Agomelatin v léčbě deprese u somatických onemocnění

Sylva Racková

Psychiatrická ambulance, Plzeň

Velká část pacientů léčených pro depresi trpí i somatickými onemocněními. Je často obtížné vybrat vhodnou antidepresivní medikaci, aby nedošlo ke zhoršení tělesného stavu pacienta a vyhnuli jsme se lékovým interakcím. Agomelatin patří mezi velmi účinná antidepresiva s velmi nízkým výskytem nežádoucích účinků a lékových interakcí. Zdá se vhodnou volbou u pacientů s kardiovaskulárními, neurologickými i metabolickými poruchami.

Klíčová slova: agomelatin, deprese, kardiovaskulární onemocnění, diabetes, neurologie, interakce.

Agomelatine for treating depression in somatic diseases

A large proportion of patients treated for depression also suffer from somatic diseases. It is often difficult to choose an appropriate antidepressant drug while preventing deterioration of the patient's physical condition and avoiding drug interactions. Agomelatine is a highly effective antidepressant with very low rates of adverse effects and drug interactions. It appears to be a suitable option in patients with cardiovascular, neurological, and metabolic disorders.

Key words: agomelatine, depression, cardiovascular disease, diabetes, neurology, interaction.

Úvod

Agomelatin je jedno z nových antidepresiv, které je k dispozici v zemích Evropské unie od roku 2009, v České republice od roku 2010 v indikaci léčba depresivní poruchy u dospělých v dávce 25–50 mg. Agomelatin podáváme v jedné denní dávce večer. Počáteční dávka 25 mg, při nedostatečné účinnosti lze po 2 týdnech navýšit na 50 mg. Agomelatin je možné vysadit naráz bez předchozí redukce dávky. Je to antidepresivum druhé a vyšší volby, tzn. že lze použít při neúčinnosti nebo nesnášenlivosti předchozí antidepresivní léčby.

Agomelatin je syntetický analog melatoninu, který působí jako agonista melatoninových receptorů MT₁, MT₂ a antagonist serotoninových receptorů 5-HT_{2C}.

Podrobný přehled jeho mechanismu účinku, studií potvrzujících jeho účinnost a bezpečnost, byl publikován v roce 2012 profesorem Švestkou

a profesorem Mohrem. Díky tomuto receptoremu profilu a synergickému účinku těchto dvou receptorových systémů dochází k synchronizaci cirkadiánních rytmů (úprava cyklu spánku-bdění, hormonální sekrece...). Antagonistickým působením na 5-HT_{2C} receptorech dochází ke zvýšení uvolňování dopaminu a noradrenalinu v prefrontálních oblastech a tím k ovlivnění nálad, úzkosti, emocí a kognitivních funkcí (1, 2).

V tomto přehledu se zaměříme na práce publikované po roce 2012, a to zejména na problematiku týkající se využití agomelatinu v léčbě pacientů se somatickými komorbiditami (kardiovaskulární onemocnění, diabetes mellitus (DM), neurologická onemocnění...) včetně lékových interakcí.

Účinnost a snášenlivost agomelatinu v léčbě deprese

Účinnost a snášenlivost agomelatinu v léčbě deprese byla ověřena řadou studií a metaanalýz.

Metaanalýza Taylora a kol. z roku 2014 prokázala minimálně srovnatelnou účinnost agomelatinu s ostatními antidepresivy ze skupiny SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – citalopram, escitalopram, sertralin, paroxetin, fluoxetin) a SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – venlafaxin). Do tohoto srovnání bylo zahrnuto 13 studií s 4 559 účastníky. Agomelatin byl zatížen signifikantně nižším výskytem nežádoucích účinků než antidepresiva ze skupin SSRI a SNRI (3).

V roce 2015 byla publikována metaanalýza srovnávající účinnost antidepresiv (AD) (odpověď na léčbu a dosažení remise) a snášenlivost (vysazení pro rozvoj nežádoucích účinků (NÚ) AD v monoterapii depresivní poruchy. Mezi nejúčinnější a nejlépe snášená AD v léčbě deprese patřila trojice: mirtazapin, agomelatin a escitalopram (4).

Agomelatin patří mezi velmi dobře snášená antidepresiva, výskyt jeho NÚ je srovnatelný s placebem. Mezi nejčastější NÚ patří bolest hla-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Sylva Racková, Ph.D., rackova.sylva@gmail.com
Psychiatrická ambulance
Slovanská 69, 326 00 Plzeň

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2018; 14(1): 12–15
Článek přijat redakcí: 18. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 25. 2. 2018

vy, nauzea, závratě, somnolence. Pouze výskyt závratí byl signifikantně vyšší než u placebo (1). Ve srovnání s antidepresivy ze skupin SSRI a SNRI má výrazně nižší výskyt gastrointestinálních potíží, narušení spánku a sexuálních dysfunkcí. Výskyt sexuálních dysfunkcí při léčbě agomelatinem je srovnatelný s placebem (5). Agomelatin díky svému působení na melatoninové receptory upravuje délku i kvalitu spánku ve srovnání s SSRI lépe (6, 7).

Léčba deprese agomelatinem u somatických onemocnění

Výskyt deprese je vyšší u pacientů se somatickými onemocněními. S rostoucím počtem somatických diagnóz se zvyšuje výskyt duševních onemocnění včetně deprese. Somatická onemocnění zhoršují průběh a výsledek léčby deprese. Naopak přítomnost deprese negativním způsobem ovlivňuje průběh a kompenzaci tělesných onemocnění (kardiovaskulární onemocnění, diabetes...) a zvyšuje mortalitu (8, 9).

Agomelatin v léčbě deprese u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními

U pacientů s kardiovaskulárními onemocněními vybíráme AD medikaci podle jejího vlivu na kardiovaskulární systém. Řada AD ovlivňuje krevní tlak (např. venlafaxin), srdeční frekvenci (např. bupropion), zvyšuje riziko komorových arytmií prodloužením QTc intervalu (např. tricyklická antidepresiva) (10). Mezi nejčastěji podávaná AD patří SSRI. V roce 2014 byla publikována metaanalýza sledující vliv SSRI na délku QTc intervalu. Tato metaanalýza popisuje mírný vliv (ale signifikantní) SSRI na délku QTc intervalu. Největší prodloužení bylo popsáno u citalopramu. Jednalo se o podávání v terapeutických dávkách, při intoxikacích SSRI je riziko prodloužení QTc vyšší (11).

Agomelatin neovlivňuje délku QTc intervalu, a to ani při podávání ve vysokých dávkách (400 mg). Zde se jednalo o podávání agomelatinu i v těchto vysokých dávkách, které jsou výrazně nad terapeutické rozmezí, zdravým dobrovolníkům v rámci randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie (12).

Agomelatin v léčbě deprese po infarktu myokardu (IM)

V roce 2015 byla publikována otevřená studie hodnotící účinnost a snášenlivost agomelatinu

u pacientů hospitalizovaných po prodělaném akutním IM s úzkostně depresivními poruchami. Agomelatin snižoval úzkostné i depresivní příznaky. Léčba agomelatinem vedla k signifikantnímu snížení agregace trombocytů při antiagregační léčbě již po 14 dnech, což snižuje riziko opakování IM (13).

V roce 2017 byla publikována 12týdenní multicentrická, observační studie hodnotící bezpečnost a účinnost agomelatinu v léčbě deprese u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními. Bylo zařazeno 896 pacientů z kardiologických ambulancí s následujícími diagnózami: arteriální hypertenze, angina pectoris, ischemická choroba srdeční, stav po prodělaném infarktu myokardu, srdeční selhání a poruchy srdečního rytmu. Agomelatin byl podáván v dávce 25–50 mg. Léčba agomelatinem vedla k signifikantnímu snížení deprese a úzkosti a byla dobře snášena s minimem nežádoucích účinků. Během léčby došlo k mírnému poklesu hmotnosti a zlepšení somatických parametrů: k poklesu srdeční frekvence a snížení krevního tlaku (14).

Agomelatin v léčbě deprese u diabetu (DM)

Výskyt deprese u pacientů s diabetem je signifikantně vyšší než u nediabetické populace. Současný výskyt těchto dvou onemocnění zhoršuje průběh a kompenzaci diabetu, zvyšuje riziko rozvoje diabetických komplikací a zhoršuje spolupráci v léčbě.

V současné době máme k dispozici celkem 3 studie hodnotící vliv agomelatinu na depresi u pacientů s diabetem a jejich laboratorní parametry.

V roce 2013 byla publikována otevřená 4měsíční studie srovnávající účinnost agomelatinu a sertralinu v léčbě deprese u pacientů s DM II. typu (n = 40). Agomelatin signifikantně lépe ovlivňoval depresi, úzkost a snížil hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA1c (což je laboratorní parametr ukazující dlouhodobější kompenzaci diabetu) než sertralin (15).

Druhá otevřená studie trvající 2 měsíce srovnávala agomelatin a escitalopram v léčbě deprese u DM II. typu. Zde nebyl rozdíl mezi oběma léčivy signifikantní (16).

V roce 2015 vyšla 12týdenní dvojité zaslepená, randomizovaná studie srovnávající agomelatin a paroxetin v léčbě deprese u pacientů s DM II. typu. Obě antidepresiva byla účinná, ale agomelatin byl v ovlivnění deprese, úzkosti a snížení hodnot glykovaného hemoglobinu signifikantně účinnější ve srovnání s paroxetinem (17).

Další výhodou agomelatinu u pacientů s diabetem je jeho neutrální vliv na hmotnost a pozitivní vliv na kvalitu spánku (1, 2, 6, 7).

Léčba deprese agomelatinem u neurologických onemocnění

Agomelatin v léčbě deprese u epilepsie

Celoživotní prevalence deprese u pacientů s epilepsií se pohybuje mezi 30–35 %. Obě onemocnění na sebe mají výrazný vliv a stojíme zde před nelehkou volbou výběru AD medikace s ohledem na ovlivnění epileptického prahu a lékové interakce.

V animálních studiích byl prokázán antikonvulzivní efekt melatoninu, jeho podávání vedlo ke snížení frekvence záchvatů a jejich negativního dopadu na centrální nervovou soustavu (paměť, neuronální poškození) (18). Agomelatin je syntetický analog melatoninu, a i u něj animální studie potvrdily antikonvulzivní působení a antioxidační efekt (19, 20).

Vzhledem k těmto okolnostem může být agomelatin vhodnou léčbou pro pacienty s komorbiditou deprese a epilepsie. Další nespornou výhodou agomelatinu u pacientů s epilepsií je jeho pozitivní vliv na cirkadiánní rytmy, úpravu spánku a velmi nízké riziko lékových interakcí (21). Nicméně studie hodnotící užívání agomelatinu a pacientů s epilepsií nemáme v současnosti k dispozici.

Agomelatin v léčbě deprese u Parkinsonovy choroby

Z dalších neurologických onemocnění, kde byla prokázána dobrá účinnost a bezpečnost agomelatinu, je 24týdenní studie u pacientů s Parkinsonovou chorobou a depresí. U pacientů došlo během léčby agomelatinem k signifikantnímu zlepšení deprese, kvality spánku, denní bdělosti a motorických funkcí při stabilní neurologické medikaci (22).

Pro úplnost zmiňujeme data ohledně ovlivnění nitroočního tlaku. Snížení nitroočního tlaku při léčbě agomelatinem bylo potvrzeno v animálních studiích a u zdravých jedinců. Byla publikována měsíční studie, kdy pacienti trpící depresí a glaukomem nedostatečně reagující na antiglaukomovou léčbu byli léčeni agomelatinem (25 mg). Při této léčbě došlo k signifikantnímu snížení deprese, úzkosti a nitroočního tlaku (23).

Agomelatin v léčbě deprese u pacientů s jaterními poškozeními

U agomelatinu je popsáno zvýšení jaterních transamináz, proto je u pacientů s těžšími jaterními onemocněními podávání agomelatinu kontraindikováno a u všech pacientů léčených agomelatinem je povinná monitorace jaterních funkcí.

Jedná se o polékové jaterní poškození, kdy dojde ke zvýšení hodnot transamináz nad trojnásobek horní hranice normy. Mechanismus vzniku tohoto poškození není úplně objasněn. Nejvyšší riziko je v prvních týdnech léčby. Musíme si však uvědomit, že toto riziko se týká řady dalších léků, jak somatických, tak i dalších psychofarmak včetně antidepresiv, kde však monitorace jaterních funkcí není požadována (24).

V roce 2015 vyšel souhrn, který hodnotil riziko jaterního poškození při léčbě agomelatinem ve srovnání s placebem a aktivními komparáty (SSRI). Zvýšení jaterních hodnot bylo následující: agomelatin 4,6 %, placebo 2,1 %, 1,4 % escitalopram, 0,6 % paroxetin, 0,4 % fluoxetin a 0 % sertralin. Riziko zvýšení hodnot jaterních testů koreluje s dávkou agomelatinu. Je vyšší při podávání vyšších dávek (25). Podobné výsledky byly publikovány i v dalších pracích (26).

Agomelatin v léčbě deprese u pacientů s renálním poškozením

U pacientů s renální insuficiencí je nutná opatrnost při podávání antidepresiv, která jsou ledvinami vylučována (anebo jejich metabolity). Při snížené funkci ledvin je pak nutná redukce dávků některých léčiv.

V roce 2012 byl publikován článek, který shrnoval dostupné informace (observační a randomizované studie) a doporučení pro léčbu antidepresiv u pacientů s renálním selháváním. Bylo zařazeno 24 antidepresiv. Snížená clearance a následně doporučené snížení dávky bylo doporučeno u venlafaxinu, bupropionu a tianeptinu. Ostatní AD nejsou u nás k dispozici (milnacipran, reboxetin...) (27).

Podle dostupných dat a studií u agomelatinu není nutná úprava dávky ani jiná omezení při podávání pacientům s renální insuficiencí (1, 2, 27).

Lékové interakce agomelatinu

Pacienti s komorbiditami užívají více léků, což nám komplikuje výběr vhodné AD léčby s ohledem na riziko lékových interakcí.

Agomelatin je metabolizován prostřednictvím cytochromu P450; izoenzymu 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Inhibitory nebo induktory těchto izoenzymů mohou ovlivnit biologickou dostupnost agomelatinu. Je kontraindikováno podávání agomelatinu spolu se silnými inhibitory CYP1A2 (fluvoxamin, ciprofloxacin). Je doporučována opatrnost i u středně silných inhibitorů CYP1A2, např. estrogeny, propranolol... Současné podávání s inhibitory vede ke zvýšení hladin agomelatinu. Současné podávání induktorů CYP1A2 (rifampicin, kouření, barbituráty, karbamazepin) vede ke snížení biologické dostupnosti agomelatinu (28, 29).

Při současném podávání antiepileptik je riziko interakcí nízké. Za zmínku stojí již výše

zmiňovaný karbamazepin, ostatní antiepileptika nepatří mezi inhibitory nebo induktory 1A2 této enzymatické cesty, proto hladiny agomelatinu neovlivňují. Vliv na CYP 2C9/19 není významný, nejedná se o hlavní metabolickou cestu (30).

Závěr a diskuze

Velká část pacientů s depresivní poruchou trpí řadou somatických komorbidit, které průběh a prognózu psychických onemocnění komplikují. U těchto pacientů musíme vybrat antidepresivní medikaci nejen s ohledem na depresi, ale i na další onemocnění a další medikaci.

Agomelatin je velmi účinné antidepresivum s minimem nežádoucích účinků. Podle dostupných údajů a rozsáhlých studií se jedná o přípravek, který je účinný a bezpečný při léčbě deprese u pacientů se somatickými onemocněními a je zatížen nízkým rizikem lékových interakcí. Jeho další výhodou je neutrální vliv na hmotnost a pozitivní vliv na cirkadiánní rytmy – zejména kvalitu spánku. Ve srovnání s ostatními antidepresivy patří mezi léky s vyšší účinností a nejnižším výskytem NÚ.

Agomelatin je antidepresivum s nízkým rizikem lékových interakcí. Mezi klinicky významné interakce patří současné podání s fluvoxaminem nebo rifampicinem (zde se jedná o jediné kontraindikace). Při současném podávání s induktory CYP1A2 dochází ke snížení hladiny agomelatinu (jeho biologické dostupnosti), je vhodnější užívání dávky 50 mg.

LITERATURA

- Švestka J. Agomelatin – melatoninové a noradrenalinové/dopaminové antidepresivum: syntéza starších a novějších poznatků. Farmakoterapie 2012; Suppl 3.
- Švestka J, Mohr P. Agomelatin, melatoninové a noradrenalinové/dopaminové antidepresivum-mechanismus účinku a klinické důsledky. Farmakoterapie 2012; 8(3): 256–263.
- Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. BMJ 2014; 348: 1888.
- Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. CNS Drugs 2015; 29(8): 695–712.
- Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. Hum Psychopharmacol 2011; 26(8): 537–542.
- Quera-Salva MA, Lemoine P, Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wake cycles in depressed patients. Hum Psychopharmacol 2010; 25(3): 222–229.
- Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of Antidepressants on Sleep. Curr Psychiatry Rep 2017; 19(9): 63.
- Novick D, Hong J, Montgomery W, Dueñas H, Gado M, Haro JM. Predictors of remission in the treatment of major depressive disorder: real-world evidence from a 6-month prospective observational study. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 11: 197–205.
- Markkula N, Härkänen T, Nieminen T, Peña S. Prognosis of depressive disorders in the general population-results from the longitudinal Finnish Health 2011 Study. JAD 2016; 190: 687–696.
- Mago R, Tripathi N, Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. Expert Rev Neurother 2014; 14(5): 539–551.
- Beach SR, Kostis WJ, Celano CM, Januzzi JL, Ruskin JN, Noseworthy PA, Huffman JC. Meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitor-associated QTc prolongation. J Clin Psychiatry 2014; 75(5): e441–449.
- Donazzolo Y, Latreille M, Caillaud MA, Mocaer E, Seguin L. Evaluation of the effects of therapeutic and supratherapeutic doses of agomelatine on the QT/QTc interval: a phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled and positive-controlled, crossover thorough QT/QTc study conducted in healthy volunteers. J Cardiovasc Pharmacol. 2014; 64(5): 440–451.
- Chernyaeva MS, Shimohina NY, Petrova MM, Savchenko AA, Kaskaeva DS. Influence Agomelatine Therapy on Hemostasis of patients with acute Myocardial infarction. Clinical Therapeutics 2015; 37: 85.
- Medvedev VE. Agomelatine in the treatment of mild-to-moderate depression in patients with cardiovascular disease: results of the national multicenter observational study PULSE. Neuropsychiatr Dis Treat 2017; 13: 1141–1151.
- Karaïskos D, Tzavellas E, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatine and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. Int J Clin Pract 2013; 67(3): 257–260.
- Kumar K, Salman MT, Shukla V, Ahmad A, Verma VK, Rizvi DA, Kohli A. Comparative Effect of Agomelatine versus Escitalopram on Glycemic Control and Symptoms of Depression in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Depression. JPSR 2015; 6(10): 4304–4309.
- Kang R, He Y, Yan Y, Li Z, Wu Y, Guo X, Liang Z, Jiang J. Comparison of paroxetine and agomelatine in depressed type 2 diabetes mellitus patients: a double-blind, randomized, clinical trial. Neuropsychiatr Dis Treat 2015; 27(11): 1307–1311.

18. Tchekalarova J, Petkova Z, Pechlivanova D, Moyanova S, Kortenska L, Mitreva R, Lozanov V, Atanasova D, Lazarov N, Stoynev A. Prophylactic treatment with melatonin after status epilepticus: effects on epileptogenesis, neuronal damage, and behavioral changes in a kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 27(1): 174–187.
19. Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, Vasconcelos GS, Chaves EM, do Vale OC, Macêdo DS, Leal LK, de Barros Viana GS, Vasconcelos SM. Effects of agomelatine on oxidative stress in the brain of mice after chemically induced seizures. *Cell Mol Neurobiol* 2013; 33(6): 825–835.
20. Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, Vasconcelos GS, Chaves EM, do Vale OC, Macêdo DS, de Sousa FC, Viana GS, Vasconcelos SM. Anticonvulsant effects of agomelatine in mice. *Epilepsy Behav* 2012; 24(3): 324–328.
21. Vimala PV, Bhutada PS, Patel FR. Therapeutic potential of agomelatine in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses* 2014; 82(1): 105–110.
22. Avila A, Cardona X, Martin-Baranera M, Leon L, Caballol N, Millet P, Bello J. Agomelatine for Depression in Parkinson Disease: Additional Effect on Sleep and Motor Dysfunction. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35(6): 719–723.
23. Pescosolido A kol. Oral treatment with the melatonin agonist agomelatine lowers the intraocular pressure of glaucoma patients. *Ophthalmic Physiol Opt* 2015; 35(2): 201–205.
24. Voican CS, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171(4): 404–415.
25. Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, Connemann BJ. Safety and tolerability of agomelatine: focus on hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2014; 15(7): 694–702.
26. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015; 3(1): 4.
27. Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, Zoccali C. Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(10): 3736–3745.
28. EMA souhrn údajů o přípravku: SPC přípravku Valdoxan: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000915/WC500046227.pdf
29. European Medicines Agency. Valdoxan (agomelatine). www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human_med_001123.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
30. Koříštková B, Grundmann M. Lékové interakce antiepileptik. Část 1. – vzájemné interakce mezi antiepileptiky. *Klin Farmakol Farm* 2016; 30(4): 19–23.