

# Paroksetinin Nörofizyolojik Etkileri ve Klinik Farmakolojisi

Nevzat Yüksel<sup>1</sup>

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

## GİRİŞ

Paroksetin spesifik serotonin geri alım inhibitörleri grubunda yer alan yeni bir antidepresandır. Yapısal olarak etki düzeneği benzer olan diğer ilaçlardan bazı özellikleri ile ayrılır. Fenilpiperidin yapısındadır.

Olağan tedavi dozlarının tek ve yineleyen uygulamalarında psikomotor performansı etkilemez. Yüksek dozlarda ise özgül testlerle ölçülebilen bozukluklara neden olabilmektedir. MSS depresanları ile kombine edildiği zaman sedatif etkide artışa yol açmaz. Araba kullanma performansını da bozamaz.

Paroksetin in vitro çalışmalarda D<sub>2</sub> ve H<sub>1</sub> ve serotonin (5-HT) reseptörlerini etkilemez. Muskarinik reseptörlerden M<sub>3</sub> üzerinde hafif etkisi vardır. Bu etkisi nortriptilinin 1/8'i kadardır. Mianserinin ise 3 katıdır. Amitriptilinden 17.4, imipraminden 2.4 kat daha azdır. Nitrik oksit sentaz (NOS) üzerinde güçlü inhibitör etkisi vardır. Bu özelliği nortriptilinden fazladır. Tablo 1'de bazı antidepresanların bazı reseptörler üzerindeki afiniteleri gösterilmiştir.

5 hidroksitriptofan (5-HTP) ile oluşturulan hiper-mobilitiyi ve antikonvülzan etkisini artırır. P-kloroamfetamin ile oluşan hiper-mobilitiyi uzun süreli olarak inhibe eder. Başta olfaktor bulbektomi ve zorlu yüzme testleri olmak üzere birçok depresyon için hayvan modelinde antidepresan etki yaptığı gösterilmiştir.

## NÖROFİZYOLOJİK ETKİLERİ

### Serotonerjik sistem üzerindeki etkileri

Antidepresanlar arasında serotonin geri alım potensi açısından en güçlü olanıdır. Örneğin bu etkisi fluvoksaminden 5.6, fluoksetinden 23, sertalinden 6.6, sitalopramdan 2.3, klomipraminden 6.7, venlafaksinden 190 kat daha güçlüdür. Norepinefrin (NE) üzerinde etkisi çok azdır. Ancak NE üzerindeki etkisi doz arttıkça artmakta ve grubun diğer üyelerinden daha fazla etki göstermektedir. Serotonin geri alım inhibisyonuna bağlı olarak serotonerjik nöronlarda zaman içinde somatodendritik 1A ve terminal 1B/1D reseptörlerde duyarısızlaşmaya neden olarak serotonin salınımlarında disinhibisyona neden olmaktadır. Bu özellik grubun diğer üyeleri ile paylaşılan bir özelliktir. Paroksetinin serotonin geri alımı üzerindeki etkisi doza bağımlıdır. Mikrodiyaliz çalışmalarında düşük dozlarda bile hücre dışı serotonin düzeyini arttırmaktadır. NE ve dopamin (DA) geri alımı üzerindeki etkileri ancak yüksek dozlarda gerçekleşmekle birlikte bu dozlar grubun diğer üyelerine göre daha düşüktür. NE ve 5-HT üzerindeki etkilerinin birbirine oranı sitalopramdan sonra ikinci sırada yer almaktadır. Bu oran sitalopramda 1500 iken paroksetinde 320 civarındadır (Bourin ve ark. 2001).

Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) serotonin geri alımını negatif allosterik modülasyon yolu ile yaparlar. Ancak serotonin reseptörleri üzerinde

uzun süreli etkileri olabilir ve bu etkileri ilaçlar arasında farklılık gösterir. Örneğin paroksetin prefrontal kortikal alanlarda 5-HT<sub>2a</sub> reseptörlerinin sayısı ve duyarlılığını azaltır. Bu etki yaşla azalır. Serotonin taşıyıcısı moleküler bir kompleks olup bir enzim yanında birçok bağlanma bölgesi içerir. Enzim, enerji üreten Na/K ATPase'dir. Serotonin yanında Na<sup>+</sup> ve SSRI bağlanma bölgeleri içerir. SSRI'lar taşıyıcıda kendilerine özgü yere bağlanarak taşıyıcının etkinliğini azaltırlar (Vaswani ve ark. 2003, Stahl 1998). Böylece geri alım engellenmiş olur.

Birçok antidepresan uzun süreli kullanımda  $\beta$  reseptörlerde sayı ve duyarlılık azalmasına neden olur. Paroksetin ise  $\beta$  reseptörlerde sayı ve duyarlılık azalmasına neden olmaz. Bu özelliği ile diğer birçok antidepresan ilahtan ayrılır. 1B/1D terminal otreseptörlerde duyarsızlaşmaya neden olur. Postsinaptik 1A reseptörlerini ise dolaylı yoldan aktive eder. Somatodendritik 1A reseptörlerinde duyarsızlaşmaya neden olarak serotonin salınımında disinhibisyona neden olur. Böylece aktivasyon normale döner. Klinikte etkinin geç ortaya çıkmasının temel nedeni bu reseptör değişiklikleridir. Ek olarak imipramin etkilerini de taklit eden adaptif değişikliklere neden olur. Örneğin apomorfine oluşan hipotermiyi antagonize eder. Bu etki onun doğrudan NE üzerindeki etkisi ile bağlantılıdır. Paroksetinin yineleyen uygulamaları ile klonidine bağlı hipotermiyi azaltır. Bu olasılıkla  $\alpha_2$  reseptör duyarlılığı değişiklikleri ile bağlantılıdır. Kemirgenlerde spontan lokomotor aktiviteyi etkilememektedir. H<sub>1</sub> afinitesi yoktur. Sedasyona neden olmaz. Alkol etkilerini de arttırmaz.

Paroksetinin Raphe ve kortikal 1A reseptörleri üzerindeki etkisi farklılık göstermektedir. Bilindiği gibi PET bağlama yöntemi ile MSS'de nörotransmitter düzeyleri ölçülebilmektedir. SSRI uygulamasının ardından sıçanlarda Raphe bölgesinde serotonin artışı gösterilebilmektedir. Giovacchini ve ark. (2005) araştırmalarında maymunlarda akut paroksetin infüzyonunun etkilerini PET bağlama yöntemi ile araştırmışlardır. 3 saatlik bir infüzyonun ardından Raphe bölgesinde 1A bağlaması önemli ölçüde azalmıştır. Bu azalma bu bölgede hücre dışı serotonin düzeyinde artmanın göstergesidir. Bu azalma reseptörlerde internalizasyonla

bağlantılıdır. Serebral kortikal bağlamada ise geçici bir artma olmaktadır. Bu olasılıkla Raphe'de otreseptör inhibisyonuna bağlı bir azalmadır.

Trombosit ve serum serotonin konsantrasyonları, trombosit monoamin oksidaz (MAO) aktivitesi, plazma kortizol ve prolaktin düzeyi paroksetin ve tianeptin alan depresyon hastalarında tedavi öncesi ve 4 haftalık tedavi sonrasında ölçülerek karşılaştırılmıştır. Bilindiği gibi paroksetin bir SSRI'dır. Tianeptin ise tersine serotonin geri alımını arttırmaktadır. Tianeptinle tedavi olan hastalarda bir değişme olmazken paroksetin alan olgularda, tedaviye yanıtla bağlantılı olmaksızın tüm hastalarda trombosit serotonin düzeyi önemli ölçüde azalmıştır. Başlangıçta trombosit serotonin düzeyi yüksek olan hastalar paroksetine yanıt vermemişlerdir. İki tedavi ile de serum serotonin, trombosit MAO aktivitesi, plazma kortizol ve prolaktin düzeyleri değişmemiştir. Tedavi öncesi trombosit serotonin düzeyinin paroksetine yanıtı kestirmede kullanılabileceği ileri sürülmüştür (Mück-Şeler ve ark. 2002).

Buspiron ve azapironlarla yapılan deneysel çalışmalar postsinaptik 1a reseptörlerinin anksiyete, duygudurum ve ısı regülasyonu ile bağlantılı olduğunu göstermektedir. 5-HT<sub>2</sub> reseptörleri yukardaki işlevlere ek olarak cinsel işlev, uyku, obsesyon ve kompulsiyonlar, yeme davranışları, varsanılar, psikoz ve panik atakları ile bağlantılıdır. 5-HT<sub>3</sub> ise bulantı, kusma, iştah, gastrointestinal sistem (GIS) motilitesi üzerinde rolü vardır. Anksiyete ve bilişsel ilevlerdeki rolü belirsizdir. Psikiyatrik hastalıklardaki etkinlikleri farklı yollarla bağlantılıdır. Prefrontal serotonerjik projeksiyonlar üzerindeki etkileri antidepresan etkilerinden sorumludur. Raphe'den bazal gangliyonlara giden yollar üzerindeki etkiler obsesif kompulsif bozukluktaki etkilerden sorumludur. Hipokampal bağlantılar üzerindeki etkiler panik bozukluğundaki etkilerden sorumludur. Hipotalamik bağlantılar üzerindeki etkileri yeme bozuklukları üzerindeki teraopotik etkilerden sorumludur (Stahl 1998).

### Endokrin etkileri

SSRI'ların endokrin sistem üzerinde akut ve kronik birçok etkileri vardır. Akut dönemde ACTH ve kortizol, büyüme hormonu (GH), prolaktin, oksisi-

tosin ve renin salınımı artmaktadır. Ancak tüm etkiler tüm SSRI'larca paylaşılmamaktadır. Örneğin fluvoksamin prolaktin salınımını arttırmaz (Raap ve ark. 1999). Damariçi L-triptofan enjeksiyonuna GH yanıtı insanda postsinaptik 1A işlevini ölçmek için iyi bir deneysel modeldir. Çok sayıda araştırmada depresyon olgularında GH yanıtında azalma olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluk antidepresan tedavi ile düzeltilmektedir. Serotonerjik etki hem hastalarda hem de normal kontrollerde bu reseptör işlevini arttırmaktadır. Ancak bu değişikliğin ortaya çıkış zamanı konusunda bilgilerimiz eksiktir. Adaptif reseptör değişiklikleri klinik etkiler yanında nöroendokrin yanıtları da değiştirir. Nöroendokrin etkiler ilaçlar arasında farklılık gösterir. Sağlıklı gönüllülerde klomipramin damariçi L-triptofan uygulamasının ardından iki saat içinde GH salınımını arttırmaktadır. Porter ve ark. (1999) araştırmalarında paroksetin ve venlafaksin L-triptofan enjeksiyonuna yanıtı değerlendirmişlerdir. Araştırmalarında yaşları 18-40 yaşları arasında olan 12 sağlıklı insanı kullanmışlardır. Önceden venlafaksin alan olgularda L-triptofan uygulamasının ardından GH yanıtında önemli ölçüde artış olmuştur. Önceden paroksetin alan grupta GH yanıtında artış olmamıştır. Bu gözlem paroksetine bağlı serotonerjik işlev artışında postsinaptik 1A reseptörünün rolünün olmadığını göstermektedir.

Hayvan deneylerinde diğer SSRI'lardan farklı olarak kortizolü etkilemez. ACTH düzeyini arttırmaz. Büyüme hormonu, LH, testesteron ve melatonin düzeylerini etkilemez. Uygunsuz ADH salınımına neden olabilir (Kubota ve Miyata 2006). Oliguri, serum ozmolalitesinde düşme ve hiponatremiye neden olabilir.

#### **Dopaminerjik sistem üzerindeki etkileri**

Nakayama (2002) paroksetinin prefrontal kortekste (PFC) serotonin ve dopaminin hücre dışı düzeylerine etkisini sıçanlarda mikrodiyaliz yöntemi ile araştırmıştır. 5-HT<sub>3</sub>'nin nukleus akkumbenste (NAc) DA salınımına neden olduğu bilinmektedir. Bu salınımın 5-HT<sub>3</sub> aracılı olması kuvvetle muhtemeldir. Ayrıca öncelikle NAc olmak üzere hem bu alanda hem de PFC'deki dopaminerjik aktivasyon pekiştirme ve ödül yaşantısı ile bağlantılıdır. Bu araştırmada mPFC'de paroksetinin

hücre dışı DA miktarını önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur. Bu etkinin 5-HT<sub>3</sub> antagonisti granisetron ile inhibe edilmesi de burada aracı reseptörlerin 5-HT<sub>3</sub> olduğunu göstermektedir.

Paroksetinin 1A antagonistleri ile kombine olarak kullanımında amfetamin yoksunluğunda görülen ödül defisitlerini ortadan kaldırmaktadır. Amfetamin yoksunluğunda depresyonun temel belirtilerinden olan zevk azlığı sık olarak izlenmektedir. Bu belirti şizofreninin negatif belirtileri arasında da yer almaktadır. Sıçanlarda kendi kendini uyarma yöntemi ile paroksetinin 1A antagonistleri ((2'-methoxy-phenyl)-1-[2'-(n-(2"-pyridinyl)-p-iodobenzamido]-ethyl- piperazine (p-MPPI) gibi), ile kombine kullanım, amfetamin yoksunluk eşliğinde yükselme görülmüştür. Bu yükselme paroksetin ve p-MPPI tek tek kullanıldığında izlenmemektedir. (Markou ve Harrison 2005). Benzer gözlemler nikotin yoksunluğu için de geçerlidir. Bu gözlemden yola çıkarak SSRI ve 1A antagonistlerinin bağımlılık tedavisinde kullanılabileceği düşünülebilir.

#### **Elektrofizyolojik etkileri**

Hayvan ve insan deneylerinde paroksetin kullanımı ile EEG kayıtlarında sedasyon belirtileri izlenmez. EEG'de uyanıklık düzeyini artırır. Bu etkisi doza bağımlıdır. Hayvan deneylerinde uyanıklık düzeyini artırır. Uyku latansını geciktirir. Yavaş dalga uykusunu azaltır, REM ise baskılanır. REM üzerindeki etkileri dozla artar. Depresyon olgularında sabah verilen paroksetin yavaş dalga uykusunu arttırabilmektedir. Ayrıca uykuya dalma süresini de kısaltmaktadır. Toplam uyku süresini etkilememektedir.

Paroksetinin serotonerjik etkisi uyku parametreleri kullanılarak sitalopram ile karşılaştırılmıştır. Bilindiği gibi SSRI'lar olasılıkla beyin sapı serotonin düzeyini artırarak REM baskılanmasına neden olurlar. Bir araştırmada 12 sağlıklı gönüllüde benzer dozların uyku parametreleri üzerine etkileri araştırılmıştır. Her iki ilaçla da REM önemli ölçüde baskılanmıştır. Uyku bölünmesi de her iki ilaçla da artmıştır. Bu iki parametredeki değişikliklerin doğrudan serotoninle bağlantılı olduğu kabul edilmektedir. Ancak REM baskılanması ve uyku bölünmesi her ikisi de paroksetin grubunda daha belirgin olmuştur (Wilson ve ark. 2004).

### Kolinerjik sistem üzerindeki etkileri

Paroksetinin antikolinerjik etkisi klomipramin ve fluvoksamin ile karşılaştırılmıştır. SSRI'lar arasında muskarinik reseptör afinitesi en yüksek olan paroksetindir. Bir araştırmada sözkonusu üç ilacın oksotremorinle oluşan tremor, spontan defekasyon ve pasif kaçınma davranışı üzerindeki etkileri farelerde karşılaştırılmıştır. Paroksetin ve klomipramin oksotremorinle oluşan tremoru inhibe etmiş, spontan defekasyonu azaltmış, pasif kaçınma davranışını ise bozmuştur. Bu etkilerin paroksetinde klomipraminden az, fluvoksaminden fazla olduğu görülmüştür (Fujishiro ve ark. 2002). Depresyonda, hayvan modellerinde kolinerjik sistemin duyarlılığının arttığı gözlenmektedir. Kolinerjik bozukluklar REM latansında azalmaya ve REM yoğunluğunda artmaya neden olur. Bu bozukluklar, bilindiği gibi depresyon olgularında izlenen bozukluklardır. Antikolinerjik etkinin antidepresan etkiye katkıda bulunduğu kabul edilmektedir.

Beyinde nikotik asetil kolin reseptörleri (nAChR) farklı altbirim kompozisyonlarına sahiptir. Her altbirim farklı genlerle kontrol edilmektedir. Fryer ve Lukas (1999) doku kültürleri ile yaptıkları araştırmalarında paroksetinin  $\alpha 3\beta 4$ -nAChR reseptörlerini bloke ettiğini göstermişlerdir. Bu etki sertralin ve nefazodon ile de gözlenmektedir. Daha yüksek dozlarda V274T- $\alpha 7$ -nAChR üzerinde de blokaj etkisi gözlenmektedir. Bu gözlemler nAChR reseptör altbirimlerinin antidepresan için hedef olabileceğini göstermektedir.

### Kardiyovasküler etkileri

Kalp üzerindeki etkileri olağan tedavi dozlarında trisiklik antidepresanlardan belirgin olarak azdır. Bu etkileri yüksek dozlarda artmaktadır. Klinik kullanım dozlarında hafif kinidin benzeri etkisi vardır. Hayvan deneylerinde PQ uzaması, hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi izlenebilmektedir.

Olağan dozlarda insanda kalp hızını, kan basıncı ve EKG parametrelerini etkilemez.

### P maddesi

Depresyonda P maddesi düzeyi yüksek bulunmaktadır. Antidepresan tedavinin, birçok beyin alan-

larında P maddesini azalttığı bilinmektedir. Bu azalma, tedaviye yanıt verenlerde daha belirgin olmaktadır. Etkilerini nörokinin reseptörleri aracılığı ile gösterir. Reseptörleri NK1, NK2 ve NK3 olmak üzere 3 tanedir. P maddesi etkilerini NK1 üzerinden gösterir. NK1 reseptörlerinin seçici antagonistlerce blokajının, serotonerjik nöral iletimi arttırdığı bilinmektedir. Duygudurum üzerinde modülatör etkisi vardır. NK1 antagonistleri bunaltı gidericidir. Serotonerjik 1A reseptörünün, NK1 antagonistleri tarafından sayı ve duyarlılıkları azaltılmaktadır. Bu şekilde serotonerjik nöral iletim artar. MK-869 gibi P maddesi antagonistleri antidepresan etki yapmaktadır.

NK1 antagonistleri paroksetine bağlı kortikal serotonin artışını arttırmaktadırlar. NK1 antagonistleri ile SSRI kombinasyonlarında zorlu yüzme gibi hayvan modellerinde antidepresan etkide artma olmaktadır (Chenu ve ark. 2006, Hökfelt ve ark. 2001).

### Glutamaterjik sistem

Son yıllarda glutamaterjik sistemin birçok psikiyatrik hastalığındaki rolü konusunda bilgilerimiz artmıştır. Özellikle iyonotropik NMDA reseptörlerinin glutamat ile aşırı uyarılmasının hücre ölümüne yol açtığı bilinmektedir. Bu süreç depresyon yanında birçok nörolojik hastalığın da temelinde yer alan fizyopatolojik düzeneklerden biridir. NMDA antagonistleri antidepresan etki yapmaktadırlar. Örneğin ketamin hayvan modellerinde antidepresandır. AMPA reseptörleri için de benzer şeyler söylenmektedir. Örneğin AMPA reseptör aktivasyonu beyin kaynaklı nörotrofik faktörleri (BDNF) arttırmaktadır. BDNF'nin antidepresan etki yaptığı bilinmektedir. AMPA etkisini arttıran maddeler hayvan modellerinde antidepresan etki yapmaktadırlar. Martinez-Turrillas ve ark. (2002) araştırmalarında farklı etki düzeneği olan desipramin ve paroksetinin AMPA reseptörler üzerindeki etkilerini sıçanlarda incelemişlerdir. İki ilaçta da akut tedavide AMPA reseptörleri üzerinde bir etki saptanmamıştır. 21 günlük kronik tedavi süresinin sonunda sıçanlar son enjeksiyondan 24 saat sonra öldürülerek AMPA reseptörleri yeniden değerlendirilmiştir. GluR1 ve GluR2/3 reseptör altbirimlerinde membran fraksiyonlarında her iki ilaçla da artma olduğu bulunmuştur. Toplam

**Tablo 1.** Antidepresan ilaçların değişik nörotransmitterler ve reseptörler üzerindeki etkileri (nörotransmitterler için IC50 ve reseptörler için nM/L olarak Ki değerleri)

	5HT	NE	DA	$\alpha 1$	$\alpha 2$	H1	M
Amitriptilin	87	79	0.91				
Desipramin	1400	12	0.0086				
Fluoksetin	25	500	5000	5900	>10000	1000	1300
Fluvoksamin	6.2	1100	180				
İmipramin	100	65	0.65				
Maprotilin	6100	12					
Mirtazapin	5000	2000	Yok	?	?	?	?
Paroksetin	1	350	5100	>10000	>10000	1000	89
Reboksetin	1070	8	>10000	>10000	>10000	1400	3900
Sertralin	7	1400	48	300	5000	>10000	500
Sitalopram	3	3900	>10000	4500	>10000	470	2900
Essitalopram	1.1	7841	>10000				
R-sitalopram	36	>10000	>10000				
Venlafaksin	39	213	2800	>10000	>10000	>10000	>50000

(Kent 2000 ve Brunello ve ark. 2002'den uyarlanmıştır)

miktar ise değişmemiştir. Bu etki hipokampal alanlarda belirgin olmuş, frontal kortikal alanlarda izlenmemiştir. Bu gözlemler antidepresanlara bağlı bu etkilerin depresyon tedavisindeki önemini göstermekte ve depresyon oluşumundaki nöronal değişikliklere ışık turmaktadır.

### Nörotrofik faktörler

Hayvan deneylerinde BDNF antidepresan etki yapar. Antidepresan ilaçlar BDNF gen ifadelerini arttırmırlar. Ancak ilaçların BDNF gen gen ifadeleri üzerindeki etkileri zaman içinde farklılık gösterebilmektedir. Örneğin tranilsipromin ve fluoksetin ile 14 günlük tedavinin ardından, dört saatte azalma gözlenirken 24 saatte tranilsipromin, fluoksetin, paroksetin ve sertralinle artma gözlenmektedir. Tek enjeksiyonu ardından ise bu ilaçların hepsinde 4 saatte downregülasyon oluyorken, ilaç sonrası 24 saatte tranilsipromin, fluoksetin ve paroksetinle değişiklik gözlenmemektedir. Nörotrofin 3 gen ifadeleri ise etkilenmemektedir. Sonuç olarak antidepresanların BDNF ve nörotrofik faktörler üzerindeki etkilerinin basit bir artma veya azalmadan öte karmaşık bir süreç olduğu ileri sürülmektedir (Coppell ve ark. 2003).

## KLİNİK FARMAKOLOJİ

### Farmakokinetik

Paroksetin, fluoksetin ve sitalopram gibi rasemik bir karışım değildir. Saf enantiyomerdir. Bu onun farmakokinetiğinin diğer bazı SSRI ilaçlara göre daha uniform olmasını sağlar.

Oral yola iyi emilir. Emilimi gıdalardan ve anti-asitlerden etkilenmez. Dağılım hacmi çok geniştir. Bifazik bir metabolizma gösterir. Yoğun bir şekilde karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Bu metabolizmada bir doyumluk sözkonusudur. Bu nedenle yineleyen uygulamalarda çizgisel olmayan bir farmakokinetik gösterir. Ortalama yarı ömrü 24 saat kadardır. CYP 2D6 için yavaş metabolize edicilerde yarı ömür uzamaktadır. Yarı ömrü kişiler arasında 7-65 saat arasında değişmektedir. Bu özelliği ile günde tek doz kullanıma izin verir. Plazma denge düzeyi yaklaşık 7-14 günde oluşur. Terapotik etkinlik ve plazma düzeyi ve yan etkiler arasında bağ kurulamamıştır. Bu özelliği ile diğer özgül serotonin geri alım engelleyicilerine benzer. %95 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Bu özelliği ile proteine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşebilir. Bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

**Tablo 2.** Paroksetin farmakokinetiği ile ilgili bazı parametreler

Biyoyararlanımı, %	>64
T max, saat (aralık)	5 (1-11)
Plazma proteinlerine bağlanma, %	93
Dağılım hacmi (L/kg) (aralık)	17 (3-28)
Klerens (L/saat)	36-167
Yarı ömür	18(7-65)
Ortalama denge düzeyi konsantrasyonu (ng/ml)	100-600
İdrarda değişmeden atılan miktar (% oral doz)	<2

(DeVane 1999'dan uyarlanmıştır)

Metabolitlerinin aktivitesi ihmal edilebilecek kadar azdır. İnaktif olarak kabul edilmektedir. Ana molekülün %5'inden azı değişmeden idrar ve feçes yolu ile atılmaktadır. İdrarla değişmeden atılan miktar oral dozun %2'sinden azdır. Atılımı bifaziktir. Metabolizmasında 2D6 ve 3A4 rolü vardır. 2D6 inhibitörleri ile paroksetin plazma düzeyi önemli ölçüde artmaktadır. Bu enzimlerin inhibitör ve indüktörleri ile substratları ile etkileşir. Paroksetin aynı anda p-glikoprotein (PGP) substratıdır. Etkileşmelerinde bunun da rolü vardır. Karaciğerde ilk geçiş metabolizmasına uğrar. Alınan paroksetinin önemli bir bölümü %36 kadarı feçesle atılır. Dağılım hacmi geniş olup kişiler arasında 3.1-28 L/kg arasında değişkenlik gösterebilmektedir. 20 mg/gün dozunda AUC 191ng/hr/mL ile 1481 ng/hr/mL arasında değişmektedir. 20-50 mg/gün doz aralığında C max 10.7-31.1 ng/ml, C min 5.1-11.7 arasında değişmektedir. Tek dozda biyoyararlanımı %50'nin altında iken yineliyen uygulamalarda önemli ölçüde artar. Diğer lipofilik maddelere benzer biçimde yoğun biçimde karaciğerde metabolize olur. Metabolizmasında ilk aşama metilen dioksi köprüsünün osidatif metabolizma ile açılması ve dengesiz erken katekol metabolitlerine parçalanmasıdır. Ardından meta pozisyonunda metilasyon yolu ile meta-metoksi veya para pozisyonunda para-metoksi türevlerine parçalanır. Ardından bu iki metabolit de sülfirik asit ve glukronik asitle konjuge olarak atılır. İlk reaksiyon yani oksidatif parçalanma CYP sistemi ile olur. Metilasyon işlevi ise diğer enzimlerce yapılır. O-metilasyon işlevi katekol O metil transferaz aracılığı ile olur. Meta O metil metabolit, veya gukronid ve sülfat metabolitler zayıf metabolize edicilerde düşük miktarlarda olmaktadır. Ancak para O metil metabolit veya glukronik asit

konjugatları hızlı ve yavaş metabolize edicilerde eşit oranda bulunmaktadır (Hiemke ve Härtter 2000). Büyük ölçüde böbrekler, ikinci olarak da feçes yolu ile atılır. Birçok polar metaboliti saptanmıştır. Bunların hiçbiri aktif değildir. Yapısı tam olarak bilinmeyen bir metaboliti paroksetine benzer biçimde spartein metabolizmasını inhibe etmektedir (DeVane 1999). 2D6 polimorfizmleri paroksetin plazma düzeyini etkilemektedir. Sawamura ve ark. (2004) araştırmalarında bu konuyu araştırmışlardır. 10, 20, 30 ve 40 mg/gün dozlarında plazma düzeylerini ölçmüşler, artan dozlarda kinetiğin çizgisel olmayan biçimde değiştiğini görmüşlerdir. 2D6\*10 alel gösterenlerde olmayanlara göre plazma düzeyi 10 mg/gün dozunda belirgin olarak yüksek bulunmuştur. \*1/\*1, \*1/\*10 ve \*10/\*10 aleli gösterenlerde yüksek dozlarda belirgin bir fark bulunmamıştır. 2D6\*5 aleli olanlar olmayanlara göre belirgin olarak plazma düzeyi yüksek olmuştur. Ancak bu alelde aradaki fark istatistiksel açıdan önemli ölçüde bulunmamıştır. Yazarlar bunu hasta sayısının azlığına bağlamaktadırlar. Tablo 2'de paroksetinin farmakokinetiği ile ilgili bazı parametreler, Tablo 3'te CYP sistemi üzerinde SSRI ilaçların ve diğer bazı antidepresanların inhibisyon özellikleri verilmektedir.

Ueda ve ark. (2006) 2D6 polimorfizminin paroksetin plazma düzeylerine etkilerini 55 Japon hastada araştırmışlardır. Paroksetin yoğun biçimde 2D6 ile metabolize olur. Olgulara ortalama  $24 \pm 10$  mg/gün (10-40 mg/gün) paroksetin en 2 hafta süre uygulanmış. Bu şekilde denge düzeyine ulaşılmıştır. 10, 20, 30 ve 40 mg/gün dozlarında paroksetin düzeyi sıra ile  $15.8 \pm 15.0$ ,  $47.4 \pm 32.0$ ,  $101.2 \pm 59.9$  and  $177.5 \pm 123.6$  ng/ml olarak saptanmıştır. CYP2D6T5, CYP2D6T10 ve CYP2D6T41 alel sıklıkları sıra ile %1.8, %41.8 ve %1.8 olarak

**Tablo 3.** Özgül serotonin geri alım engelleyicileri ve yeni antidepresanların CYP450 üzerindeki inhibisyon etkileri

Antidepresan	Sitokrom P450					
	1A2	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
Bupropion						2B6++
Fluoksetin	+	++	++	++++	-	+
Norfluoksetin	+	++	++	++++	-	++
Sertralin	++	++	++	+	-	+
Paroksetin	++	++	++	++++	-	++
Fluvoksamin	++++	++	+++	+	-	0
Sitalopram	+	0	0	+	0	0
Desmetilsitalopram	0	0	0	+	0	+++
Essitalopram						2C19+
Trazodon						+
Venlafaksin	0	0	0	+	-	+
O-desmetilvenlafaksin	0	0	0	0	-	0
Mirtazapin	+	-	-	+	-	+
Reboksetin	0	0	0	+	-	

Greenblatt 1998, Kent 2000, Karnik 2005, Spina ve ark. 2003'ten uyarlanmıştır.

bulunmuştur. Araştırmanın önemli bulgularından birisi paroksetin düzeyinin kişiler arasında 500 kata dek ulaşan farklılık göstermesidir. Bu farklılık doz ve kiloya göre düzeltme yapıldığında farklılık 70 kat kadar olmaktadır. 2D6\*2 aleli enzim aktivitesini önemli ölçüde arttırmaktadır. Denekler sahip oldukları fonksiyonel alellere göre sınıflandırıldıklarında bir fonksiyonel aleli olanlarda 2 aleli olanlara göre paroksetin plazma düzeyi belirgin olarak artmaktadır.

Paroksetinin terapötik etkinliği ile plazma düzeyi arasında bağ yoktur. Plazma düzeyi 2D6 inhibisyonu ile bağlantılıdır. Doz arttıkça 2D6 inhibisyonu artar. Plazma düzeyi de çizgisel olmayan biçimde artar (Vaswani ve ark. 2003).

Paroksetinle klinik etkinlik plazma düzeyi arasında bağ olmamakla birlikte 10 ng/mL kan düzeyinde yanıt olasılığı %50 iken, paroksetin düzeyi 40-120 ng/mL arasında olanlarda yanıt olasılığı %76 olarak verilmektedir. Ancak 20 ve 40 mg/gün dozlarının etkinliklerinin karşılaştırılması halinde 20 mg/gün dozunun optimal olduğu görülmektedir.

### Klinik kullanım

Serotonerjik etkili diğer ilaçlarla serotonin sendromu olasıdır. Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOI) ile kombine edilemez. Böyle bir kombi-

nasyonda serotonin sendromu ve hipertansif kriz olabilir. Birinden diğerine geçerken arada en az iki haftalık bir ara bırakılmalıdır. Serotonin sendromu (SS) lityumla kombinasyon için de geçerlidir. Bu kombinasyonda da serotonin sendromu olabilir. Digoksinle kombinasyonda ciddi bir etkileşme bildirilmemiş olmakla birlikte digoksinin terapötik indeksi dar bir ilaç olması nedeni ile kombinasyonda dikkatli olunmalıdır. Trisikliklerle kombinasyonda da dikkatli olunmalıdır. Bilindiği gibi trisiklikler büyük ölçüde 2D6 substratıdır. Paroksetin ise bu enzimin güçlü bir inhibitörüdür. Fenotiazinlerle ve tip I antiaritmiklerle de etkileşebilir. Astemizol, cisaprid, pimozid, terfenadin, tiyoridazinle de tehlikeli etkileşmeleri olabilir. Bu ilaçlarla kombine edilememelidir. Metabolizmasında 3A4'ün de rolü vardır. 2D6 ve 3A4'ün inhibitör, indüktör ve substratları ile etkileşmesi beklenir.

Yaşlılarda atılım yarı ömrü ve plazma doruk düzeyi gençlere göre artar. Bu nedenle yaşlılarda düşük dozda başlanmalı ve gereksinime ve toleransa göre doz ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliğinde de atılımı yavaşlar, plazma konsantrasyonu artar. Ancak bu değişikliklerin kreatinin klerensinin 30 ml/dakikanın altına düşmüş hastalarda sözkonusu olduğu da akılda tutulmalıdır. Bu nedenle ağır böbrek hastalarında da doz ayarlaması gerekir.

Paroksetin süte geçer. Süte geçen miktar annenin

aldığı dozla bağlantı gösterir. Geçen oran %1.13-1.25 (0.5–2.24) kadardır. Bazen saptanabilir oranlara ulaşmaz. Süte geçen miktar fluoksetin ve sitaloprama göre daha azdır. Sertralin fluvoksamin-den ise daha fazladır (Begg ve ark. 1999).

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

## KAYNAKLAR

- Begg EJ, Duffull SB, Saunders DA ve ark. (1999) Paroxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*, 48:142-147.
- Bourin M, Chue P and Guillon Y (2001) Paroxetine: A review. *CNS Drug Reviews*, 7(1):25-47.
- Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S ve ark. (2002) The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 12:461-475.
- Chenu F, Guiard BP, Bourin M ve ark. (2006) Antidepressant-like activity of selective serotonin reuptake inhibitors combined with a NK1 receptor antagonist in the mouse forced swimming test. *Behav Brain Res*, 172:256-263.
- Cherek DR, Lane SD, Pietras CJ ve ark. (2002) Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology*, 159:266-274.
- Coppel AL, Pei Q, Zetterström TSC (2003) Bi-phasic change in BDNF gene expression following antidepressant drug treatment. *Neuropharmacology*, 44:903-910.
- DeVane CL (1999) Metabolism and Pharmacokinetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 19(4):
- Fryer JD, Lukas RJ (1999) Antidepressants noncompetitively inhibit nicotinic acetylcholine receptor function. *J Neurochem*, 72:1117-1124.
- Fujishiro J, Imanishi T, Onozawa K ve ark. (2002) Comparison of the anticholinergic effects of the serotonergic antidepressants, paroxetine, fluvoxamine and clomipramine. *Eur J Pharmacol*, 454:183-188.
- Giovacchini G, Lang L, Ma Y ve ark. (2005) Differential effects of paroxetine on raphe and cortical 5-HT1A binding: A PET study in monkeys. *Neuroimage*, 28:238-248.
- Greenblatt DJ, vonMoltke LL, Harmatz JS ve ark. (1998) Drug interactions with newer antidepressants. Role of human cytochromes P450. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 15):19-27.
- Hiemke C, Härtter S (2000) Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors *Pharmacology & Therapeutics*, 85: 11-28.
- Höckfelt t, Pernow B, Wahren J (2001) Substance P: a pioneer amongst neuropeptides. *J Int Med*, 249:27-40.
- Karnik NS, Maldonado JR (2005) Antidepressant and statin interactions: A review and case report simvastatin and nefazodon-induced rhabdomyolysis and transaminitis. *Psychosomatics*, 46 (6): 565-568.
- Kent JM (2000) SNRIs, NaSSAs, and NaRIs new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355: 911-918.
- Kubota T, Miyata A (2006) Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with paroxetine. *J Anesth*, 20:126-128.
- Markou A, Harrison AA, Chevrette J ve ark. (2005) Paroxetine combined with a 5-HT1A receptor antagonist reversed reward deficits observed during amphetamine withdrawal in rats. *Psychopharmacology*, 178: 133-142.
- Martinez-Turrillas R, Frechilla D ve ark. (2002) Chronic antidepressant treatment increases the membrane expression of AMPA receptors in rat hippocampus. *Neuropharmacology*, 43: 1230-1237.
- Mück-Şeler D, Pivac N, Şagud M ve ark. (2002) The effects of paroxetine and tianeptine on peripheral biochemical markers in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 26: 1235-1243.
- Nakayama K (2002) Effect of paroxetine on extracellular serotonin and dopamine levels in the prefrontal cortex. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 365:102-105.
- Porter RJ, McAllister-Williams RH, Young AH (1999) Acute effects of venlafaxine and paroxetine on serotonergic transmission in human volunteers. *Psychopharmacology*, 146:194-198.
- Raap DK and Van de Kar LD (1999) Selective serotonin Reuptake inhibitors and Neuroendocrine function. *Life Sciences*. Vol. 65, No. 12. s.1217-1235.
- Sawamura K, Suzuki Y, Someya T (2004) Effects of dosage and CYP2D6-mutated allele on plasma concentration of paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*, 60: 553-557.
- Spina E, Scordo MG D'Arrigo C (2003) Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 17:517-538.
- Stahl SM (1998) Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors. Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affect Dis*, 51:215-235.
- Ueda M, Hirokane G, Morita S ve ark. (2006) The impact of CYP2D6 genotypes on the plasma concentration of paroxetine in Japanese psychiatric patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30: 486-491.
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003) Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27: 85-102 .
- Wilson SJ, Bailey JE, Rich AS ve ark. (2004) Using sleep to evaluate comparative serotonergic effects of paroxetine and citalopram. *Eur Neuropsychopharmacol*, 14:367-372.