamaktadır.

Duloksetin ülkemizde barsakta çözünen tablet biçiminde pazarlanmaktadır. Ortam PH'ı 5.5 üzerine çıkmadıkça çözülmez. Kaplı olmayan ilaç midede naftole hidrolize olur. Bu nedenle gastrik boşalma

zamanı uzamış insanlarda dikkatli olunmalıdır.

İntihar eğilimi depresyon hastalarında bilindiği gibi sık görülen bir durumdur. Ayrıca geniş çaplı metaanalitik çalışmalarda antidepresan kullanan çocuk gençlerde intihar düşünce ve eylemlerinin bir miktar arttığı ileri sürülmektedir. Duloksetin ile yapılan 25 plasebo kontrollü çalışmada tamamlanmış intihar görülmemiş olmakla birlikte duloksetinin diğer antidepresanlardan bu açıdan ayrıldığı konusunda kanıtlar yeterli değildir. İntihar davranış ve eylemlerinin duloksetin tedavisi sırasında da görülebilir. Özellikle tedavinin başlangıcında, antidepresan etkinin beklendiği sırada intiharların görülebileceği unutulmamalıdır.

Tüm antidepresanların bipolar olgularda maniyi tetikleyebileceği bilinmektedir. Bu bilgi duloksetin için de geçerlidir.

Epileptik hastaların araştırmalarda dışlanması nedeni ile bu grupta kullanım güvenliği yeterince bilinmemektedir. Nöbet geçirenlerin oranı plase-

bodan önemli ölçüde farklı olmamakla birlikte bu grupta kullanımı konusunda dikkatli olunması önerilir.

Duloksetin midriyazise neden olabilir. Bu nedenle dar açılı glokomda önerilmez.

Duloksetin bazı hastalarda AKŞ kontrolünü bozabilir. İnsandaki dozlarının çok üstündeki dozlarda farelerde hepatosellüler adenoma ve karsinoma olasılığını arttırmaktadır. Olağan insan dozlarının 2-4 katı dozlarda bu etki gözlenmemiştir. Duloksetin mutajenik değildir.

Yüksek dozları konusunda yeterli bilgi yoktur. 3000 mg'a dek dozlarında fatalite bildirilmemiştir. Hayvan çalışmalarında toksik belirtiler bilinen farmakolojik etkilerin artması biçiminde olmaktadır. Tremor, klonik konvulziyonlar, ataksi, kusma, iştahsızlık gibi belirtiler izlenmektedir. Toksikite tedavisinde siproheptadin ve vücut ısısının kontrolü önerilir.

#### KAYNAKLAR

- Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S ve ark. (2002) The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibitors in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12: 461-475.
- Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG ve ark. (2001) Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes, and other neuronal receptors. *Neuropsychopharmacology*, 25: 871-880.
- Bymaster FP, Lee TC, Knadler MP ve ark. (2005) The dual transporter inhibitor duloxetine: A review of its preclinical pharmacology, pharmacokinetic profile, and clinical results in depression. *Current Pharmaceutical Design*, 11: 1475-1493.
- Calabrese F, Molteni R, Maj PF ve ark. (2007) Chronic duloxetine treatment induces specific changes in the expression of BDNF transcripts and in the subcellular localization of the neurotrophin protein. *Neuropsychopharmacology*, 1-9.
- Cymbalta duloxetine HCl (2008) Ürün monografi, Lilly.
- Gould GG, Javors MA, Frazer A (2007) Effect of chronic administration of duloxetine on serotonin and norepinephrine transporter binding sites in rat brain. *Biol Psychiatry*, 61:210-215.
- <http://www.rxlist.com/cymbalta-drug.htm> (2009).
- Kent JM (2000): SNRIs, NaSSas, and NaRIs new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355: 911-918.
- Kluge M, Schüssler P, Steiger A (2007) Duloxetine increases stage 3 sleep and suppresses rapid eye movement (REM) sleep in patients with major depression *Eur Neuropsychopharmacol*, 17:527-531.
- Koch S, Hemrick-Luecke SK, Thopson LK ve ark. (2003) Comparison of effects of dual transporter inhibitors on monoamine transporters and extracellular levels in rats. *Neuropharmacology*, 45: 935-944.
- Roberto Monastero R, Camarda R, Camarda C (2007) Potential drug-drug interaction between duloxetine and acenocoumarol in a patient with Alzheimer's disease. *Clin Ther*, 29:2706-2709.
- Takano A, Suzuki K, Kosaka J ve ark. (2006) A dose-finding study of duloxetine based on serotonin transporter occupancy. *Psychopharmacology*, 185: 395-399.
- Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ ve ark. (2008) Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clinical Psychopharmacol*, 23:161-169.
- Wernicke JF, Gahimer J, Yalcin İ ve ark. (2005) Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Saf*, 4(6): 987-993.
- Yüksel N (2006) Duygudurum Bozuklukları. "Ruhsal Hastalıklar" MN Medikal & Nobel Tıp.
- Yüksel N (2007) Antidepresan İlaçlar. "Psikofarmakoloji", MN Medikal & Nobel Tıp Kitabevi, Ankara.