

Duloksetin Kullanımına Bağlı Hipertansiyon: Bir Olgu Sunumu



Dr. Osman MERMİ¹, Dr. Murad ATMACA²

ÖZET

Duloksetin major depresyonun yanı sıra, diyabetik nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde kullanılan serotonin ve norepinefrin gerialım inhibitörü olan bir ilaçtır. Kardiyovasküler yan etkiler serotonin ve norepinefrin gerialım inhibitörleri arasında yaygın olmasa da noradrenerjik sistemi etkilediklerinden kan basıncını yükseltmeleri söz konusu olabilmektedir. Yazımızda major depresyon tanısıyla duloksetin tedavisine başladıktan sonra tansiyon yükselmesi olan ve tedavinin sonlandırılmasıyla düzelen bir olguyu sunmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Duloksetin, hipertansiyon, yan etki

SUMMARY

Duloxetine-Induced Hypertension: A Case Report

Duloxetine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, is used for diabetic neuropathic pain and fibromyalgia as well as major depressive disorder. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors may lead to increased blood pressure via their noradrenergic effects in addition to their cardiovascular side effects. In this paper, we report a case with increased blood pressure after the initiation of duloxetine that recovered by discontinuation of the medication.

Keywords: Duloxetine, hypertension, side effect

GİRİŞ

Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri (SNGİ) depresyon tedavisinde kullanılan ikinci nesil ilaçlardır. Venlafaksin 1993 yılında piyasaya çıkmasından bu yana, tüm SNGİ'ler psikiyatristler için major depresyon tedavisinde sık kullanılan ve güvenilir bir seçenek olmuşlardır. Trisiklik antidepresanlar ile karşılaştırıldıklarında SNGİ'lerin tolerabilite ve güvenlik profilleri olumlu olduğundan hasta uyumu ve doz aşımı açısından da tercih edilmektedirler. Bu özellikleri nedeniyle Avrupa ülkelerinde seçici serotonin gerialım inhibitörlerinden sonra en sık reçete edilen (%13.6) ikinci antidepresan ilaç grubunu oluşturmaktadırlar (Bauer ve ark. 2008).

Duloksetin de major depresyonun yanı sıra, diyabetik nöropatik ağrı ve fibromiyalji tedavisinde kullanılan bir SNGİ'dir. En sık yan etkileri bulantı, ağız kuruluğu, baş dönmesi, iştah azalması, kabızlık ve uykusuzluktur (Preskorn ve ark. 2007, Perahia ve ark. 2006).

Kardiyovasküler yan etkiler SNGİ'ler arasında yaygın olmasa da, noradrenerjik sistemi etkilediklerinden kan basıncını yükseltmeleri söz konusu olabilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalarda venlafaksin 200 mg/günün üzerindeki dozlarda, hastalarda klinik olarak anlamlı kan basıncı artışına %5 oranında neden olduğu bildirilmiştir (Feighner 1995). Duloksetinin kan basıncına etkileri venlafaksin kadar olmamakla birlikte kalp atım hızı ve sistolik kan basıncını az fakat anlamlı düzeyde arttırdığı (1-2 mmHg) bulunmuştur (Thase ve ark. 2005). Literatürde SNGİ'lerden venlafaksin ve milnasipran kullanımıyla ilişkili hipertansiyon olguları bildirilmiştir (Pardal ve ark. 2001, De Toledo ve Guerra 2007). Ancak duloksetinin kan basıncını 1-2 mmHg arttırdığı bildirilmesine karşın hipertansiyona neden olduğunu bildiren olguya rastlanmamıştır. Bu yazıda, major depresyon tanısıyla duloksetin başlanan hastada ortaya çıkan hipertansiyon olgusu sunulmuştur.

Geliş Tarihi: 16.07.2014 - **Kabul Tarihi:** 13.10.2014

¹Yrd. Doç., ²Prof., Psikiyatri Bl., Fırat Üniv., Elazığ.

Yrd. Doç. Osman Mermi, e-posta: osmanmermi@hotmail.com

doi: 10.5080/u10168

OLGU

45 yaşında, evli, ilkokul mezunu, kadın hasta; sıkıntı, keyifsizlik ve uykusuzluk şikayetleriyle polikliniğimize başvurdu. Öyküsünde üç ay süresince şikayetleri mevcut olan hastanın daha önce psikiyatri polikliniğine başvurmadığı öğrenildi. Yapılan tüm rutin laboratuvar parametreleri normal olan hastaya major depresyon tanısıyla duloksetin 30 mg/gün ve alprazolam 0.5 mg/gün başlandı. Hastada duloksetin başlandıktan üç gün sonra şiddetli baş ağrısı başlamış ve başvurduğu acil servisimizde yapılan laboratuvar parametreleri normal olarak değerlendirilmiş. Ölçülen kan basıncı 170/110 mmHg olan hastaya nifedipin 30 mg/gün başlanmış ve kan basıncı takibi önerilmiş. Nifedipin 30 mg/gün başlandıktan sonra kan basıncı 140/90 mmHg'a gerileyen hastanın gün içinde başağrısı artınca ve kan basıncı 160/100 mmHg'a kadar yükselince tekrar acil servisimize başvurmuş. Nifedipin 60 mg/güne çıkılan hastanın kan basıncı 120/80 mmHg'e gerilemiş. Bazen gün içinde kan basıncı 140/90 mmHg'a kadar yükselen hasta bir hafta sonraki kontrolü için polikliniğimize başvurdu. Herhangi bir hipertansiyon veya kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve herhangi bir ek ilaç kullanmayan hastanın, psikososyal stres etmeni olmamasına rağmen son bir hafta içerisinde kan basıncının yükselmesinin, duloksetine bağlı olabileceği düşünüldü. Duloksetin kesilip essitalopram 10 mg/gün başlanan hastaya kan basıncı takibinin devamı önerildi. Essitalopram tedavisine geçtikten sonra hastada kan basıncı yükselmesi olmadı. Nifedipin 10 gün içerisinde azaltılarak kesildi ve bu süreçte hastada kan basıncı yükselmesi gözlenmedi.

TARTIŞMA

Herhangi bir kardiyovasküler hastalığı olmayan hastada, duloksetin 30 mg/gün başlandıktan 3 gün sonra şiddetli baş ağrısının başlaması, ölçülen kan basıncının 170/100 çıkması ve ilacı kestikten sonra kan basıncının normale dönmesi olguda gelişen hipertansiyon tablosunun, duloksetin kullanımına bağlı geliştiğini düşündürmüştür.

Kardiyovasküler yan etkiler SNGİ'ler arasında yaygın değildir. Literatür incelendiğinde duloksetinin hipertansiyona yol açtığına dair bir bilgiye rastlanmamıştır. SNGİ grubu ilaçlardan venlafaksin ve milnasipran kullanımıyla gelişen hipertansiyon vakaları bildirilmiştir (Pardal ve ark. 2001, De Toledo ve Guerra 2007).

Venlafaksin 200 mg dozlarının altında görece az olmakla birlikte 200 mg'ın üzerindeki dozlarda hastaların %5.5'inde klinik açıdan önemli (diyastolik kan basıncının ≥ 105 mmHg olması ya da tedavi öncesine göre 15 mmHg'lik bir artış) ve sürekli olan bir kan basıncı yükselmesine neden olduğu gösterilmiştir (Montgomery 2008). 3744 hastanın meta analizinin yapıldığı bir çalışmada, venlafaksin bu etkisinin doza

bağlı olduğu ve diyastolik kan basıncı yüksekliğinin 300 mg/gün üzerindeki dozlarda istatistiksel anlamlılığa ulaştığı belirlenmiştir (Thase 1998). Başka bir çalışmada venlafaksin uzun salınımlı formülasyonunu normal dozlarda (75-150mg) kullanan hastaların yaklaşık % 3'ünün kan basıncının arttığı bildirilmiştir (Thase 1998). Diğer bir çalışmada 100 mg/günden daha düşük dozda venlafaksin kullanan hastalarda kan basıncında yükselme gelişmesi ihtimalinin %2, 100-200 mg/gün kullananlarda %5 olduğu bildirilmiştir (Rudolph ve Derivan 1996). Venlafaksin kullanımına bağlı gelişen hipertansiyonun olası mekanizması, norepinefrin düzeylerindeki artış ve sonrasında noradrenerjik nörotransmisyonun güçlendirilmesi olduğu düşünülmektedir. Venlafaksin hipertansiyonu olanlarda, kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı ve EKG anormallikleri olanlarda kullanılmaması önerilmektedir (Thase 1998).

Milnasipran kullanımında hipertansiyon gelişmesi venlafaksine göre daha azdır. Milnasipranın 100-200 mg/gün dozlarında klinik anlamlılığı olan kan basıncı değişiklikleri saptanmamıştır (ortalama artış <1 mmHg), fakat doza bağlı bir taşikardi (100 mg'da %3, 200 mg'da %6 oranında, kalp atımı >100 /dakika) yapmaktadır (Montgomery 2008).

Serotonin-noradrenalin gerialım inhibitörleri, serotonin ve noradrenalin gerialımını farklı seçicilikte bloke ederler. Milnasipran, serotonin ve noradrenalin gerialımını eşit düzeyde bloke ederken, duloksetinin norepinefrin ve serotonin gerialım blokajı üzerindeki Ki değerleri sıra ile 7.5 ve 0.8 nM, birbirine oranı ise 9'dur. Venlafaksin için bu değerler sıra ile 2480 ve 82 nM, oran ise 30'dur. Bu oranlar; duloksetinin noradrenalin gerialımı üzerindeki etkisinin, venlafaksinden yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca hem serotonin hem de noradrenalin gerialımı üzerindeki etkileri venlafaksinden yüksektir (Bymaster ve ark. 2001). Duloksetin venlafaksine göre daha güçlü noradrenalin gerialım inhibitörü olmasına rağmen kan basıncına etkileri venlafaksine göre daha azdır. Uzun süre devam eden yüksek kan basıncı riski, duloksetin tedavisi sırasında plasebo ile tedavi edilen hastalarda gözlenenenden yaklaşık % 1 daha fazladır. Tuhaf bir şekilde artmış kan basıncı riski, venlafaksin aksine doza bağımlı gözükmemektedir. Olgumuzda da 30 mg/gün dozunda duloksetin kullanımıyla hipertansiyonun ortaya çıkması bu bulguyu desteklemektedir. Bu ilginç bulgular, venlafaksin tedavisi sırasında görülen yüksek kan basıncı sıklığının duloksetinden daha yüksek olmasının sadece çift gerialım inhibisyonun bir fonksiyonu olmayabileceğini akla getirmektedir (Sadock ve Sadock 2000).

Sonuç olarak depresyon tedavisinde kullanılan güvenilir ve etkili bir antidepresan olan duloksetinle tedavi edilen hastaların, tedavi edici dozlarda bile kan basıncının yükselebileceği akılda tutulmalı ve kan basıncı takipleri yapılmalıdır. Duloksetinin kan basıncı üzerine olan etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için sistematik çalışmalara ve olgu bildirimlerine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Bauer M, Monz BU, Montejo AL ve ark. (2008) Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry* 23:66-73.
- Bymaster FP, Dreshfield 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.
- De Toledo Ferraz Alves TC, Guerra de Andrade A (2007) Hypertension Induced by Regular Doses of Milnacipran: A Case Report. *Pharmacopsychiatry* 40:41-42.
- Feighner JP (1995) Cardiovascular safety in depressed patients: focus on venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 56:574-579.
- Montgomery SA (2008) Tolerability of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants. *CNS Spectr* 13(Suppl 11):27-33.
- Pardal PK, John TR, Rathee SP (2001) Venlafaxine induced hypertension: a case report. *Indian J Psychiatry* 43:360-1.
- Perahia DG, Kajdasz DK, Walker DJ ve ark. (2006) Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of milder major depressive disorder. *Int J Clin Pract* 60:613-20.
- Preskorn SH, Greenblatt DJ, Flockhart D ve ark. (2007) Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450 2D6 function in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 27:28-34.
- Rudolph RL, Derivan AT (1996) The safety, and tolerability of venlafaxine hydrochloride: analysis of the clinical trials database. *J Clin Psychopharmacol* 16(Suppl 2):54-61.
- Sadock BJ, Sadock VA (2000) Kaplan&Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry (Çev. A Bozkurt, H Aydın). 8. Baskı, Güneş Kitabevi 3. Cilt; s. 2885.
- Thase ME (1998) Effects of venlafaxine on blood pressure: a meta-analysis of original data from 3744 depressed patients. *J Clin Psychiatry* 59:502-508.
- Thase ME, Tran PV, Wiltse C ve ark. (2005) Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* 25:132-140.

ŞİZOFRENİ DERNEKLERİ

RUH HEKİMLERİNİN İLGİ ve DESTEĞİNİ BEKLİYOR

Şizofreni Dernekleri Federasyonu

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler-ANKARA
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12
e-posta: sizderfed@yahoo.com.tr

Ankara Şizofreni Hastaları ve Yakınları Dayanışma Derneği

Mareşal Fevzi Çakmak sokak 39/6 Beşevler -ANKARA
Tel. 0312 213 39 60 - 0312 212 11 12
e-posta: sizofrenihyd@yahoo.com

Şizofreni Gönüllüleri ve Dayanışma Derneği

Ethemefendi Cad. Fırın Sok., Can Apt. No: 5/5, Erenköy, İSTANBUL
Tel. 0216 363 77 26 • Faks. 0216 302 19 94
www.sizofrenigonulluleri.org
e-mail: bilgi@sizofrenigonulluleri.org

Şizofreni Dostları Derneği

Lamartin Cad., 23/4, Talimhane, Taksim, İSTANBUL
Tel. 0212 256 36 61 • Faks. 0212 256 53 91

İzmit Bizimbahçe Şizofreni Yakınları Dayanışma Derneği

Yenimahalle, KOCAELİ
Tel. 0262 226 69 54

Şizofreni Dayanışma Derneği

1469 Sok. Alsancak, Konak, İZMİR
Tel. 0232 465 05 15

Şizofreni Gönüllüleri Derneği

Ferhuniye Cad., No:1, KONYA
Tel. 0332 350 89 00

Şizofreni ile Yaşam Derneği

Tunca Mah. İzmir Cad. No: 172/2, Karaköy, MANİSA
Tel: 0 236 239 64 71

Ankara Şizofreni ile Yaşamayı Öğrenme ve Destekleme Derneği (AŞ-DER)

Bayındır 1 Sokak Fazıl Bey İş Merkezi No 15/16 Kızılay, ANKARA
Tel: 0312 432 57 87 • Faks: 0312 475 62 98

Şizofreni ve Benzeri Bozukluklar Dayanışma Derneği

Tel: 0532 283 25 85 • Tel: 0224 452 66 66, BURSA