

Duloksetin: Klinik Kullanımı

Nevzat Yüksel¹

¹Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara

GİRİŞ

Major depresyonun genel toplumdaki yaşam boyu prevalansı erkekler için %12, kadınlar için %25, genel toplum için %15 kadardır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yeti kaybına yol açan hastalıklar sıralamasında 4. sıradadır. Önümüzdeki 10 yılda ilk sıraya yükselmesi beklenmektedir. Piyasada çok sayıda antidepresan ilaç bulunmasına karşın tedavi sorunları tamamen çözülebilmemiş değildir. İlaçlar hem tüm olgularda etkin olmamakta hem de uzun vadede koruyucu olmayabilmektedirler. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kendilerinden önceki ilaç grubuna göre önemli ölçüde kullanım güvenliği sağlamışlardır. Ancak etkinlik yönünden önemli bir üstünlük sağlamamışlardır. Antidepresanlarla genel yanıt olasılığı %40-60 kadardır. Yanıt veren hastalarda da önemli ölçüde kalıntı belirtiler olabilmekte, bazı belirtiler ise yanıt vermemektedir. Kalıntı belirtiler yineleme için belirleyici olmakta, prognozu doğrudan olumsuz yönde etkilemektedir (Yüksel 2007).

SSRI grubu ilaçların yaygın olarak kullanımı ile norepinefrinin rolü göz ardı edilmiştir. Aynı anda hem serotonin ve NE üzerinden etki eden ilaçların geliştirilmesi son yıllarda olmuştur. Bu grup ilaçlar depresyon tedavisinde bir ilerleme sağlamıştır. Bu grup ilaçlardan biri de duloksetindir. Depresyon tedavisi yanında periferik diyabetik nöropatide ve kadınlarda stres inkontinansı tedavisinde geniş biçimde araştırılmıştır. Özellikle duloksetin ağrının eşlik ettiği bazı hastalıklarda da geniş biçimde kul-

lanılır olmuştur. ABD'de depresyon tedavisi yanında periferik diyabetik nöropatide, Avrupa ülkelerinin önemli bir bölümünde bu kullanım alanlarına ek olarak kadınlarda stres inkontinansı tedavisinde de indikasyon almıştır (Trivedi ve ark. 2008, Wernicke ve ark. 2005).

Depresyonda kullanımı

Duloksetinin temel kullanım indikasyonu major depresif bozukluktur. Etkinliği çok sayıda plasebo kontrollü çalışmada kanıtlanmıştır. Bu hastalarda ortalama kullanım dozu 40-120 mg/gün dozunda olmuştur. Duloksetin bu çalışmalarda belirtilerde azalma yönünden belirgin olarak üstün bulunmuştur. Belirtilerin şiddetini ölçmekte kullanılan Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'nde (HAMD) belirtilerde %10 ve 20 azalma için gereken süreler plaseboya göre önemli ölçüde kısa olmuştur. Belirtilerde bu kadar azalma duloksetinde 14 ve 21 günlerde sağlanırken plaseboda 34 ve 49. günlerde ortaya çıkmıştır (Detke ve ark. 2002a, 2002b, Brannan ve ark. 2005). Depresif duygudurum üzerindeki etki de hızlı başlamaktadır. Etki 1. haftada ortaya çıkmaktadır. Depresyona eşlik eden somatik belirtiler üzerinde de etkiler depresif duyguduruma benzer biçimde 1. haftada ortaya çıkmaktadır. Anksiyete belirtileri üzerindeki etkileri ikinci haftada belirginleşmektedir. Duloksetinin değişken dozlarının etki büyüklükleri 6 akut faz III araştırmasının toplu sonuçlarının metaanalitik analizi yapılmıştır.

Duloksetinin 40, 60, 80 ve 120 mg'lık dozlarına ait klinik etkiler değerlendirilmiştir. 40 mg'lık dozda etki minimum düzeydedir. 60 mg ve üzerindeki dozları benzer etkinlik profili göstermiştir. 40-80 mg arası dozlarda tolerans sorunları benzer düzeyde bulunmuştur (Pritchett ve ark. 2007, Cymbalta Ürün Monografı 2008).

Depresyonda somatik belirtiler sıklıkla önemli bir yer tutmaktadır. Fiziksel hastalıklarla açıklanamayan baş ağrısı, sırt ağrısı, mide ağrısı, değişken ağrılar sık olarak izlenmektedir. Bu tür belirtiler üzerinde duloksetinin daha etkin olduğu konusunda gözlemler vardır (Bymaster ve ark. 2005).

Duloksetin çok sayıda karşılaştırmalı ve açık çalışmada denenmiştir. Hudson ve ark. toplam 533 hastada duloksetini günde 60 mg dozunda denemişlerdir. Bu çalışmanın ilk aşaması 12 hafta sürmüştür. Bu çalışmada olgularda HAMD'den 18 puan veya daha fazla puan alması ve CGI'de ise hastalığın şiddetinin 4 veya daha ağır olması koşulu aranmıştır. Araştırmada ağrı ve somatik belirtiler de değerlendirmeye alınmıştır. Cinsel işlevler üzerindeki etkiler de özellikle araştırılmıştır. Bu çalışmada yan etkilere bağlı olarak ilacın bırakılması %11.3 oranında verilmektedir. Tedaviye bağlı yan etkilerde %10'dan daha fazla olanlar ise bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, somnolans, insomnia ve baş dönmesi olarak izlenmiştir. %5'ten daha fazla olarak izlenen diğer yan etkiler ise ishal, kabızlık, terlemede artma, bunaltı, iştah azlığı, tremor, yorgunluk ve kusma olarak verilmektedir. 12 haftalık çalışma süresinde gerek etkinlik gerekse de yaşam niteliği açısından önemli düzelme sağlanmıştır. Fiziksel belirtilerde düzelmeler 2-3. haftalarda en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Hudson ve ark. 2007).

Benzer bir başka çalışmada (Hirschfeld ve ark. 2005) major depresyon tanısı alan ve 60 mg/gün dozunda duloksetin kullanan 251 hasta ile plasebo alan 261 hasta karşılaştırılmıştır. 9 haftalık çalışma süresinde hastalarda belirtilerde değişim HAMD ile, ağrı belirtileri de özel bir ölçekle değerlendirilmiştir. HAMD'de belirgin düzelmeler tedavinin 2. haftasında gerçekleşmiştir. İlk haftada önemli ölçüde düzelen belirtiler ise depresif duygudurum, suçluluk duyguları, intihar düşünceleri, iş ve aktivitelere ilgi kaybı ve psikik anksiyete olmuştur. Ağrı semptomlarından ise sırt

ve omuz ağrıları en hızlı düzelmiştir. Diğer belirtilerden retardasyon 2. haftada, hipokondriasis 3. haftada, genel somatik belirtiler 5. haftada, orta ve geç dönem uykusuzluğu 7. haftada, gastrointestinal belirtiler, genital semptomlar, içgörü, erken dönem uykusuzluğu gibi belirtilerde düzelmeler 9. haftalarda belirginleşmiştir. Ajitasyon, somatik anksiyete ve kilo kaybı açısından duloksetin ile plasebo arasında belirgin bir fark tedavinin herhangi bir aşamasında ortaya çıkmamıştır. 1-2. haftalarda plasebo alan hastalar daha az gastrointestinal belirti ve daha az kilo kaybı göstermişlerdir. Bu fark tedavinin bundan sonraki aşamalarında ortadan kalkmıştır. Araştırma süresinin sonunda duloksetin gastrointestinal belirtiler üzerindeki etkisi plasebodan belirgin ölçüde üstün bulunmuştur. Duloksetin ile tedavi edilen olgular 2. haftada yüksek yanıt oranı ve 5. haftada yüksek remisyon oranı göstermişlerdir.

Perahia ve ark. (2006b) çift kör, kontrollü karşılaştırmalı bir çalışmada 80-120 mg duloksetini 20 mg/gün paroksetin ile karşılaştırmışlardır. 8. haftada duloksetin HAMD puanları açısından plaseboya göre belirgin olarak etkin bulunurken bu sürede paroksetin ile belirgin bir farklılaşma izlenmemiştir. Tedaviye bağlı yan etkiler ve tolerans sorunları açısından iki ilaç benzer bulunmuştur.

Stewart ve ark. (2006) duloksetinle yapılan çift kör plasebo kontrollü, rastgele hasta seçimli 7 araştırmanın toplu sonuçlarını yayınlamışlardır. Araştırmada DSM IV'e göre major depresyon tanısı alan hastalar incelenmiştir. Duloksetin grubu 318 erkek, 578 kadın; plasebo grubu 242 erkek ve 485 kadından oluşmuştur. Olgular en çok 9 hafta izlenen hastalardan oluşmuştur. İlacın yan etkilerine bağlı olarak tedaviyi bırakma erkeklerde %18.6, kadınlarda %12.5 oranında bulunmuştur. En sık izlenen yan etkiler ise bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, ishal ve kabızlık olmuştur.

İki nörotransmitter üzerinden etki eden ve SNRI olarak bilinen antidepresanların terapötik etkinlik açısından tek nörotransmitter üzerinden etki eden ilaçlara göre daha iyi olduğu konusunda gözlemler vardır. Bu görüşü sınamak için duloksetin, paroksetin ve fluoksetin ile 6 faz II ve III çalışmasının toplu verileri ile metaanalitik olarak karşılaştırılmıştır. Araştırmalarda duloksetin 40-120 mg/gün doz aralığında, paroksetin ve fluoksetin

ise 20 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Remisyon ölçütü olarak da araştırma sonunda HAMD ölçeğinde puanların 7 ve altında olması koşulu aranmıştır. Remisyon oranları duloksetin ile %40.3, fluoksetin ve paroksetin ile %38.3, plasebo ile %28.4 olarak bulunmuştur. SSRI grubu ile duloksetin arasındaki remisyon oranlarının karşılaştırmasında fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bulunmamıştır. Ağır olgularda remisyon oranları duloksetin lehine daha yüksek bulunmuştur (Thase ve ark. 2007). Duloksetin venlafaksin ile de karşılaştırılmıştır. Perahia ve ark. (2008a) çok merkezli, plasebo kontrollü ve rastgele hasta seçimli bir çalışmada 150- 225 mg/gün venlafaksin ve 60-120 mg/gün duloksetin alan iki hasta grubu risk yarar yönünden karşılaştırmışlardır. İki grup arasında önemli bir fark bulunmamıştır.

Depresyonun şiddeti ile terapötik etkinlik arasında bağlantı var mı? Klinisyenler arasında antidepresan ilaçların etkinliğinin başlangıçtaki belirtilerin şiddeti ile bağlantılı olduğu, başlangıç belirtiler azaldıkça terapötik etkinin de azaldığı, terapötik etkinin büyüklüğünün de başlangıç belirtilerinin şiddeti ile bağlantılı olduğu konusunda genel bir kanı vardır. Shelton ve ark. (2007b) çift kör ve rastgele örnek seçimli 9 araştırmanın verilerini metaanalitik olarak incelemişlerdir. Bu çalışmalarda toplam 2227 olguda duloksetin 40-120 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Hastalardan HAMD puanı 19 ve altında olanlar hafif, 20-24 arasındakiler orta ve 25 ve üzerinde olan olgular ise ağır olgu olarak değerlendirilmiştir. Hastalığın şiddetine bağlı olmaksızın depresif duygudurum, intihar düşünceleri, iş ve aktivitelere karşı ilgi, psikik anksiyete alt başlıklarında depresyonun şiddetinden bağımsız olarak önemli ölçüde düzelmeler sağlanmıştır. Bu başlıklarda etkinlik birinci haftada ortaya çıkmıştır. Genel anksiyete, somatik semptomlar ve hipokondriasis alt başlıklarında ise orta ve ağır depresyon olgularında önemli ölçüde düzelmeler sağlanmıştır. Hafif ve ağır depresyon olgularında ağır belirtilerinde araştırma bitiminde, 8-9. haftalarda önemli düzelmeler olmuştur. Diğer bir çalışmada plasebo kontrollü olarak yapılan 4 çalışmanın sonuçları metaanalitik olarak değerlendirilmiştir. Hastalar geriye dönük olarak HAMD puanlarına göre başlangıç puanları 19'un altında olanlar, 20-24 arasında olanlar ve 25 ve

üzerinde olanlar olmak üzere üç gruba ayrılmıştır. İlk grup hafif, ikinci grup orta ve sonuncusu da ağır olgular olarak değerlendirilmiştir. Orta- ağır belirti grubu karşılaştırmasında HAMD ölçeğinde 17 nolu madde hariç tüm gruplar ve başlıklar arası karşılaştırmalarda duloksetin plasebodan belirgin olarak üstün bulunmuştur. Etki büyüklüğünün en yüksek olduğu madde depresif duygudurum olmuştur. Terapötik etki başlangıç semptomlarının şiddeti ile de bağlantılı bulunmamıştır. Plasebo ile karşılaştırmada belirgin ayrılma tedavinin 4. haftasında olmaktadır. Depresif duygudurum, suçluluk duyguları, ilgi kaybı, psikomotor retardasyon, ajitasyon ve bunaltı belirtileri üzerindeki etkilerde farklılaşma bir hafta sonra başlamaktadır. Bu çalışmada değerlendirilen çalışmalardan birisi 65 yaş üstündeki hastalarda yapılmıştır. Bu gözlemler bu yaş grubu için de geçerlidir (Shelton ve ark. 2007a).

Duloksetinin farklı semptomlar üzerindeki etkileri de SSRI'larla karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Mallinckrodt ve ark. (2007) major depresyon tanısı alan hastalarda HAMD'de farklı başlıklar üzerinde duloksetin ve SSRI'ların etkilerini karşılaştırmalı olarak incelemişlerdir. Araştırmada Shelton ve ark.'nın (2007a) araştırmalarına benzer biçimde başlangıçtaki belirtileri şiddetine göre de etkinlik karşılaştırması da yapılmıştır. Bu çalışmada duloksetinin üretici kuruluşu olan Lilly tarafından desteklenen 7 rasgele hasta seçimli, çift kör ve sabit dozlu, 8 hafta süreli çalışma sonuçları toplu olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada duloksetin alan 1133, SSRI kullanan 689 ve plasebo verilen 641 olgunun sonuçları karşılaştırılmıştır. Araştırmada SSRI'lara göre duloksetin kullanan grupta HAMD toplam puanı ve iş ve aktivite, psikomotor retardasyon, cinsel belirtiler ve hipokondriasis başlıklarında daha fazla düzelmeler olmuştur. Artadaki fark %5 güvenilirlik sınırında istatistiksel açıdan da önemli ölçüdedir. Orta ve geç dönem uykusuzluğu için ise SSRI'lar duloksetine göre daha üstün bulunmuştur. Genel somatik semptomlar üzerinde de duloksetin üstün bulunmuştur. Etki büyüklüğü hafif ve orta depresyon grubunda duloksetin ile SSRI'lara göre daha fazla olmuştur. SSRI alan grupta başlangıç belirtilerinin az olduğu grupta etki büyüklüğü plasebodan önemli ölçüde farklılaşmamıştır. SSRI grubunda etki büyüklüğü en çok başlangıçtaki hastalık şiddeti ağır olanlarda fazla

olurken duloksetin grubunda etki büyüklüğünün en çok olduğu grup hastalık şiddetinin düşük olduğu grup olmuştur. Bu özellik diğer antidepresanlara göre önemli bir farklılık gibi görünmektedir.

İntihar düşüncesi ve eylemleri depresyonda her zaman en önemli belirtiler arasında yer almıştır. İntihar düşünce ve eylemleri üzerinde duloksetinin etkisi nasıldır? Acharya ve ark. (2006) araştırmalarında 12 plasebo kontrollü araştırmada duloksetinin intihar düşünce ve eylemleri üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Araştırmada 2004 yılına dek tamamlanmış tüm duloksetin araştırmalarının verileri dahil edilmiştir. Duloksetin kullanan 1812, plasebo alan 1184 olgu değerlendirmeye dahil edilmiştir. Başlangıçta intihar ve bağlantılı eylemler açısından duloksetin ve plasebo grubu farksızdı. Özel bir ölçekle değerlendirilen intihar ve bağlantılı eylemler duloksetinle tedavi olan grupta belirgin olarak daha az bulunmuştur. Diğer bir anlatımla intihar düşünceleri ve bağlantılı eylemler duloksetin ile önemli ölçüde düzelmiştir. Bu belirtilerde ilaç grubunda herhangi bir artış izlenmemiştir.

Benzer bir araştırma kilo değişimi için de yapılmıştır. Wise ve ark. (2006) duloksetin ile yapılan 10 tane faz II ve III araştırmasında duloksetinin kilo değişimi üzerine etkilerini değerlendirmiştir. Bu araştırmaların bir bölümü 8-9 hafta gibi akut tedavi çalışmaları, bir bölümü de daha uzun süreli araştırmalardır. Akut çalışmalarda plasebo grubunda ortalama 0.2 kg kilo alımı olmuşken, duloksetin grubunda ise bu dönemde 0.5 kg kilo kaybı olmuştur. Duloksetin dozu ile kilo değişimi arasında ise bir bağlantı bulunmamıştır. Daha uzun süreli çalışmalarda kilo değişimi 40 mg/gün dozundaki duloksetin grubunda plasebo-dan önemli bir farklılık göstermemiştir. 2x60 mg/gün dozunda ise kilo alımı plaseboya göre önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. 52 haftalık çalışma süresinde duloksetin ile bu sürenin sonunda alınan kilo 1.1 kg kadar olmuştur. Bu gözlemlerden duloksetin ile kilo alımının SSRI'lara göre daha az bir sorun olduğunu söyleyebiliriz.

Genel olarak kullanımda bulunan antidepresanların etkinlikleri konusunda bir kuşku bulunmamasıyla birlikte uzun süreli etkinlik ve yinelemelerin önlenmesi konusundaki etkinlikleri konusunda ciddi tartışmalar bulunmaktadır. Bazı antidepresanların kısa süreli tedavide etkinken uzun süreli

tedavide etkinliğini koruyamadığı bilinmektedir. Perahia ve ark. (2006a) 12 haftalık süre ile duloksetin ile tedavi edilen ve bu yöntemden yararlanan bir grup hastayı bu sürenin ardından iki gruba ayırarak bir gruba plasebo vermişler ve diğer grubun ise duloksetini almaya devam etmesini sağlamışlar ve yinelemeye kadar geçen süreyi ölçmüşlerdir. Araştırmada yinelemeye kadar geçen süre duloksetin grubunda belirgin olarak daha uzun bulunmuştur. İlaç grubunda hastaların genel olarak daha iyi olduğu yaşam niteliklerinin daha iyi olduğu da gözlenmiştir. Yineleme oranları plaseboya göre önemli ölçüde düşüktür. Yineleme için belirleyici etkenler de araştırılmıştır. Ağrı belirtileri ve depresif belirtilerin şiddetinin yinelemeler için belirleyici olduğu görülmüştür (Fava ve ark. 2009).

Diğer antidepresanlardan duloksetine geçiş sorun olabilir mi? Perahia ve ark. DSM IV'e (2008b) göre major depresif bozukluk tanısı olan, Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği'ne göre 15 puan üzerinde olan ve klinik genel izlenim ölçeği puanı 3 ve üzerinde olan bir grup hastayı 6 hafta süre ile SSRI grubu ilaçlarla tedavi etmişler ve ardından bir grup hastada ani olarak SSRI kesilerek, ikinci grupta ise 2 haftada SSRI azaltarak duloksetine geçilmiştir. Azaltarak kesilen gruba aynı anda bu arada duloksetin verilmiştir. İki grupta da depresyon belirtilerinde önemli ölçüdede düzelmeler sağlanmıştır. Düzelme ani veya yavaş olarak kesme ile bağlantılı bulunmamıştır (Perahia ve ark. 2008b).

Depresyonun yaşlılarda sık izlenen bir hastalık olduğu, var olan fiziksel hastalığın seyrini olumsuz yönde etkilediği, tedavi ve bakım hizmetlerini ve maliyetlerini arttırdığı bilinmektedir. Duloksetin yaşlılarda da denenmiştir. Raskin ve ark. 65 yaş üstündeki hastalarda duloksetinin etkinlik ve tolerabilite sorunlarını araştırmak için 311 olguyu iki gruba ayırarak plasebo kontrollü olarak duloksetinin etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite sorunlarını karşılaştırmışlardır. İlaç bırakma oranı duloksetin grubunda %9,7 iken plasebo grubunda ise %8.7 olmuştur. Aradaki fark istatistiksel açıdan ise önemsiz bulunmuştur. Duloksetin grubunda plaseboya göre önemli ölçüde sık izlenen yan etkiler ise ağız kuruluğu, bulantı ve ishal olmuştur. İstirahat halinde ve ayaktaki kan basıncı ve nabız hızındaki değişiklikleri QT aralığına göre düzeltildiğinde aradaki fark önemsiz bulunmuştur.

Sistolik kan basıncında ortostatik olarak önemsiz sayılabilecek ölçüde bir değişiklik olmuştur. Kan basıncı değişiklikleri ve ortostatik kan basıncı değişiklikleri plasebodan uzun sürede önemli ölçüde farklılık göstermemiştir. Duloksetin grubunda kilo kaybı ve karaciğer enzimlerinden alkalaen fosfatazda hafif bir yükselme olmuştur. Bu yükselme klinik açıdan önemsiz olduğu yazarlarca belirtilmiştir. (Raskin ve ark. 2008).

Uzun süreli tedavilerde tüm antidepresanlarda cinsel işlev bozukluğu ciddi sorun oluşturmaktadır. Duloksetin bu açıdan essitalopram ile karşılaştırılmıştır. Bir çalışmada 173 tanesi kadın olan toplam 273 hastada 60 mg/gün dozunda duloksetin, 186 tanesi kadın olan ve essitalopram kullanan toplam 274 hasta ile karşılaştırılmıştır. Bu araştırmada 87 tanesi kadın olan toplam 137 hastalık bir plasebo alan grup da oluşturulmuştur. Toplam 8 ay süreli olan bu çalışmanın ilk 8 haftasından sonra doz ayarlamasına izin verilmiştir. Cinsel işlevler özel bir ölçekle değerlendirilmiştir. Araştırmada tedavinin 4 ve 8. haftalarında cinsel işlev bozukluğu essitalopram grubunda plasebo grubuna göre belirgin olarak fazla bulunmuştur. Esitalopram grubunda duloksetine göre cinsel işlev bozukluğu 4. haftada daha fazla olarak gözlenmiştir. 8. haftada tedaviye bağlı cinsel işlev bozukluğu duloksetin grubunda %33.3 iken essitalopram ile %48.7, plasebo grubunda ise %16.7 de plasebo grubunda bulunmuştur. 12. haftada iki aktif ilaç arasında önemli bir fark gözlenmemiştir. 8. ayda duloksetine bağlı cinsel işlev bozukluğu oranı %33.3 iken essitalopram grubunda %43.6 olmuştur. Bu oran plasebo grubunda ise %25 kadar olmuştur. Cinsel işlev bozukluğuna bağlı olarak ilacın bırakılması ise iki ilaç grubunda benzer oranda bulunmuştur (Clayton ve ark. 2007).

Duloksetinle major depresyon tedavisinde tolerans sorunları 8 plasebo kontrollü çalışmanın toplu sonuçları bir metaanalitik çalışmada karşılaştırılmıştır. Plasebodan ayrılan ve hastaların %5 ve daha fazlasında görülen yan etkiler bulantı (%19.9), ağzı kuruluğu %9.9, baş dönmesi %8.9, yorgunluk %8.3, uyusukluk %7.1, terlemede artma %6.1 ve iştahsızlık %5.9 oranında verilmektedir. Yan etkilere bağlı tedaviyi bırakma olasılığı ise depresyon olgularında %9.7 iken plasebo grubunda %4.2 olmuştur. Duloksetin ile erkeklerde cinsel işlev

sorunlarının kadınlara göre daha fazla olduğu konusunda da gözlemler vardır (Wernicke ve ark. 2005).

Yaygın anksiyete bozukluğunda kullanımı

Yaygın anksiyete bozukluğunun yaşam boyu yaygınlığı %5.7 kadardır (Trivedi ve ark. 2008). Kronik seyirli olduğu ortalama süresinin 6-10 yıl kadar olduğu bilinmektedir. SSRI ve SNRI grubu ilaçlar tüm dünyada yaygın anksiyete bozukluğunda geniş biçimde kullanılmaktadır. Tedavide önemli ilerlemeler sağlanmış olmakla birlikte kalıcı remisyona sağlamanın henüz uzağındayız. Yeni ilaç arayışları depresyona benzer biçimde yaygın anksiyete bozukluğunda da sürmektedir. Anksiyete oluşumunda serotonin yanında NE de rol almaktadır. Bu özelliği ile anksiyete depresyona benzerlik göstermektedir. Duloksetin depresyona eşlik eden anksiyete belirtileri üzerinde yüksek oranda etkin olduğu bilinmektedir. Bu gözlemlerden yola çıkarak duloksetin yaygın anksiyete bozukluğunda da çok sayıda araştırmada denenmiştir. Önerilen ortalama dozu 60 mg/gün'dür.

Pollack ve ark. (2008b) duloksetin ile yapılan plasebo kontrollü çok merkezli çalışmaların toplu sonuçlarını metaanalitik bir çalışmada değerlendirmişlerdir. Araştırmada başlangıç düzeyine göre Hamilton Anksiyete Ölçeği'ne göre (HAMA) %50 ve daha fazla düzelme yanıt olarak, 7 puan ve altı iyileşme olarak değerlendirilmiştir. CGI'ye göre ise 2 ve altı yanıt olarak değerlendirilmiştir. Araştırmada yeti kaybı da değerlendirilmiştir. Karşılaştırmalarda tüm ölçeklerde duloksetin belirgin olarak plasebodan üstün bulunmuştur. Duloksetinde etki 2. haftada başlamaktadır. 2. haftada duloksetin alan grupta olguların %79'unda %50 ve daha fazla HAMA puanında düşme olmuştur. Duloksetinin yaygın anksiyetede yaşam kalitesi üzerinde etkileri de incelenmiştir. Pollack ve ark. (2008a) yaygın anksiyete bozukluğunda yapılan araştırmaları toplayarak metaanalitik olarak değerlendirmişlerdir. Duloksetin alan toplam 668 ve plasebo alan 495 olgunun sonuçları yaşam kalitesi açısından değerlendirilmiştir. Duloksetin plasebodan belirgin olarak üstün bulunmaktadır.

Yaygın anksiyete bozukluğunda uzun süreli kullanımda yinelemelerin önlenmesinde de denen-

miştir. DSM-IV tanı ölçütlerine göre yaygın anksiyete bozukluğu tanısı alan, ortalama yaşı 43.3 olan toplam 887 hastada duloksetin 60-120 mg/gün dozunda 26 hafta süre ile kullanılmıştır. Yinelemelerin önlenmesinde belirgin olarak etkin olduğu ileri sürülmektedir (Davidson ve ark. 2008).

Yaygın anksiyete bozukluğunda yan etkilere bağlı ilacın bırakılması ilaç grubunda %16 iken plasebo grubunda %4 kadar verilmektedir. İlacın bırakılmasına neden olan yan etkiler arasında bulantı, kusma ve baş dönmesidir. Bu yan etkiler ilaç grubunda sıra ile %3.7, 1.4, 1.2; plasebo grubunda aynı oranlar %0.2, 0, 0 olarak verilmektedir.

Diabetik nöropatide kullanımı

Diabetik periferik nöropatide de etkindir. Günde 60 mg dozunda önerilmektedir. Araştırmalarda denenen dozlar 20-120 mg/gün arası dozlardır. Ancak yüksek dozlarda tolerans sorunları artmakta, ek bir terapötik yarar sağlamamaktadır. Ağrı belirtisinde serotonerjik yollardan çok noradrenerjik düzeneklerin daha önemli olduğu kabul edilmektedir. Karşılaştırmalı çalışmalarda dual etkili antidepresanlar SSRI'lardan belirgin olarak üstün bulunmaktadır. Bu gözlem duloksetin için de geçerlidir. Diyabetik nöropatide duloksetinin kan şekeri kontrolünü bozduğuna ait bir gözlem bulunmamaktadır.

Diabetik nöropatide yan etkilere bağlı ilacın bırakılması ilaç grubunda %14 iken plasebo grubunda %7 kadar verilmektedir. İlacın bırakılmasına neden olan yan etkiler arasında bulantı, baş dönmesi, uyuşukluk, ve yorgunluk sayılmaktadır. Bu yan etkiler ilaç grubunda sıra ile %3.5, 1.6, 1.6, 1.1; plasebo grubunda aynı oranlar %0.4, 0.4, 0, 0 olarak verilmektedir.

Fibromiyaljide kullanımı

Fibromiyaljinin genel toplumdaki oranı %2 kadardır. Romatoloji kliniklerinde 3. sıklıkta konan tanıdır. Önemli üretim kaybına yol açan hastalıklar arasındadır. Klinik tabloda yaygın ağrı, adale duyarlılığı, çok sayıda duyarlı nokta, ağrı duyarlılığında değişme, yorgunluk, istenç azlığı, uyku sorunları ve depresif duygudurum sık olarak bulunmaktadır. Eş zamanlı izlenen psikiyatrik tablolar bu hastalığın anksiyete bozuklukları ve

duygudurum bozuklukları ile bağlantılı olduğunu düşündürmektedir. Tedavide antidepresanlar kullanılmakla birlikte patogenezi henüz anlaşılabilmiş değildir. Etiyolojisinde depresyona benzer biçimde serotonerjik ve noradrenerjik disfonksiyonun olabileceği düşünülmektedir. Venlafaksin ve milnasipranın fibromiyaljide etkin olduğu bilinmektedir. Duloksetin de karşılaştırmalı çalışmalarda fibromiyaljide denenmiştir. Etkinliği konusunda görüş birliği vardır. Terapotik etkinin kadınlarda daha belirgin olduğu konusunda gözlemler vardır. Araştırmalarda 60-120 mg/gün dozunda kullanılmıştır (Pae ve ark. 2008).

Russel ve ark. (2008) duloksetini depresyonu olan ve olmayan fibromiyalji hastalarında ağrı şiddeti üzerindeki etkisini çok merkezli, rastgele hasta seçimli, plasebo kontrollü bir araştırmada 6 ay süre ile kullanmışlardır. Duloksetin 20, 60 ve 120 mg/gün dozlarında kullanılmıştır. Duloksetinin belirgin olarak etkili olduğu görülmüştür. Önemli olarak duloksetinin etkinliği olgularda fibromiyalji yanında depresyonun olup olmamasından etkilenmemiştir. İlaç gruplarının vital bulgularında ve laboratuvar parametrelerinde klinik açıdan kayda değer bir değişiklik bulunmamıştır. Etkin doz ise 60 ve 120 mg/gün dozları olmuştur.

Stres üriner inkontinansında kullanımı

Duloksetin hayvan modellerinde rabdosfinkter aktivitesini, kese kapasitesini ve direncini arttırmaktadır. Bunu motor ve duyuşal aferent modülasyon yolu ile yaptığı düşünülmektedir. Son yıllarda yapılan hayvan çalışmaları serotonin ve NE'in idrar yapma işlevini hem santral hem de omurilik düzeyinde kontrol ettiği konusunda gözlemler yayınlanmıştır. Serotonin agonistlerinin parasempatik aktiviteyi baskıladığı ve sempatik ve somatik aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir (Moore 2004, Chapple 2006).

Duloksetin özellikle kadınlardaki stres üriner inkontinansında da etkin bulunmaktadır.

Metaanalitik karşılaştırmalı çalışmalarda plasebo-dan farklılık gösteren yan etkileri arasında bulantı, ağız kruruğu, yorgunluk, insomnia, kabızlık, baş ağrısı, baş dönmesi, uyuşukluk, ishal yer almaktadır. Yan etkilere bağlı ilacı bırakma oranı da duloksetin grubunda % 20.5 iken plasebo grubunda

%3.9 olarak verilmektedir (Wernicke ve ark. 2005, Hurley ve ark. 2006).

Erkeklerde de radikal prostatektomi ve sistektomi sonrası gelişen stres üriner inkontinansla denemiştir. Schlenker ve ark. (2006) 15 tanesi radikal prostatektomi, 5 tanesi de sistektomi uygulanmış 20 hastada duloksetini denemişlerdir. Araştırmada 7 olguda inkontinans tamamen kontrol altına alınmıştır. Diğerlerinde ise inkontinans önemli ölçüde azalmıştır. Hastalarda yorgunluk ve ağız kuruluğu dışında kayda değer bir tolerans sorunu da izlenmemiştir.

Mariappan ve ark. (2007) literatürü tarayarak rastgele hasta seçimli ve kontrollü 9 çalışmanın toplu sonuçlarını incelemişlerdir. Hastalarda ortalama tedavi süresi 3-36 haftadır. İlaç grubunda stres inkontinansının önemli ölçüde düzeldiği, yaşam niteliğinin buna bağlı olarak ilaç grubunda önemli ölçüde düzeldiği izlenmiştir.

Diğer kullanım alanları

Narkolepsi ve kataplekside de etkin olduğu konusunda gözlemler vardır (Izzi ve ark. 2009). Dirençli hipokondriazisin duloksetin tedavisine yanıt verebildiği konusunda olgu sunumu vardır. Politi ve Emanuele (2007) birçok SSRI'ya yanıt vermediği halde duloksetine yanıt veren bir hipokondriazis olgusu yayınlamıştır.

Çocuklarda kullanım güvenliği henüz kanıtlanmamış olmakla birlikte çocuklarda kullanımı ile ilgili olgu sunumları vardır. Desarkar ve ark. (2006) depresyon ve disosiyatif belirtiler gösteren 10 yaşında bir kız çocuğunu duloksetin ile başarılı bir biçimde tedavi etmişlerdir.

Yazışma adresi: Dr. Nevzat Yüksel, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, nyuksel@gazi.edu.tr

KAYNAKLAR

- Acharya N, Rosen AS, Polzer JP ve ark. (2006) Duloxetine. Meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*, 26(6): 587-594.
- Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ ve ark. (2005) Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies. *J Psychiatry Res*, 39:161-72.
- Bymaster FB, 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.
- Chapple CR (2006) Duloxetine for male stress incontinence. *Eur Urol*, 49:958-960.
- Clayton A, Kornstein S, Prakash A ve ark. (2007) Changes in sexual functioning associated with duloxetine, escitalopram, and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Sex Med*, 4:917-929.
- Cymbalta duloxetine HCl (2008) Ürün monografi, Lilly.
- Davidson JRT, Wittchen H, Llorca P ve ark. (2008) Duloxetine treatment for relapse prevention in adults with generalized anxiety disorder: A double-blind placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18:673-681.
- Desarkar P, Das A, Sinha VK (2006) Duloxetine for childhood depression with pain and dissociative symptoms. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 15(8):496-499.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ ve ark. (2002a) Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 63:308-315.
- Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ ve ark. (2002b) Duloxetine, 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatry Res*, 36: 383-90.
- Fava M, Wiltse C, Walker D ve ark. (2009) Predictors of relapse in a study of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Dis*, 113: 263-271.
- Hirschfeld RMA, Mallinckrodt C, Lee TC ve ark. (2005) Time course of depression-symptom improvement during treatment with duloxetine. *Depress Anxiety*, 21: 170-177.
- Hudson JI, Perahia DG, Gilaberte I ve ark. (2007) Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor of duloxetine. *BMC Psychiatry*, 7:43.
- Hurley DJ, Turner CL, Yalcin I ve ark. (2006) Duloxetine for the treatment of stress urinary incontinence in women: An integrated analysis of safety. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 125: 120-128.
- Izzi F, Placidi F, Marciani M ve ark. (2009) Effective treatment of narcolepsy-cataplexy with duloxetine: A report of three cases. *Sleep Medicine*, 10:153-155.
- Mallinckrodt CH, Prakash A, Houston JP ve ark. (2007) Differential antidepressant symptom efficacy: Placebo controlled comparisons of duloxetine and SSRIs (fluoxetine, paroxetine, escitalopram). *Neuropsychology*, 56: 73-85.
- Mariappan P, Alhasso A, Ballantyne Z ve ark. (2007) Duloxetine, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) for the treatment of stress urinary incontinence: A systematic review. *Eur Urol*, 51: 67-74.
- Moore K (2004) Duloxetine: a new approach for treating stress

- urinary incontinence. *Int J Gynecol Obstet*, 86(Suppl 1):53-62.
- Pae C, Marks DC, Han C ve ark. (2008) Letter to editor: Duloxetine: An emerging evidence for fibromyalgia. *Biomed Pharmacother*, 63:69-71.
- Perahia DG, Gilaberte I, Wang F ve ark. (2006a) Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder. *Br J Psychiatry*, 188: 346-353.
- Perahia DGS, Pritchett YL, Kajdasz DK ve ark. (2008a) A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 42: 22-34.
- Perahia DGS, Quail D, Desai D ve ark. (2008b) Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: A multicenter trial comparing 2 switching techniques. *J Clin Psychiatry*, 69: 95-105.
- Perahia DGS, Wang F, Mallinckrodt CH ve ark. (2006b) Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *Eur Psych*, 21: 367-378.
- Politi P, Emanuele E (2007) Successful treatment of refractory hypochondriasis with Duloxetine. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 31: 1145-1146.
- Pollack MH, Endicott J, Liebowitz M ve ark. (2008b) Examining quality of life in patients with generalized anxiety disorder: Clinical relevance and response to duloxetine treatment. *J Psychiatr Res*, 42: 1042-1049.
- Pollack MH, Kornstein SG, Spann ME and et all. (2008a): Early improvement during duloxetine treatment of generalized anxiety disorder predicts response and remission at endpoint. *J Psychiatr Res*, 42: 1176-1184.
- Pritchett YL, Marciniak MD, Corey-Lisle PK ve ark. (2007) Use of effect size to determine optimal dose of duloxetine in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 41: 311-318.
- Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ ve ark. (2008) safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Pharmacol*, 28(1): 32-38.
- Russell IJ, Mease PJ, Smith TR ve ark. (2008) Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136: 432-444.
- Schlenker B, Gratzke C, Reich O ve ark. (2006) Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy. *Eur Urology*, 49: 1075-1078.
- Shelton RC, Andorn AC, Mallinckrodt CH ve ark. (2007b) Evidence for the efficacy of duloxetine in treating mild, moderate, and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol*, 22: 348-355.
- Shelton RC, Prakash A, Mallinckrodt CH ve ark. (2007a) Patterns of depressive symptom response in duloxetine-treated outpatients with mild, moderate or more severe depression. *Int J Clin Pract*, 61(8): 1337-1348.
- Stewart DE, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH ve ark. (2006) Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: Comparisons of safety and tolerability in male and female patients. *J Affect Dis*, 94: 183-189.
- Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ ve ark. (2007) Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*, 27(6): 672-676.
- Trivedi MH, Desai D, Ossanna MJ ve ark. (2008) Clinical evidence for serotonin and norepinephrine reuptake inhibition of duloxetine. *Int Clin Psychopharmacol*, 23: 161-169.
- Wernicke JF, Gahimer J, Yalçın İ ve ark. (2005) Safety and adverse event profile of duloxetine. *Expert Opin Drug Safety*, 4(6): 987-993.
- Wise TN, Perahia DGS, Pangallo BA ve ark. (2006) Effects of antidepressant duloxetine on body weight: Analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 8: 269-278.
- Yüksel N (2007) Antidepresan İlaçlar. "Psikofarmakoloji" içinde. MN Medikal & Nobel Tıp Yayınevi.