

Agomelatin Kullanımına Bağlı Gelişen Karaciğer Enzim Yüksekliği

Gülçin Elboğa, Feridun Bülbül, Gökay Alpak, Ahmet Ünal, Haluk Savaş

ÖZET:

Agomelatin kullanımına bağlı gelişen karaciğer enzim yüksekliği

Majör depresyon psikiyatrik hastalıklar içinde en sık görülen hastalıklardan biridir. Klasik antidepresan tedaviler depresyonun tüm belirtilerini tedavi etmekte yetersiz kalabilmektedir. Bundan dolayı farklı mekanizmalarla etki eden antidepresan tedaviler geliştirilmeye başlanmıştır. Bu tedavilerden biride agomelatin'dir. Agomelatin melatonin hormonunun sentetik analogu olan bir ilaçtır. Melatonin MT1 ve MT2 reseptörlerinin aktivitesini uyararak ve serotonin 5HT2C reseptör aktivitesini inhibe ederek etki gösterir. Agomelatin kullanan hastalarda karaciğer enzim yüksekliği açısından dikkatli olunması önerilmektedir. Bu olgu sunumunda agomelatin'e bağlı gelişen karaciğer enzim yüksekliği ve tedavi süreci sunulacaktır.

Anahtar sözcükler: agomelatin, karaciğer enzim yüksekliği, majör depresyon

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):41-3

ABSTRACT:

Agomelatine-induced elevation of liver enzymes

Major depression is one of the most frequently seen psychiatric disorders. Classical antidepressant treatments might be insufficient in treating all symptoms of depression. Therefore, antidepressant treatments which work through different mechanisms have been developed. One of these therapies is agomelatine. Agomelatine is a drug which is a synthetic analogue of melatonin hormone. Melatonin works by stimulating the activities of MT1 and MT2 receptors and inhibiting the activity of serotonin 5HT2C receptor. It is recommended to be cautious in patients taking agomelatine in terms of liver enzyme elevation. In this case report, agomelatine-induced elevation of liver enzymes and the treatment process will be presented.

Key words: agomelatine, elevated liver enzymes, major depression

Journal of Mood Disorders 2013;3(1):41-3

MD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gaziantep-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Feridun Bülbül, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD, Gaziantep-Türkiye

Telefon / Phone: +90-342-360-6060/76362

Elektronik posta adresi / E-mail address: frdnblbl@yahoo.com

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Kasım 2012 / November 5, 2012

Bağıntı beyanı:

G.E., F.B., G.A., A.Ü., H.S.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

G.E., F.B., G.A., A.Ü., H.S.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Majör depresif bozukluk; büyük bir hastalık maliyetine sebep olmakta, fiziksel hastalık, intihar girişimi gibi ciddi sorunlarla ilişkilendirilmekte ve farklı belirtilerle ortaya çıkabilmektedir. Psikomotor belirtiler, uyku düzensizlikleri, somatik ve ağrı belirtileri, anksiyete, diurnal ya da mevsimsel özelliklerin olması gibi birçok farklı klinik belirti buna örnek verilebilir (1). Klasik antidepresanlar genellikle çoğu belirtileri tedavi etmekte başarılı olsa da depresyonun bütün belirtilerini tamamen tedavi etmekte başarılı olamamakta ya da yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle antidepresanların klasik etki mekanizması dışında etki eden antidepresan ilaçlar geliştirilmeye başlanmıştır.

Bu anlamda agomelatin sirkadiyen ritmi yeniden yapılandırarak depresyonun tedavisine diğer antidepresanlardan farklı bir yaklaşım getirmiştir. Agomelatin melatonin hormonunun sentetik analogu olan bir antidepresan ilaçtır. Agome-

latinin biyotransformasyonunda rol alan majör CYP enzimi CYP1A2'dir (2). Melatonin MT1 ve MT2 reseptörlerinin aktivitesini uyararak ve serotonin 5HT2C reseptör aktivitesini baskılayarak gösterir (3). Bu reseptörler sirkadiyen ritimlerin düzenlenmesinde görev alırlar. Bunun yanında antidepresan ve anksiyolitik etkileri vardır. Agomelatinin farmakolojik profili sayesinde serotonerjik, noradrenerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve histaminerjik yan etkileri yoktur. Bundan dolayı cinsel işlev bozukluğu, vücut ağırlığında değişiklik, gastrointestinal belirtiler, uykusuzluk ve serotonerjik sendroma yol açmaz. Bu özellikler hastanın tedavi uyumunu da artırmaktadır (4). Bu anlamda agomelatin diğer antidepresanlara karşı üstünlük göstermekle birlikte kullanımını kısıtlayan özellikleri mevcuttur. Bunlardan birisi de karaciğer üzerine olan etkisidir. Agomelatin'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve sitokrom P450 1A2 enzim baskılayıcı ilaçlarla kullanımı önerilmektedir (5). Agomelatin kullanımı ile karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilmekte ve nadir de olsa ciddi karaciğer

reaksiyonlarına sebep olabilmektedir. Bu yan etkiden dolayı tedavi süresince karaciğer işlevlerinin rutin laboratuvar yöntemleriyle izlenmesi gerekmektedir (6).

Bu olguda kronik majör depresyon tanısı olan, bir ay süre ile agomelatin tedavisi kullanan, karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle agomelatin tedavisi kesilen ve ilaç tedavisi kesildikten sonra karaciğer enzimleri normale dönen bir hasta sunmayı planladık.

OLGU SUNUMU

Elli bir yaşında, lise mezunu, ev hanımı, dul, iki çocuk annesi, kadın hasta. Kliniğimize mutsuzluk, huzursuzluk ve karamsarlık şikayetleri ile başvurdu. Yaklaşık on yıldır devam eden moral bozukluğu, keyifsizlik, umutsuzluk ve isteksizlik tarifleyen hastanın belirtilerine son altı aydır gerginlik hissi ve ölüm düşüncelerinin eklendiği tespit edildi. Uyku miktarında azalma ve iştah değişiklikleri tarifleyen hastanın, on yıldır farklı zamanlarda olmak üzere birçok gruptan antidepresanı yeterli doz ve sürede kullandığı, duygudurum düzenleyici ve antipsikotiklerle birlikte kullanıldığı tespit edildi. Bu süreçte iki aydan uzun süren bir iyileşme döneminin olmadığı saptandı. Manik ya da hipomanik dönem tespit edilmedi. Ruhsal durum muayenesinde; öz bakımı azalmış, yaşında gösteren hasta işbirliğine yatkın görünüyordu. Duygudurumu depresif, duygulanımı duygudurumla uyumlu, algı kusuru tarif etmeyen hastanın spontan dikkati azalmış bulundu. Hem uzak hem yakın geçmişe ait hatırlama güçlüğü tarifleyen hastanın bellek muayenesinde bu yönde bir bulgu tespit edilmedi. Yargılaması ve soyutlaması doğal olan hastanın düşünce içeriğinde değersizlik ve işe yaramazlık düşünceleri vardı. Hastaya DSM-IV-TR tanı ölçütlerine göre “kronik majör depresyon” tanısı konuldu (7). Hastadan alınan bilgiye göre tedaviye yanıtızsızlık sebebi ile bir ay önce kullandığı ilaçların kesildiği, agomelatin 25 mg/gün şeklinde tekli tedaviye başlandığı öğrenildi. Tedavi öncesinde gönderilen AST:14, ALT:27 olmak üzere rutin kan değerleri normal düzeyde olan hastanın bir ay sonra karaciğer enzim düzeylerinde yükseklik tespit edildi. Fizik muayenede; hastanın genel durumu iyi, şuuru açık, yönelimi normaldi. Kan basıncı 130/80, nabız 92/dk ve ateş 37.2°C olarak ölçüldü. Diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Hastanın plazma AST değeri 81 (normal değeri 5-34 U/L), plazma ALT değeri 118 (7-45 U/L), plazma ALP değeri 135 (45-129 U/L), plazma GGT değeri 104 (5-38 U/L) olarak bulundu. Serolojik tetkiklerinde Brucella aglütinasyonu negatif, HBsAg ve AntiHCV negatif,

Anti HBs pozitif olarak bulundu. Serum kolestrestol düzeyi 222 (110-200 mg/dl), LDL kolesterol düzeyi 144 (57-129 mg/dl), trigliserid düzeyi 96 (30-150 mg/dl) olan hastanın beyin manyetik rezonans görüntülemesi doğaldı. Hastanın tiroid işlev testleri normal sınırlardaydı. Ek ilaç kullanımı yoktu. Hastanın kliniği ve laboratuvar değerleri sonucunda hastada agomelatin kullanımına bağlı olarak gelişmiş olması olası karaciğer enzim yüksekliği düşünülerek, iç hastalıkları anabilim dalına danışıldı. İç hastalıkları anabilim dalının önerisiyle agomelatin tedavisi kesildi. Hastanın karaciğer işlev testleri ve hepatit markerları tekrarlandı. İlaç kesildikten on gün sonra hastanın plazma AST değerinin 25 U/L, ALT değerinin 29 U/L, ALP 117 U/L ve GGT değerinin 56 U/L'ye gerilediği tespit edildi. Hepatit markerları negatif olan, alkol yada ek ilaç kullanım öyküsü olmayan hastada kan lipid değerleri normalin üst sınırına yakın bulundu ve hastanın takipleri boyunca aynı değerlerde gözlemlendi. Böylece agomelatin'e bağlı karaciğer enzim yüksekliği tanısı doğrulandı.

Psikiyatrik sağaltım açısından, özellikle özkıyım düşünceleri ve depresif duygudurumu olan hastaya anestezi bölümüne danışarak EKT başlandı. Milnasipram 25 mg/gün olacak şekilde ilaç tedavisi düzenlendi ve dozu kademeli olarak 100 mg/gün'e artırıldı. EKT protokolu tamamlanan hasta depresif belirtilerinin gerilemesi ve özkıyım düşüncesinin kalmaması üzerine ayaktan takip edilmek üzere taburcu edildi.

TARTIŞMA

Bu olgu majör depresyon tanısıyla takip edilen, daha önce bilinen bir karaciğer hastalığı hikayesi bulunmayan, agomelatin kullanımını sonrası karaciğer enzimlerinde artış saptanan ve agomelatin kesilmesi sonrası karaciğer enzimleri normale dönen ülkemizden bildirilen ilk olgudur.

Agomelatin'in karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanılmaması ve agomelatin kullanımını planlanıyorsa transaminaz testlerinin düzenli aralıklarla takibi önerilmektedir (6). Agomelatin kullanımına bağlı transaminaz yüksekliğinin %1.1 insidansla ve özellikle de 50mg/gün doz alan hastalarda görüldüğü gözlenmekte ve genellikle tedavinin sonlanmasıyla geri dönüşümlü olduğu bildirilmektedir (8). Bizim olgumuzda agomelatin 25 mg/gün dozuyla karaciğer enzimlerinde yükselme olmuştur. Bu da başlangıç dozunda bile karaciğer enzim yüksekliği oluşabileceğini göstermektedir. Agomelatin kesilmesinden sonra karaciğer enzimlerinde düzelme olması genel bilgileri doğrulamaktadır.

Karaciğer enzim yüksekliği bildirilen diğer antidepresanlardan imipramin, klomipramin, fluvoksamin, mirtazapin ve mianserinin de transaminaz yüksekliğine sebep olabileceği, genellikle belirtisiz ve ilacın kesilmesiyle geri dönüşümlü bir tablo ile seyrettiği bildirilmiştir (9). Seçici serotonin geri alım baskılayıcılarına bağlı hepatotoksite ile ilgili olarak çok sayıda olgu mevcuttur. Fluoksetin ve paroksetin en sık transaminaz yüksekliği yapabilen ilaçlardır (10). Yine venlafaksin ve duloksetine bağlı karaciğer işlev testlerinde anormallikler (11), nadir de olsa bupropiyon ve sertraline bağlı transaminaz yüksekliği olan olgular bildirilmiştir (10,12).

Agomelatinin cinsel yan etkilerinin az oluşu, kilo değişik-

liğine sebep olmaması, kesilme sendromunun görülmemesi nedeniyle tedaviye uyumu artırmaktadır (8). Agomelatinin en sık bildirilen yan etkileri ise, sıklık sırasına göre baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, ağız kuruluğu, ishal, uyku hali, yorgunluk, karın ağrısı ve anksiyete şeklinde sıralanmıştır (13). Hepatotoksite ise nisbeten az görülen ancak ilacı kesmeyi gerektirecek nitelikte önemli bir yan etkisidir.

Sonuç olarak; agomelatinin başlangıç dozunda bile karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olabileceği; bu nedenle agomelatin tedavisine başlamadan önce ve başladıktan sonra karaciğer işlev testleriyle hastaların takip edilmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar:

1. Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation. *Curr Neuropharmacol*. 2010;8:287-304.
2. Howland, Robert H, A Benefit-Risk Assessment of Agomelatine in the Treatment of Major Depression. *Drug Saf*. 2011;34:709-31.
3. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman Tancredi A, Pateau V, Rivet JM, Cussac D. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2c receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;306:954-64.
4. Kasper S, Hamon, M. Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:117-26.
5. Howland, Robert H, A Benefit-Risk Assessment of Agomelatine in the Treatment of Major Depression. *Drug Saf*. 2011;34:709-31.
6. Zajecka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010;30:135-44.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington, APA, 1994.
8. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011;21:703-9.
9. Yüksel N. Genel Tıpta Antidepresan Kullanımı. *Klinik Psikiyatri*. 1999;4:7-25.
10. Persky S, Reinus JF. Sertraline hepatotoxicity: a case report and review of the literature on selective serotonin reuptake inhibitor hepatotoxicity. *Dig Dis Sci*. 2003;4:939-44.
11. Feinberg SS. Correction of venlafaxine and duloxetine induced transaminase elevations with desvenlafaxine in a patient with Gilbert's syndrome. *CNS Spectr*. 2010;15:53-5.
12. Hu KQ, Tiyyagura L, Kanel G, Redeker AG. Acute hepatitis induced by bupropion. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1872-3.
13. Stuart AM. Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16:633-8.