

# Agomelatin v léčbě deprese jako další volba při intoleranci SSRI

MUDr. Dana Kamarádová, Ph.D., prof. MUDr. Klára Látalová, Ph.D., MUDr. Miroslav Hajda

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Antidepressiva patří ve vyspělých zemích mezi nejčastěji předepisovaná farmaka. Klinická praxe ukazuje na stálou potřebu rozšiřování farmakologických možností účinné antidepressivní léčby. Na výzkum nových antidepressiv byly věnovány nemalé prostředky. Navzdory tomu bylo v posledních letech prezentováno jen několik nových účinných látek, mezi které patří i agomelatin. Agomelatin byl v Evropské unii uveden na trh v roce 2009 a je indikován pro léčbu deprese u dospělých.

**Klíčová slova:** deprese, úzkost, nespavost, cirkadiánní rytmy, agomelatin.

## Agomelatine in treating depression as an alternative in SSRI intolerance

Antidepressants are among the most frequently prescribed drugs in developed countries. The clinical practice shows the constant need for expanded pharmacological options of effective antidepressant therapy. Substantial amounts have been spent on research into novel antidepressants. In spite of this, only a few novel effective agents have been presented in the recent years. These include agomelatine that was introduced into the market in the European Union in 2009 and is indicated for the treatment of depression in adults.

**Key words:** depression, anxiety, insomnia, circadian rhythms, agomelatine.

## Úvod

Agomelatin patří mezi novější antidepressiva s inovativním mechanismem působení. Hlavním cílem jeho působení jsou melatonergní  $MT_1$  a  $MT_2$  receptory, současně má afinitu k serotoninergním  $5-HT_{2C}$  receptorům. Důsledkem jsou jeho antidepressivní a anxiolytické vlastnosti doprovázené jen velmi malým rizikem nežádoucích serotoninergních účinků. Agomelatin je účinný nejen při potlačování depresivních příznaků, ale zlepšuje i sociální a pracovní fungování (1). Je vhodným lékem volby u pacientů trpících depresí, u kterých je dominantním symptomem insomnie (2). Agomelatin se ukazuje mít také významný potenciál při ovlivňování anhedonie a hypobulie (3). Právě anhedonii pravděpodobně ovlivňuje svým efektem na hladinu BDNF (brain-derived neurotrophic factor) (4).

Stal se široce používaným antidepressivem, jehož účinnost byla potvrzena nejen ve dvojité slepých studiích, ale také v naturalistické stu-

dii provedené v Německu (5). Studie prokazují srovnatelný efekt agomelatinu v léčbě deprese v porovnání s látkami ze skupiny SSRI (6–9) i SNRI (8, 9). Jeho účinnost byla prokázána v dávkách od 10 mg do 50 mg pro die (1).

## Vlastní případ

Pan Petr je dvacetiletý, tělesně zdravý muž. Studuje vysokou školu, přírodovědný obor. Škola ho vždycky hodně bavila. Jako student býval vždy snaživý, ambiciózní, cílevědomý. Otec je lékař, matka advokátka. Rodinné prostředí bylo vždy harmonické, atmosféra podněcující, klima výkonově nastavené. Petrova o osm let starší sestra před lety odjela studovat vysokou školu do Velké Británie a poté tam zůstala pracovat. Petr prakticky vyrůstal jako jedináček. Rodiče se vždy věnovali hodně práci, a tak se naučil, že si se vším v životě musí poradit sám. Od dětství hodně sportoval. Byl zvyklý zodpovídat sám za sebe, a tak si vybral individuální sport, atletiku.

Běhával dlouhé tratě. Sportování věnoval spoustu času a síle, hodně víkendů trávil na závodech. Vždycky mu to pomohlo „vyčistit si hlavu“.

Psychické potíže se u něj poprvé objevily v období kolem maturity. Uvědomoval si velký tlak okolí, který na něj působil. Byl by první z rodiny, kdo by se nedostal na vysokou školu, a to si nedokázal představit. Už v období kolem Vánoc začal mít potíže se spánkem, měl potíže dojíti do školy, cítil velké napětí a obtížně se soustředil na učení. Chyběla mu energie, přesto jej bavil sport. Měl pocit, že se k ničemu nemůže přinutit, že je na nic. Měl pocity selhání, styděl se. Rodiče mu domluvili vyšetření u psychiatra, sám by se k návštěvě lékaře neodhodlal. Byla zahájena léčba citalopramem, nejprve v dávce 10 mg denně, později 20 mg denně. První dny se ale Petrovy potíže spíše zhoršily, trpěl úzkostí. Věděl, že se může jednat o projevy přechodných nežádoucích účinků antidepressiva, přesto se hodně trápil a nevěřil, že by mu lék mohl jakkoli

pomoci. Rostlo v něm napětí, čas od času se objevily úvahy o sebevraždě. To ho tak vyděsilo, že se rozhodl lék vysadit. Zůstal bez léčby a psychiatra už nenavštívil.

Maturitu zvládl, a stejně tak i přijímací zkoušky na vysokou školu. V září nastoupil do prvního ročníku a vše se zdálo být v pořádku. Vysoká škola ho bavila, našel si hned v prvním semestru hodně přátel, užíval si vysokoškolského života. S tím, jak se přiblížilo zkouškové období, se jeho psychický stav začal zase měnit. Snažil se připravit na všechny zkoušky co nejpoctivěji a začal se učit dlouho do noci. Když se dlouho učil, měl pak potíže ráno vstát z postele. Ve škole se špatně soustředil. Zjistil, že během přednášek není schopen zaměřit pozornost. Báł se, že studium nezvládne, nesloží zkoušky. O to víc času věnoval učení, které ale bylo neefektivní, jeho úsilí vyznívalo naprázdno. Vytvořil se bludný kruh strachu ze selhání, úzkosti, nespavosti, nesoustředění a marné snahy zapamatovat si a učit se. Postupně se přidal i nezáměr o okolní věci. Jako bývalý sportovec si řekl, že vše zkusí prolomit sportem. Vzhledem k denním povinnostem měl čas pouze po osmé hodině večer. V posilovně si dal vždy do těla, aby se hodně unavil a pak se mu dobře spalo. Jeho snažení však mělo spíše opačný efekt. Když se vrátil v noci na kolej, byl tak nabuzený, že dlouho nemohl usnout.

Petr byl už z celé situace zoufalý, ale vzhledem k předešlé zkušenosti s antidepresivou se báł navštívit nějakého psychiatra. Také se báł, že se psychiatr bude zlobit, když zjistí, že si lé-

ky sám vysadil a už nikdy nepřišel na kontrolu. O vánočních prázdninách přijel Petr domů k rodičům. Navzdory tomu, že se doma cítil dobře a dal si volno v učení, se jeho stav nezlepšoval. Spíše naopak. Většinu času seděl ve svém pokoji a bezcílně listoval časopisy. Rodiče ho nakonec přesvědčili, aby psychiatra přece jen navštívil.

Při návštěvě psychiatra byl k léčbě zvolen agomelatin. Petr nejprve podstoupil základní laboratorní vyšetření, které neprokázalo žádnou patologii. Podávání agomelatinu bylo zahájeno 25 mg denně. Navzdory tomu, že se Petr nastavení dalšího antidepresiva obával, nesetkal se s žádnými nežádoucími účinky. Ve druhém týdnu začal postupně pozorovat malé změny. Lépe usínal, spánek začal být osvěžující. Na kontrole ve třetím týdnu užívání Petr podstoupil kontrolu jaterních funkcí a po dohodě s psychiatrem dávku navýšil na 50 mg denně. Ke konci třetího týdne se začalo zmírňovat vnitřní napětí a obnovila se schopnost soustředění. Po dalších dvou týdnech se jeho život vrátil do „normálních kolejí“. Petr postupně složil požadované zkoušky a podařilo se postoupit do dalšího semestru. Léčba agomelatinem pokračovala dalších 12 měsíců bez relapsu onemocnění a bez vzniku nové epizody deprese. Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky.

## Závěr a komentář

Kazuistika popisuje léčbu první epizody deprese u mladého muže. První volbou farmakologické intervence byl citalopram, v po-

stupné titraci od 10 do 20 mg denně. Přesto pacient zaznamenal akutní nežádoucí účinky, o kterých byl sice předem edukován, ale které jej svoji intenzitou natolik vyděsily, že antidepresivum vysadil. Pro léčbu další ataky deprese byl zvolen agomelatin. Agomelatin byl u tohoto pacienta využit jako druhá volba při prvotní nedostatečné odezvě na léčbu SSRI antidepresivem a nežádoucí účinek v podobně objevení suicidálních myšlenek, které pravděpodobně souvisí s užíváním SSRI, jak bylo popsáno několika autory (10–12). Problematika zintenzivnění suicidálních myšlenek u adolescentních mužů byla hodně diskutovaným tématem před několika lety zejména v USA a vedla k přechodnému doporučení SSRI u mladistvých nepodávat (13). V našem případě podávání SSRI mohlo a nemuselo soviseť s iniciací suicidálních myšlenek a nechceme jejich vznik SSRI jednoznačně připisovat, nicméně jako druhá volba bylo voleno antidepresivum s poněkud jiným mechanismem působení, i když také ovlivňující serotoninergní receptory. Agomelatin byl také volen s předpokladem, že pomůže obnovit zdravý cirkadiánní rytmus a přispěje k nastolení přirozenější struktury denních činností. Zdá se, že v tomto případě agomelatin nejen snížil depresivní emotivitu, ale také úzkostnost, včetně nastolení zdravého spánkového vzorce. Kazuistika dokumentuje úspěšné použití agomelatinu v léčbě deprese u mladého pacienta se zkušeností s nepříznivými účinky inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu.

## LITERATURA

- Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C, Picarel-Blanchot F, de Bodinat C. Sustained efficacy of agomelatine 10mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26(2): 378–389.
- Urade CS, Mahakalkar SM, Tiple PG. A comparative study of the clinical efficacy and safety of agomelatine with escitalopram in major depressive disorder patients: A randomized, parallel-group, phase IV study. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015; 6(4): 198–203.
- Thome J, Foley P. Agomelatine: an agent against anhedonia and anergia? *J Neural Transm (Vienna).* 2015; 122(Suppl1): S3–7.
- Martinotti G, Pettorosso M, De Berardis D, Varasano PA, Lucidi Pressanti G, De Remigis V, Valchera A, Ricci V, Di Nicola M, Janiri L, Biggio G, Di Giannantonio M. Agomelatine Increases BDNF Serum Levels in Depressed Patients in Correlation

- with the Improvement of Depressive Symptoms. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016 [Epub ahead of print].
- Laux G, VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry.* 2012; 45(7): 284–291.
- Komaram RB, Nukala S, Palla J, Nambaru LR, Kasturi SM. A Comparative Study of Efficacy and Safety of Agomelatine and Escitalopram in Major Depressive Disorder. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(6): VC05–VC08.
- Shu L, Sulaiman AH, Huang YS, Fones Soon Leng C, Crutel VS, Kim YS. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25–50 mg or fluoxetine 20–40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder. *Asian J Psychiatr.* 2014; 8: 26–32.
- Huang KL, Lu WC, Wang YY, Hu GC, Lu CH, Lee WY, Hsu CC. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head

- randomized clinical trials. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014; 48(7): 663–671.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 12: CD008851.
- Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal pre-occupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 1990; 147: 207–210.
- Beasley CM, Dornseif BE, Bosomworth JC, Sayler ME, Rampey AH, Heiligenstein JH, Thompson VL, Murphy DJ, Masica DN. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. *Br Med J.* 1991; 303: 685–692.
- Healy D. Emergence of antidepressant induced suicidality. *Primary Care Psychiatry.* 2000; 6: 23–28.
- Leslie LK, Newman TB, Chesney PJ, Perrin JM. The Food and Drug Administration's deliberations on antidepressant use in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005; 116(1): 195–204.