

Agomelatinin Klinik Kullanımı: Major Depresyon

Nevzat Yüksel¹

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

GİRİŞ

Depresyon epizodik seyirli, süregelen ve sık görülen bir hastalıktır. Genel toplumda yaşam boyu prevalans %15 kadardır. Hayat boyu risk erkekler için %3-12, kadınlar için %10-26'dır. Türkiye Ruh Sağlığı Profili Çalışması'nda 12 aylık depresif nöbet yaygınlığı kadınlarda %5.4, erkeklerde %2.3, tüm nüfusta %4.0 olarak verilmektedir (Kılıç 1998). Depresyon Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre yeti kaybına yol açan hastalıklar sıralamasında 4. sıradadır. Önümüzdeki 8-10 yılda birinci sıraya yükselmesi beklenmektedir. Depresyon konusunda yapılan çok merkezli çalışmalara göre depresyon hızında artış görülmektedir. Buna ek olarak başlangıç yaşı daha erken olmakta, kadın-erkek oranı da giderek azalmaktadır.

Unipolar depresif olguların %85 ya da daha fazlası bilinen olağan tedavi yöntemlerinden yararlanır. Tedavi edilmeyen olgular ise 6-24 ayda remisyona girerler. %5-10 kadar olguda ise iki yıldan fazla sürer. Tedavi ile bu süre birkaç hafta ile birkaç aya indirilebilmektedir. Tedaviye erken başlamak yanıt alma süresini kısaltır. Yanıt alma süresi ağır ve süregelen olgularda daha uzundur. Erken başlayanlarda yinleme olasılığı daha yüksektir. Stres etkenleri ile başlaması arasında bir ilişki olabilmekle birlikte bu zorunlu değildir. Depresyon yaşam boyu ataklar ve yinelemelerle sürer. Olguların %30-50 kadarı yinelememektedir. Kalıntı belirti gösterenlerin oranı %30-50 kadardır. Kalıntı belirtilerin varlığı erken yinleme ve işlevsellikte bozulmanın ve sürmesinin nedenidir.

İlacın kesilmesi ile yinleme olasılığı düzelmenin hemen ardından en yüksektir. %25 olgu 12 hafta içinde, %12 olgu ise 4 hafta içinde yineler. Ardından yinleme olasılığı düzenli bir biçimde azalır. Toplam yinleme oranı ilk ataktan sonra %50, 2. ataktan sonra %70, 3. ataktan sonra %90 kadardır. Antidepresan ilaç tedavisinin erken kesilmesi ile yinelemeler arasında belirgin bir ilişki bulunmaktadır. Örneğin bir yıldan önce ilaç kesilmesi ile bir yıl içinde yinleme olasılığı %50 iken, antidepresan tedavinin remisyondan sonra bir yıl sürdürülmesi ile yinleme olasılığı %10-15'e kadar düşmektedir.

Depresyon yineleyen bir hastalık olması nedeniyle yaşam kalitesini önemli ölçüde bozan bir hastalıktır. Depresyon fiziksel hastalıklara sık olarak eşlik etmekte, tedaviyi zorlaştırmakta, maliyetleri arttırmakta ve fiziksel hastalıklara bağlı mortaliteyi de arttırmaktadır.

Yukarıdaki bilgiler depresyonun ve tedavisinin önemini açıkça göstermektedir (Yüksel 2006). Bu bağlamda agomelatin yeni ve farklı bir seçenek sunmaktadır.

AGOMELATİN

Depresyon oluşumunda biyolojik ritim değişikliklerinin önemi bilinmektedir. İnsanda bu ritimler yalnızca dış dünyadan gelen uyarılarla sağlanmaz. Bu uyarılarla bağlantılı içsel yanıtlar da biyolojik ritimde önemlidir. Merkezi sinir sisteminde bu

suprakiazmatik nukleus ile sağlanır. Endojen ritimlerin yalnızca duygulanım ve duygudurum bozuklukları ile bağlantılı olmadığı, birçok organ sisteminin bu ritimlerden etkilendiği de bilinmektedir. Bu ritimlerin bir bölümü genetik kontrol altındadır. Biyolojik saatte ve hücrel zamanlamanın organizasyonunda rol alan genler çok sayıdadır. Bu genlerdeki polimorfizmlerden bazılarının mani ve depresyon oluşumu ile bağlantılı olduğu da bilinmektedir. Bunlardan iki tanesi diğerlerine göre özel önem taşımaktadır. Birincisi saat (clock) ikincisi ise Bmall genleridir. Bu genler diğer hücrel zamanlama genleri ile etkileşerek biyolojik ritimleri oluştururlar. Saat genindeki polimorfizmlerin ritim bozukluğuna yol açtığı hayvan deneyleri ile kanıtlanmıştır (Kennaway 2010). Agomelatin etki düzeneği monoamin sistemi dışında ve biyolojik ritimle bağlantılı olan ilk antidepresandır (Girish ve ark. 2010). Bu açıdan hekimler için ilgi odağı olmalıdır.

Birinci ve ikinci nesil antidepresanların etki düzeneği depresyonda monoamin hipotezine dayanır. Bu hipoteze göre serotonin, noradrenalin ve dopaminerjik yetersizliğin giderilmesi ile depresyonun düzeleceği varsayılmaktadır. Oysa bu ilaçların hiçbirine yanıt vermeyen depresyon azımsanamayacak orandadır. Bu görüşün düzelme depresyonlar için bir açıklaması yoktur. Ayrıca bir nörotransmitter üzerinden etki eden ilaçlarda farklı belirti kümeleri sürebilmektedir. Kalıntı belirtilerin yinelenme için birinci derecede önemli olduğu bilinmektedir. Serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) ve serotonin noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI) tolerans yönünden trisikliklere göre belirgin üstünlük göstermekle birlikte cinsel yan etkiler, kilo alma, bellek bozuklukları önemli bir sorun olarak durmaktadır. Bu sorunlar tedavi uyumunu bozmaktadır. SSRI ve SNRI ile cinsel yan etkiler genel olarak %25.8-80.3 kadar verilmektedir. Agomelatin, bupropion, moklobemid, mirtazapin ile bu açıdan önemli bir sorun izlenmemektedir (Serretti ve Chiesa 2009). Monoaminerjik ilaçlarda yanıtın da haftalar içinde ortaya çıkması diğer önemli bir sorundur. Bu dönem içinde geçici kötüleşmeler olabilmesi, intihar riskinin artması gibi ciddi sorunların da nedeni olmaktadır. Ayrıca serotonerjik antidepresanlarla oluşan iyilik hali triptofan azlığı gibi serotonin

düzeyini etkileyen durumlarda geri dönmektedir. Artık depresyonun bir veya daha fazla nörotransmitterle açıklanamayacağı, depresyonun çok daha kompleks klinik durum olduğu artık herkes tarafından kabul edilmektedir. Gerçekte depresyon bir hastalık olmaktan çok bir sendromdur. Etiyolojide sirkadyen ritim bozuklukları da önemli bir yer tutmaktadır (Gorwood 2010, Hamon ve Bourgoin 2006).

Depresyonda melatonin hipokampal sinaptik plastisiteyi bozduğu, depresyonu taklit eden belirtiler olduğu gözlenmektedir. Bu gözlemler melatonin ve depresyon ilişkisi gösteren gözlemlerdir (Hamon ve Bourgoin 2006). Agomelatin bilinen tüm diğer antidepresanlardan ayrılır. Melatonerjik etkilidir. Melatonin 1 (MT₁) ve melatonin 2 (MT₂) reseptörleri üzerinde agonist, serotonin 2c reseptörlerinde ise antagonist etkilidir. MT₁ ve MT₂ üzerindeki afinitesi melatonine benzer düzeydedir. MT₁ ve MT₂ G proteinleri ile ortak çalışır. cAMP ve cGMP düzeyini azaltır. Bu etkisi ile sirkadyen ritmi ve uyku uyanıklık ritmini düzeltir (Girish ve ark., 2010). Serotonin düzeyini etkilemez. Bilinen antidepresanların önemli bir bölümü 1a otoreseptörlerinde duyarsızlaşmaya yol açarak serotonin salınımında dizinhibisyona yol açmaktadır. Agomelatin hayvan deneylerinde akut ve süregen kullanımında 1a reseptörlerinde ve bağlantılı G proteinlerinde bir değişikliğe yol açmamaktadır. Ek olarak 1a uyarımı ile oluşturulan elektrofizyolojik değişikliklere de neden olmamaktadır. Bu gözlemler agomelatinin klinik etkisinin SSRI'lerden tamamen farklı olduğunu göstermektedir (Hanoun ve ark. 2004). Özgün reseptör afinite profili nedeni ile bir kronobiotik olduğunu söyleyebiliriz (Hickie and Rogers 2011). Agomelatin hayvan deneylerinde sukroz tercihini arttırmaktadır. Major depresyon olgularında da anhedoni belirtilerini azaltmaktadır. Bu etkisi özellikle 2c antagonizmine bağlı olduğu düşünülmektedir. 2c uyarımının nükleus akkümbeşte dopamin salınımını inhibe ettiği bilinmektedir. Antagonizminin de tam tersine salınımı arttırması beklenir (Der-Avakian ve Markou 2012). Seçici 2c antagonizmi ışığın melatonin sentezi üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırmaktadır. Agonistleri ise tersine melatonin sentezini inhibe eder. 2c reseptörü ve serotonerjik sistem doğrudan sirkadyen ritimde rol alır.

Gerçekte 2c reseptörleri sirkadyen ritimde önemli olan alanlarda, suprakiazmatik çekirdek yanında depresyon oluşumunda önemli alanlarda serebral korteks, hipokampus, amigdala ve talamusta yoğun olarak bulunmaktadır (San ve Arranz 2008).

Merkezi sinir sisteminde diğer reseptörler üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Antidepresan etkide bu reseptör aktivite profilinin ne ölçüde sorumlu olduğu açık olmamakla birlikte bu etkileri ile depresyonda bozulmuş sirkadyen ritmi düzelttiği, diğer antidepresanlardan tamamen farklı bir etki yaptığı görülmektedir. Depresyonda vücut sıcaklığı sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Ancak depresyonda uykuda vücut sıcaklığında düşme eğilimi normallere göre daha azdır. Plazma kortizol düzeyi daha yüksektir. Ayrıca deksametazonla da süprese olmama eğilimindedir. Plazma melatonin düzeyi sağlıklı kontrollerde uykuda yüksek oranda artış gösterir. Depresyonda bu artış gerçekleşmez veya minimal olur. Agomelatin benzersiz reseptör aktivite profili ile bu değişiklikleri düzeltmektedir (Valdoxan Uzman Monografi 2011). Sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalarda melatonin salgısı, vücut ısısı ve kalp hızı değişmelerinde faz kaymasına neden olduğu gösterilmiştir. Bu etkileri terapötik etkisinin de hızlı başlamasının nedeni olmalıdır. Avrupa'da 2009 yılında piyasaya verilmiştir (Gorwood 2010, Demyttenaere 2011).

Serotonin 2c reseptörleri G proteinlerine bağlıdır. Suprakiazmatik çekirdek, frontal korteks, hipokampus ve bazal gangliyonlarda yoğun olarak bulunur. Depresyondaki duygudurum, motor aktivite ve bilişsel işlev bozukluklarının oluşmasında rol alır. 2c antagonizminin frontal alanlarda dopamin ve norepinefrin düzeyini arttırdığı bilinmektedir (San ve Arranz, 2008). Agomelatin bu özelliği ile antidepresan ve bunalıtı giderici etki yapar. Önemli olarak depresyonda azalmış olan yavaş dalga uykusunu artırır. Bu etkilerine ek olarak hipokampusta nörogenezi artırır. Glutamat salınımını, glukokortikoid reseptör gen ifadelerini ve bazı nörotrofik faktörleri arttırarak nöral koruyucu etki yapar. Bu etkileri antidepresan etkiye de katkıda bulunmaktadır (Girish ve ark. 2010). SSRI ilaçların yavaş dalga uykusunu azalttığı, uykunun başlangıç döneminde REM siklusunu bozduğu bilinmektedir (Hickie and Rogers 2011). Serebral palsi için hayvan modellerinde agomela-

tonin, melatonine benzer biçimde glutamat analogu ibotenat ile oluşturulan beyaz madde kistlerinin önemli ölçüde küçülmesine neden olduğu gözlenmiştir. Melatonin eksitotoksik etkenin uygulanmasından sonraki iki saat içinde etkin olurken agomelatin 8 saat içinde etkin olmaktadır (Gressens ve ark. 2008). Sıçanlarda yapılan deneylerde belleği güçlendirici etkisi vardır. Bu etkilerinin 2c antagonist ve melatonerjik etkileri ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir (Bertaina-Anglade ve ark. 2011). Uyku ve uyku parametreleri üzerindeki etkileri benzodiyazepinlere göre daha iyidir. Benzodiyazepinler ertesi gün bazen gün boyu sedasyona yol açabilmekte, işlevselliği bozabilmektedir. Bilişsel ve psikomotor performansı bozabilmekte, anterograd amneziye yol açabilmektedir. Ayrıca önemli bir sakıncası da klinik etkinliği kaybolabilmekte, tolerans gelişebilmektedir. Bağımlılık potansiyeli de diğer önemli sakıncalarındandır. Melatonin agonistlerinde böyle bir etki izlenmemektedir (Srinivasan ve ark. 2011).

Melatonin bilindiği gibi pineal bezden salınır. Plazmada en yüksek düzeyine gece 02.00-03.00 saatleri arasında ulaşır. Dışardan verilen melatoninin yarı ömrü 20-30 dakika kadardır. Biyoyaralanımının düşüklüğü karaciğerdeki ilk geçiş metabolizması ile bağlantılıdır. Suprakiazmatik çekirdekte özgün reseptörlere bağlanarak faz değişimlerini ve sirkadyen ritmi sağlar. Ek olarak plazmada melatonin düzeyinin artması ile uykuya eğilim artar, beden ısısı düşer, uyanıklıkta azalma olur. Reseptörleri suprakiazmatik çekirdek yanında hipotalamus, substansiya nigra, hipokampus, serebellum, ventral tegmental alan ve nukleus akkumbenste yoğun olarak bulunur. Bu alanların homeostazi ve termoregülasyonu sağlamada birincil rolleri vardır. Nörodejeneratif hastalıklarda melatonin reseptörlerinde değişiklikler olması nörodejenerasyondan koruyucu bir rolü olabileceğini düşündürmektedir. Gerçekten oksidatif stresten ve buna bağlı mitokondriyal disfonksiyon için koruyucudur. Bu etkileri göreceli olarak yüksek dozlarda izlenir. Bu özellikleri nedeni ile nörodejeneratif hastalıklarda denenmektedir (Cardinali ve ark. 2012, Hickie ve Rogers 2011, Srinivasan ve ark. 2011).

Melatonin bazı hayvan modellerinde antidepresan etki yapmakta, süregen stresin etkilerini de azalt-

maktadır. Agomelatin dışında melatonin analoglarının klinik etkileri konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır (Hickie ve Rogers 2011). Ramelton bir agomelatin analogu olup Japonya'da geliştirilmiştir. FDA tarafından uyku için kullanımı 2005 yılında onaylanmıştır (Srinavsan ve ark. 2011). Agomelatinin birçok hayvan modelinde antidepresan etkileri denenmiştir. Glukokortikoid reseptör işlevleri azaltılmış transgenik farelerde etkisi, akut stres ve faz kayması sonrası melatonin yanında desipraminle de karşılaştırılmıştır. Agomelatinin hayvanlardaki davranışsal değişiklikleri tersine çevirdiği, anksiyeteyi azalttığı görülmüştür. Agomelatin melatonine göre sirkadien vücut ısısı siklusuna etkisi yönünden üstün bulunmuştur. Agomelatin araştırmada steroid ve ACTH düzeyinde kayda değer bir değişikliğe yol açmamıştır. Araştırmacılar agomelatinin kronobiyotik özelliğini vurgulamışlardır (Barden ve ark. 2005).

Yukarıda da belirtildiği gibi SSRI ve SNRI gibi ilaçlarda kalıntı belirtiler, kilo alma ve cinsel yan etkiler ek olarak önemli bir sorundur. Örneğin ağrı ve diğer somatik belirtilerin kalıntı belirtiler arasında olması olasılığı %69, anksiyete %46-60, uyku sorunları %44, yorgunluk ve gün içinde uyku hali %38, bilişsel bozulma %30, iritabilite için ise bu oran %34-66 kadardır. Bu kalıntı belirtiler yaşam kalitesini önemli ölçüde bozmakta, yinelemeler için önemli bir belirteç olmaktadır. Agomelatin doz atlamalarında ve ilaç kesilmesi ile yoksunluk belirtilerine de neden olmamaktadır (Llorca 2010). Yoksunluk belirtileri açısından paroksetinle karşılaştırılmıştır. Agomelatin ile ilacın kesilmesinin ardından iki haftada kesilme belirtileri ilaç alan gruptan farksız bulunmuştur. Paroksetinle ise ilk haftada yoğun kesilme belirtileri izlenmiştir (Montgomery ve ark. 2004).

Antidepresan tedavinin önemli eksiklerinden birisi de etkinin haftalar içinde ortaya çıkmasıdır. Bu gecikme tedaviye uyumu olumsuz yönde etkilemektedir. Etkinin erken çıkmasının bu dönemdeki öz kıyım olasılığını azaltacağını ve tedaviye uyumu da arttıracığını söyleyebiliriz. Son yıllarda erken yanıtın terapötik etkinin sürmesinde belirteç olduğu konusunda gözlemler artmaktadır. Agomelatinin etkilerinin ilk haftalarda ortaya çıktığı birçok çalışmada gözlenmiştir (Lam 2010).

ETKİNLİK

Mevcut antidepresanların klinik etkinlikleri bazı sorunları da beraberinde getirmektedir. Örneğin trisiklik antidepresanların uyku sürekliliği üzerindeki etkileri değişkendir. Yavaş dalga uykusunu etkilemezler. Ancak REM baskılanmasına yol açarlar. Sedatif etkileri belirgin olup ertesi gün uyuşukluğa yol açarlar. SSRI ilaçlar ise uyku sürekliliği üzerinde önemli bir etkileri yokken REM baskılanmasına yol açarlar. Bazen de insomnia nedeni olurlar. Serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörlerinde uyku sürekliliği olumsuz yönde etkilenmekte, REM de baskılanmaktadır. Trazodonun uyku sürekliliği ve yavaş dalga uykusunu artırıcı etkisi vardır. Ancak antidepresan dozlarında sedasyona yol açmaktadır. Mirtazapin ile özellikle düşük dozlarda sedatif etki yoğun olmaktadır. Bupropion REM baskılanması yanında yavaş dalga uykusunu azaltmaktadır. Metabolik ve cinsel yan etkiler ise önemli bir bölümünde ortakdır. Elimizdeki antidepresanların etkinlikleri yanında ciddi sorunları da beraberinde getirdiği, önemli yan etkileri olduğunu söyleyebiliriz. Diğer bir anlatımla var olan antidepresanlar hekim ve hastaların gereksinimlerini tam olarak karşılamamaktadır. Agomelatin bize tamamen farklı bir etki ve yan etki profili sunmaktadır (Lam 2007).

Agomelatinin etkinliği çok sayıda plasebo kontrollü çalışmada sınanmıştır. Bu çalışmalarda agomelatin birçok antidepresan ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmaların önemli bir bölümünde agomelatin karşılaştırılan ilaç kadar etkin bulunmuştur. Kennedy ve Emsley (2006) DSM-IV ölçütlerine göre major depresyon tanısı konmuş 212 hastada agomelatin 25-50 mg doz aralığında çift kör ve plasebo kontrollü olarak 6 haftalık sürede denemişlerdir. Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği ve Klinik Global İzlenim Ölçeği'ne göre agomelatin belirgin olarak plasebodan üstün bulunmuştur. Araştırmada doz artımı yanıt olasılığını arttırmıştır. İlk iki haftada yanıt vermeyen olgular 50 mg/gün dozunda ilaca yanıt vermişlerdir. Olguların önemli bir bölümü 25 mg/gün dozunda ilaca yanıt vermişlerdir. Zajack ve ark. (2010) çok merkezli bir çalışmada agomelatinin etkisini plasebo ile karşılaştırmışlardır. Araştırmada agomelatin dozu bir grupta 25 ve diğer grupta 50 mg/gün olmak üzere uygulanmıştır. Toplam

1184 hasta taranmış, araştırmaya alınma ölçütlerini karşılayan 170 olgu 25 mg/gün, 168 hasta 50 mg/gün grubuna ve 173 hasta da plasebo grubuna atanmıştır. Hastalarda Hamilton Derecelendirme Ölçeği puanı 22 ve üzerinde, CGI puanı en az 4 olan ağır olgular araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırmada olgular Hamilton Derecelendirme Ölçeği (HAMD), Klinik Genel İzlenim (CGI), Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği, Leeds Uyku Değerlendirme Ölçeği, Sheehan Yeti kaybı Ölçeği ve Depresyonda Yaşam Kalitesi ölçekleri ile değerlendirilmiştir. Agomelatinin 25 mg/gün dozu plasebodan üstün olmakla birlikte fark istatistiksel düzeyde anlamlı bulunmamıştır. 50 mg'lık doz belirgin olarak üstün bulunmuştur. Agomelatinin iki dozu da çok iyi tolere edilmiştir. Yaşam kalitesi üzerinde de agomelatinin daha etkin olduğu gözlenmiştir. 50 mg/gün dozunda %4.5 kadar hastada aminotransferaz enziminde yükselme saptanmıştır.

Venlafaksinle yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada 25-50 mg/gün dozunda agomelatin 150 mg/gün venlafaksin ile karşılaştırılmıştır. Antidepresan etkinlik benzer düzeyde bulunmakla birlikte Klinik Global İzlenim değerlendirmesinde ilk haftada agomelatin belirgin üstünlük göstermiştir. Tüm uyku parametrelerinde agomelatin belirgin olarak üstün bulunmuştur. Altı aylık araştırma süresi sonunda yanıt ve remisyon oranları arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Araştırmalarda cinsel işlevler üzerindeki etkiler de özellikle agomelatin alanlarda belirgin olarak daha az bulunmuştur (Kennedy ve Rizvi 2010, Demyttenaere 2011, Kennedy ve ark. 2008). Bu araştırmaya göre agomelatin etkisinin daha çabuk başladığı söylenebilir.

Agomelatin 25-50 mg/gün dozunda sertralinin 50-100 mg/gün'lük dozları ile karşılaştırılmıştır. 6 haftalık süre sonunda agomelatinin HAMD ve klinik global izlenim ölçeği değerlendirilmelerine göre istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte sertraline göre üstünlük gösterdiği görülmüştür. Altı aylık süre sonunda da bu farklılık korunmuştur (Demyttenaere 2011).

Agomelatin 25-50 mg/gün dozunda fluoksetinin 20-40 mg/gün'lük dozları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada depresyon belirtileri HAMD ile genel klinik düzelme de CGI ile değerlendirilmiştir. Karşılaştırmada agomelatin fluoksetine göre iki

ölçekte de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde üstün bulunmuştur (Demyttenaere 2011). Agomelatin ayaktan izlenen DSM-IV TR ölçütlerine göre major depresyon ölçütlerini karşılayan, HAMD'ye göre puanı en az 25 ve CGI puanı da en az 4 olan olan, ağır depresif hastalardaki etkinliği fluoksetinle karşılaştırılmıştır. Agomelatin dozu 25-50 mg/gün, fluoksetin dozu ise 20-40 mg/gün olacak şekilde ayarlanmıştır. 8 haftalık süre sonundaki değerlendirmede HAMD'ye göre puanlarda azalma agomelatin grubunda fluoksetine göre belirgin olarak daha fazla olarak saptanmıştır. Bu dönemde HAMD puanlarında %50 ve daha fazla azalma gösteren olguların oranı agomelatin grubunda %71.7, fluoksetin grubunda %63.8 olarak bulunmuştur. Uyku üzerinde etkinlik agomelatin lehine belirgin olarak üstün bulunmuştur. İki yöntem de terapötik açıdan güvenli bulunmuştur. İki ilaçta da ciddi bir tolerans sorunu izlenmemiştir (Hale ve ark. 2010).

Çok merkezli, çok uluslu bir başka çalışmada agomelatin 711 olguda plasebo kontrollü olarak paroksetin ile karşılaştırılmıştır. 8 hafta süreli çalışmada hastalar 18-65 yaş aralığında idi. Olguların %66.5 kadarı kadın olup ortalama yaş 42.3'tü. Hastalar deney ve plasebo gruplarına rastgele atanmıştır. İlk hafta olguların tamamına plasebo verilmiş, bu şekilde plaseboya hızlı yanıt veren olgular ayıklanmıştır. Agomelatinin klinik olarak etkin dozunu bulmak için denekler 5 farklı gruba ayrılmıştır. Agomelatinin farklı dozları uygulanmıştır. Agomelatinin etkin dozunun 25 mg/gün olduğu, etkinliğinin paroksetine benzer olduğu görülmüştür. Agomelatin etkisi ilk haftadan itibaren belirgin olmuştur (Lôo ve ark. 2002, Montgomery 2006, Boer ve ark. 2006).

Montgomery ve Kasper (2007) agomelatinle yapılan üç çalışmanın sonuçlarını toplu olarak değerlendirmişlerdir. Bu üç çalışmanın ayrı ayrı ve birlikte değerlendirmeleri ile agomelatin plaseboya göre belirgin olarak üstün bulunmuştur. İstatistiksel analizler depresyonu şiddeti arttıkça agomelatin için etkinin daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Agomelatin çok merkezli, uluslar arası çift kör ve plasebo kontrollü bir çalışmada essitalopram ile karşılaştırılmıştır. Agomelatin 25-50, essitalopram ise 10-20 mg/gün gibi esnek dozlarda kullanılmıştır. Araştırmada polisomnografik uyku parametreleri incelenmiştir. Hastalar iki gruba rastgele ve eşit

olarak dağıtılmıştır. Agomelatin uyku latansını ikinci haftadan itibaren kısaltmıştır. Essitalopram ise REM latansını kısaltmıştır. Agomelatin uyku sikluslarını korumuştur, sayı değişmemiştir. Gündüz uyku hali agomelatinde daha az olmuştur (Quera-Salva ve ark. 2011).

Mevsimsel affektif bozuklukta da denenmiştir. 37 akut mevsimsel affektif bozukluk tanısı almış olguda 14 hafta süre ile 25 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Süre sonunda yanıt oranı %75.7; remisyon oranı ise %70.3 olarak verilmektedir. Hastalarda ciddi bir tolerans sorunu izlenmemiştir (Pjrek ve ark. 2007).

Agomelatinin yinelemelerin önlenmesi üzerindeki etkilerini araştırmak için uzun süreli çalışmalarda çok sayıda araştırma yapılmıştır. Bazı çalışmalarda 6 aylık izlemede venlafaksinden üstün bulunmaktadır.

Kalıntı belirtilerin göreceli olarak azlığı yinelemelerin de önemli ölçüde az olmasını sağlamaktadır. Agomelatin uzun süreli olarak yinelemelerin önlenmesinde plasebo ile karşılaştırılmıştır. Oranlar farklılık gösterebilmekle birlikte agomelatin plaseboya göre belirgin olarak üstün bulunmuştur (Demyttenaere 2011).

Agomelatin araştırmaların önemli bir bölümünde ilk değerlendirmede karşılaştırılan ilaca göre üstünlük göstermektedir. Uykuya dalma, uyku kalitesi yönünden venlafaksine göre belirgin olarak üstün bulunmaktadır. Uyku üzerindeki etkileri ilk günlerden itibaren ortaya çıkmaktadır.

Depresyonun farklı klinik alttıplerinde de denenmiştir. HAMD puanı 25 ve üzerinde olan ağır depresyonlarda plaseboya göre belirgin düzeyde üstün bulunmaktadır. Hayvan deneylerinde anksiyete gidericidir. Diazepamın etkisini de potansiyalize etmektedir (Loiseau ve ark. 2006). Anksiyeteli depresyonda da denenmiştir. Bu etkileri sertralinle de karşılaştırılmıştır. Sonuçlar agomelatinin anksiyete giderici etkisini göstermektedir. Etkileri psişik ve somatik anksiyete üzerinde benzer düzeydedir (Kennedy ve Rizvi 2010).

Hastalar göreceli olarak diğer antidepresanlara göre daha hızlı düzelmektedirler. Genel olarak yanıt oranı da %70 gibi yüksek oranlardadır.

Depresyondaki uyku sorunları klinik tabloda her zaman önemli bir yer tutmaktadır. Depresyondaki

uyku sürekliliğinde bozulma, yavaş dalga uykusunda azalma, REM latansında kısılma, uyku latansında uzama, gece uyanmalarda artma, REM uykusunun dağılım ve süresinde değişiklikler, sabah erken uyanma gibi uyku bozuklukları sıklıkla izlenmektedir. Seyrek olarak da aşırı uyuma olabilmektedir. Buna karşın dinlendirici özellik bozulmaktadır. Yavaş dalga uykusu da bütün geceye yayılır. Özellikle uyku parametreleri üzerindeki etkileri de incelenmiştir. Antidepresan tedavi ilke uyku sorunlarının tedavisi ile gündüz uyanıklık düzeyi önemli ölçüde artmaktadır. Agomelatin antidepresan etkisi yanında uyku kalitesini, uyku sürekliliğini, evre 3 ve 4 uykusunu arttırmakta, sonuçta gündüz uyanıklığını olumlu yönde etkilemektedir. REM üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Uyku kalitesi üzerindeki etkileri venlafaksine göre daha erken başlamaktadır (Kupfer 2006).

Anksiyete belirtileri depresyonda her zaman önemli bir yer tutar. Sıklıkla da seyir üzerindeki etkileri olumsuzdur. İki grup hastalığın aynı anda olması da sık izlenen bir durumdur. Agomelatinin depresyona eşlik eden anksiyete üzerindeki etkileri paroksetin, fluoksetin, venlafaksin ile karşılaştırılmıştır. Gerek psişik, gerek somatik anksiyete üzerindeki etkileri birbirlerine benzer düzeyde bulunmuştur. Sertralinle karşılaştırmada ise agomelatin üstün bulunmuştur (Demyttenaere 2011).

Diğer psikiyatrik durumlarda kullanımı

Yaygın anksiyete bozukluğunda da denenmiştir. Stein ve ark. (2008) DSM-IV'de göre yaygın anksiyete bozukluğu tanısı almış başka bir eş tanısı olmayan 121 hastada plasebo kontrollü olarak araştırmışlardır. Belirtiler Hamilton Anksiyete Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirilmiştir. Hastalara aynı anda CGI ve Uyku Değerlendirme Ölçeği ve yeti kaybını değerlendirmek için Sheehan Yeti Kaybı Ölçeği de uygulanmıştır. Ek olarak ilaç kesilme belirtileri de değerlendirilmiştir. Araştırmada agomelatin plaseboya göre belirgin olarak üstün bulunmuştur. Kesilme belirtisi de izlenmemiştir.

Obsesif kompulsif bozuklukta kullanımı ile ilgili literatürde olgu sunumları vardır. Berardis ve ark. (2012) agomelatin monoterapisi ile düzelen bir olgu yayınlamışlardır. Sunulan olgu 22 yaşında ve ek bir psikiyatrik sorunu olmayan bir kadındır.

Bulaşma obsesyonları, kontrol ve yıkama kompulsyonları tabloda önde gelen belirtilerdir. İşlevsellik ileri derecede bozuktur. Fluvoksamin, lorazepam ve klomipramin ve venlafaksine yanıt vermemiştir. Hastaya agomelatin başlanmasının ardından iki hafta sonra hafif düzelme, dozun 50 mg'a çıkılması ile bir hafta sonra orta derecede düzelme sağlanmıştır. Tedavinin sürdürülmesi ile üç hafta sonra ise önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır. Dirençli olgularda denenebileceği söylenebilir.

Agomelatinin potansiyel kullanım alanlarından birisi alkolizm gibi durmaktadır. Alkolizmde dengesiz beslenme, tiamin eksikliği gibi sorunlar merkezi sinir sisteminde gri ve beyaz madde hacimlerinde azalmanın ve nörodejenerasyonun nedenidir. Melatoninin glikojen sentaz kinaz inhibisyonu ve fosforilasyonun artmasına bağlı olarak nörodejenerasyonu ve glukokortikoidlerin etkilerini önleyici bir etkisi vardır. Glia kökenli büyüme faktörlerini de artırır. Alkolün melatonin düzeyini azalttığı iyi bilinmektedir. Bu aynı anda alkole bağlı uyku sorunlarının da nedenidir. Agomelatin melatonerjik etkisi ile alkole bağlı nörodejenerasyonu ve bilişsel bozuklukları geri döndürebilir. Ancak bu konuda henüz son söz söylenmiş değildir. Araştırmalara gerek vardır (Anderson 2011).

Rippa ve ark. (2010) agomelatinin olağan, bilinen eski yöntemlere yanıt vermeyen 25 yaşında yaygın sosyal anksiyete bozukluğu olan bir erkek olguda denemişlerdir. Olağan yöntemler ya cinsel veya gastrointestinal yan etkileri ya da etkisizlik nedeni ile sürdürülememiştir. Hastaya 25 mg/gün dozunda agomelatin başlanmıştır. 4 haftada önemli ölçüde düzelme sağlanmıştır. Bu sürenin sonunda doz 50 mg/gün'e çıkılmış, ardından olguda belirtilerde önemli ölçüde gerileme görülmüştür.

Morera-Fumero ve Abreu-Gonzalez (2010) yalnızca yüksek doz benzodiazepinlere yanıt veren sedatif etkili antipsikotiklere yanıt vermeyen, uyku sorunu ve depresyon belirtileri gösteren bir basit şizofreni olgusunda agomelatin kullanımı ile benzodiazepinlerin kesilmesinin mümkün olduğunu gözledikleri bir olgu yayınlamışlardır.

GÜVENLİK VE TOLERABİLİTE

Yan etkiler açısından baş dönmesi hariç plasebo-

dan büyük ölçüde ayrılmamaktadır. Karşılaştırmalı çalışmalarda acil yan etki oran plasebo ile %9.7 iken agomelatin ile bu oran %8.8 kadardır. Plasebodan oran olarak farklılık gösteren yan etkiler arasında görülme sıklığına göre sıra ile baş ağrısı, bulantı, baş dönmesi, ishal, insomnia, somnolans, kabızlık, yorgunluk, karın ağrısı, sırt ağrısı, anksiyete, aşırı terleme, migren yer almaktadır. 25 mg/gün dozunda agomelatinin yan etkileri plasebodan farksızdır (Rouillon 2006). Karşılaştırmalı çalışmaların önemli bir bölümünde agomelatin yan etki olasılığı agomelatin grubunda belirgin olarak düşük bulunmuştur. Gastrointestinal yan etkiler açısından agomelatin plasebodan farksızdır. Önemli bir nitelik olarak kilo alma yönünden de plasebodan önemli ölçüde ayrılmamaktadır. Bu açıdan venlafaksinden üstündür. Gündüz sedasyonuna yol açmaz.

Kan basıncını, kalp hızını, EKG'de QT aralığını etkilememektedir. Cinsel işlevler yönünden ise agomelatin belirgin bir üstünlük sağlamaktadır. Bu üstünlük cinsel yanıtların her aşaması için geçerlidir.

Karaciğer enzimlerinde olguların %1.1 kadarında üst sınırları aşan yükselmeler izlenmiştir. Bu oran plasebo grubunda %0.7 kadardır. Transaminazlarda yükselmeler genellikle tedavinin ilk ayında izlenmekte ve geri dönmektedir. Transaminaz yüksekliliğinin dozla artabileceği gözlenmektedir.

Kilo alma, cinsel işlev bozuklukları, bellek bozukluğu gibi diğer antidepresanlarla sık olarak izlenen yan etkiler agomelatinle izlenmemektedir. Uyku kalitesini düzeltmekte ve yaşam kalitesini olumlu olarak etkilemektedir. Bu da tedaviye uyumun daha iyi olmasını sağlamaktadır. Kesilme belirtilerine de neden olmamaktadır (Kenedy ve Rizvi 2010, Rouillon 2006).

Agomelatinin %90 kadarı 1A2, %10 kadarı da 2C19 enzimi ile metabolize olmaktadır. Bu enzimlerle metabolize olan ve bu enzimleri indükleyen veya inhibe eden ilaçlarla etkileşmesi beklenir. Fluvoksaminle agomelatin düzeyi aşırı biçimde yükseldiğinden bu kombinasyon kontrendikedir. Diğer güçlü 1A2 inhibitörleri için de benzer bir etkileşme beklenir. 1A2 üzerinde güçlü inhibitör etkisi olmayan inhibitörler için de dikkatli olunmalıdır (Valdoxan Uzman Monografi 2011).

Epilepsi eşiği üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. EKT ile kullanımı konusunda yeterli bilgi birikimi sağlanıncaya dek dikkatli olunmalıdır.

Optimal doz 25 mg olup yatmadan önce alınması önerilir. İki haftalık bir uygulamanın ardından bir etki gözlenmemişse 50 mg/gün dozuna çıkılması önerilir. Agomelatinle tedavi süresinin diğer anti-depresanlar gibi olduğu kabul edilir.

SONUÇ

Agomelatin kendinden öncekilerden etki düzeneği açısından önemli ölçüde ayrılan yeni bir antidepre-

sandır. MT₁ ve MT₂ reseptörlerinde agonist etkilidir. Bağlanma afinitesi melatonine benzer düzeydedir. Terapötik etkisi hızlı başlamakta, etkisi genellikle ilk haftada belirginleşmektedir. Cinsel işlevler üzerindeki yan etkilerinin olmayışı, kilo almaya neden olmaması, serotonerjik yan etkilerinin olmaması üstünlükleri gibi görülmektedir. Bu nedenle de tedaviye uyum sorunları daha azdır.

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

KAYNAKLAR

- Anderson G (2011) Melatonin, agomelatine, and alcoholism: Relevance to alcohol-related brain damage and comorbid psychosis. *Addictive Disorders & Their Treatment*, 10:84-90.
- Barden N, Shink E, Labbe´ M ve ark. (2005) Antidepressant action of agomelatine (S 20098) in a transgenic mouse model. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 29:908-916.
- Berardis D, Serroni N, Campanella D ve ark. (2012) A case of obsessive-compulsive disorder successfully treated with agomelatine monotherapy. *J Clinical Psychopharmacol*, 32:289-290.
- Bertaina-Anglade V, Drieu-La-Rochelle C, Mocaer E ve ark. (2011) Memory facilitating effects of agomelatine in the novel object recognition memory paradigm in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*, 98:511-517.
- Boer JAD, Bosker FJ, Meesters Y (2006) Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol*, 21(Suppl 1):21-24.
- Cardinali DP, Pagano ES, Bernasconi PAS ve ark. (2012) Melatonin and mitochondrial dysfunction in the central nervous system. *Horm Behav*, 2012 Feb 25.
- Crippa JAS, Hallak JEC, Chagas MHN ve ark. (2010) Agomelatine in the treatment of social anxiety disorder. Letter to the editor (Case report). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34:1357-1358.
- Demyttenaere K (2011) Agomelatine: A narrative review. *Eur Neuropsychopharmacol*, 21:703-709.
- Der-Avakian D, Markou A (2012) The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*, 35:69: 68-77.
- Girish MB, Bhuvana K, Raju GN ve ark. (2010) A novel atypical antidepressant drug: Agomelatine - A review. *Int J Pharm Biomed Res*, 1:113-116.
- Gorwood P (2010) Restoring circadian rhythms: a new way to successfully manage depression. *J Psychopharmacology*, 24: (Suppl 2): 15-20.
- Gressens P, Schwendimann L, Husson I ve ark. (2008) Agomelatine, a melatonin receptor agonist with 5-HT_{2C} receptor antagonist properties, protects the developing murine white matter against excitotoxicity. *Eur J Pharmacol*, 588:58-63.
- Hale A, Corral R, Mencacci C ve ark. (2010) Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*, 25:305-314.
- Hamon M, Bourgoin S (2006) Pharmacological profile of antidepressants: a likely basis for their efficacy and side effects? *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:625-632.
- Hanoun N, Mocaer E, Boyer P ve ark. (2004) Differential effects of the novel antidepressant agomelatine (S 20098) versus fluoxetine on 5-HT_{1A} receptors in the rat brain. *Neuropharmacology*, 47:515-526.
- Hickie IB, Rogers NL (2011) Novel melatonin-based therapies: potential advances in the treatment of major depression. *Lancet*, 378: 621-31.
- Kennaway DJ (2010) Clock genes at the heart of depression. *J Psychopharmacology*, 24(Suppl):5-14.
- Kennedy SH, Emsley R (2006) Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:93-100.
- Kennedy SH, Rizvi SJ (2010) Agomelatine in the treatment of major depressive disorder. Potential for clinical effectiveness. *CNS Drugs*, 24:479-499.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton ve ark. (2008) A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*, 28:329-333.
- Kılıç C (1998) Türkiye Ruh Sağlığı Profili: Erişkin nüfusta ruhsal hastalıkların yaygınlığı, ilişkili faktörler, yeti yitimi ve ruh sağlığı hizmeti kullanım sonuçları."Türkiye Ruh sağlığı Profili Raporu, Erol N, Kılıç C, Ulusoy M ve ark., 1. Baskı. Ankara.
- Kupfer DJ (2006) Depression and associated sleep disturbances: patient benefits with agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:639-643.
- Lam RW (2007) High-quality remission: potential benefits of

- the melatonergic approach for patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*, 22(Suppl 2):21-25.
- Lam RW (2010) The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacology*, 24(Suppl 2):27-32.
- Llorca PM (2010) The antidepressant agomelatine improves the quality of life of depressed: implications for remission. *J Psychopharmacol*, 24(Suppl 2):21-16.
- Loiseau F, Le Bihan C, Hamon M ve ark. (2006) Effects of melatonin and agomelatine in anxiety-related procedures in rats: Interaction with diazepam. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:417-428.
- Lôo H, Hale A, D'haenen H (2002) Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT(2C) antagonist, in the treatment of major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol*, 17:239-247.
- Montgomery SA (2006) Major depressive disorders: clinical efficacy and tolerability of agomelatine, a new melatonergic agonist. *Eur Neuropsychopharmacol*, 16:633-638.
- Montgomery SA, Kasper S (2007) Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatine. *Int Clin Psychopharmacol*, 22:283-291.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD ve ark. (2004) Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol*, 19:271-280.
- Morera-Fumero AL, Abreu-Gonzalez P (2010) Diazepam discontinuation through agomelatine in schizophrenia with insomnia and depression. *J Clin Psychopharmacol*, 30:739-740.
- Pjrek E, Winkler D, Konstantinidis A ve ark. (2007) Agomelatine in the treatment of seasonal affective disorder. *Psychopharmacology*, 190:575-579.
- Quera-Salva M, Hajak G, Philip P ve ark. (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 26:252-262.
- Rouillon F (2006) Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 21(Suppl 1):31-35.
- San L, Arranz B (2008) Agomelatine: A novel mechanism of antidepressant action involving the melatonergic and the serotonergic system. *Eur Psychiatry*, 23:396-402.
- Serretti A, Chiesa A (2009) Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol*, 29:259-266.
- Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR ve ark. (2011) Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: Are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 35:913-923.
- Stein DJ, Ahokas AA, Bodinat C (2008) Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*, 28:561-566.
- Valdoxan Uzman Monografi (2011) Valdoxan: İlk melatonergic antidepressan, Servier.
- Yüksel N (2006) Duygudurum Bozuklukları. *Ruhsal Hastalıklar*, MN&Nobel, Ankara.
- Zajacka J, Schatzberg A, Stahl S ve ark. (2010) Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 30:135-144.