

Agomelatin – tolerance s velkým účinkem

MUDr. Vlastimil Nesnídal

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice, Olomouc

Agomelatin je antidepresivum, jehož vývoj začal na počátku 90. let a do klinické praxe se dostal v prvním desetiletí nového tisíciletí. Agomelatin má výjimečný a jasný farmakologický profil, kterým se řadí do samostatné skupiny antidepresiv. Jeho účinek je srovnatelný s antidepresivy ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu. Během užívání agomelatinu se objevuje pouze minimální výskyt nežádoucích účinků, jako jsou sexuální dysfunkce či váhový přírůstek, které jsou spojeny s užíváním těchto antidepresiv. Agomelatin působí dvojí cestou. Umožňuje synchronizaci spánkového rytmu cestou melatonergních receptorů v nucleus suprachiasmaticus hypothalamu a antidepresivní funkci antagonistickým působením na serotoninových 5HT_{2C} receptorech. Tím ovlivňuje uvolňování dopaminu a noradrenalinu ve frontální kůře. Při nastavení terapie je nutná kontrola jaterních enzymů a pravidelné kontroly v prvních týdnech a měsících po nasazení. Je účinný při léčbě depresivní symptomatiky, úzkosti a poruch spánku.

Klíčová slova: agomelatin, poruchy spánku, deprese, úzkost, cirkadiální rytmus, tolerance léčby.

Agomelatin – tolerance with great effect

Agomelatine is antidepressive substance, which development started in early 90s and was introduced into clinical practice in the first decade of new millennium. Agomelatine has extraordinary and clear pharmacological profile that puts it into individual antidepressant group. Efficiency of agomelatine is similar to the effect of SSRI antidepressives. Only minimal side effects connected to sexual dysfunction and weight gain are reported. Agomelatine has dual effect. It repairs disturbed sleep rhythms due to stimulation of melatonergic receptors in nucleus suprachiasmaticus and antidepressive effect is caused by antagonist function on serotonergic receptors 5HT_{2C}, that releases norepinephrine and dopamine into frontal cortex. It is necessary to check liver enzymes before administering agomelatine and again few weeks and months into the therapy. Agomelatine is potent in treatment of depressive symptoms, anxiety and sleep disorders.

Key words: agomelatine, sleep disorders, depression, anxiety, circadian rhythm, tolerance of treatment.

Úvod

Depresivní syndrom je skupina symptomů, které mají dopad na běžný život pacienta. Projevy deprese jsou nejčastěji pokleslá nálada, únava, úzkost, snížená schopnost prožívání a radování se, poruchy spánku, nechutenství, ubývání na váze. Při terapii antidepresiv se snažíme o zlepšení klinického stavu pacienta a často přehlížíme nežádoucí účinky, které mohou být stejně obtěžující jako jednotlivé negativní projevy deprese. Účinnost antidepresivní terapie se projevuje v řádech týdnů až měsíců, a proto často dochází k vysazení medikace pacientem (1). Cílem léčby je klinicky uspokojivý obraz a především dobré subjektivní hodnocení pacientem. Svým působením agomelatin dokáže

rychle synchronizovat cirkadiální rytmus a tím zlepšit spánek pacienta a zároveň ovlivňuje depresivní symptomatiku, především schopnost prožívání a radosti (2). Rychlým působením na jednotlivé projevy depresivní symptomatiky, skvělou tolerancí a nízkým výskytem nežádoucích účinků, dochází k subjektivnímu zlepšení stavu a dobré adherenci pacienta k léčbě.

Neurobiologický koncept

Nucleus suprachiasmaticus je jádro hypothalamu, skrze něž prochází nervová dráha ze sítnice oka, které synchronizuje cirkadiální rytmy v návaznosti na změnu intenzity světla. Informace o změně intenzity je předána do glandula pinealis, kde

dochází k produkci melatoninu. Při osvětlení retiny oka je sekrece melatoninu v glandulae pinealis suprimována inhibičními signály z nucleus suprachiasmaticus. K sekreci melatoninu proto dochází pouze v noci. Melatonin se podílí na synchronizaci cirkadiálního rytmu, který upravuje somatické procesy během spánku. Jedná se především o termoregulaci, změnu motility trávicího traktu a variaci krevního tlaku. Jako lipofilní molekula, melatonin, neovlivňuje pouze melatonergní MT₁₋₂ receptory na povrchu buněčné stěny, ale zároveň i jaderné receptory a mitochondriální procesy uvnitř buňky (3). Antidepresivní efekt je zprostředkován antagonistickým působením na serotoninové 5HT_{2C} receptory. Postsynaptické serotoninové receptory

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Vlastimil Nesnídal, Vlastimil.Nesnidal@fnol.cz

Klinika psychiatrie Fakultní nemocnice Olomouc

I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Psychiatr. praxi 2019; 20(2): 88–91

Článek přijat redakcí: 30. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 10. 6. 2019

inhibičních GABA interneuronů, ovlivňují sekreci noradrenalinu a dopaminu. Potlačení inhibičního působení těchto neuronů dosáhneme zvýšení dostupnosti noradrenalinu a dopaminu (4).

Mechanismus účinku

Agomelatin působí na MT₁₋₂ receptory, které jsou zodpovědné za udržení cirkadiálního rytmu. Během depresivních fází se objevuje desynchronizace tohoto rytmu, dochází ke snížení sekrece melatoninu a poruchám spánku (4). Ty pozorujeme jako zhoršené usínání, obtížné probouzení a pokles ranní bdělosti. Stimulací MT₁₋₂ receptorů dochází k synchronizaci fází cirkadiálního rytmu a tím k restauraci fyziologického usínání, spánku a bdění (4). Blokací postsynaptických serotoninových 5HT_{2C} receptorů inhibičních GABA neuronů dosáhneme zvýšené sekrece dopaminu a noradrenalinu. Tato zvýšená dostupnost neurotransmiterů ve frontální kůře vede k žádoucím antidepresivním účinkům (4). Stejným působením na stejné receptory můžeme naléznout i u antipsychotik druhé generace typu MARTA, které mají parciální antidepresivní účinek (4).

Indikace

Agomelatin je účinný pro léčbu deprese a úzkostné poruchy. Má potvrzenou anxiolytickou účinnost, především u generalizované úzkostné poruchy (5, 6, 7). Tento účinek je pozorovatelný jak na zlepšení psychické, tak i somatické symptomatiky úzkosti (8). V porovnání s ostatními antidepresivy, především SSRI, se u agomelatinu vyskytuje menší množství nežádoucích účinků a větší tolerance léčby (9), byl prokázán menší výskyt sexuální dysfunkcí u pacientů užívajících agomelatin (10) a stejně tak nebyl u pacientů užívajících agomelatin pozorován přírůstek tělesné hmotnosti větší než u pacientů užívajících placebo. Agomelatin může být užíván kombinaci s většinou antidepresiv a anxiolytik (11).

Účinnost

První známkou úspěšné léčby je zlepšení spánku do dvou týdnů od začátku podávání. Postupně dochází k návratu prožívání radosti, ústupu úzkosti a zlepšení nálady. Antidepresivní účinky agomelatinu jsou pozorovány mezi dru-

hým a čtvrtým týdnem od začátku užívání (11). Účinnost je podobná antidepresivní účinnosti v porovnání s antidepresivy ze skupiny SSRI (12).

Kontraindikace

Agomelatin je metabolizován v játrech cestou cytochromů P540 1A2 a 2C9/19, proto je nutná zvýšená opatrnost při současném užívání látek ovlivňujících tyto cytochromy. Především se jedná o antidepresivum fluvoxamin a antibiotika rifampicin a ciprofloxacin (8). Neměl by být podáván pacientům s jaterním onemocněním, především s cirhózou či akutně probíhajícím jaterním onemocněním. Podáván by také neměl být těhotným, pacientům s demencí a dětem (11). U pacientů starších 75 let nebyla prokázána účinnost, je však bezpečný k podávání pacientům starších 65 let (13). Opatrnosti je třeba u pacientů s bipolární afektivní poruchou, z důvodu indukce mánie (11).

Podávání

Podávání agomelatinu by mělo probíhat ve večerních hodinách, protože nahrazujeme nedostatečnou sekreci melatoninu, s cílem synchronizovat cirkadiální a následně spánkový rytmus. Počáteční dávka agomelatinu je 25 mg ve večerních hodinách před usnutím. Není nutná postupná titrace dávky. Navýšení dávky na 50 mg je možné po dvou týdnech od začátku užívání při nedostatečném účinku (11).

Nežádoucí účinky

Mezi nežádoucí účinky, které byly pozorovány, se řadí především závrať a nauzea. Dále byl zaznamenán výskyt bolestí hlavy, zvracení, obstipací nebo průjmů, únavy, nespavosti nebo somnolence (14). Při ukončení léčby agomelatinem nebyl pozorován syndrom z vysazení, nevyskytovaly se změny tepové frekvence či krevního tlaku (11).

Podáváním agomelatinu může dojít ke zvýšení jaterních transamináz, proto se doporučuje jejich kontrola před začátkem podávání a po třech, šesti, dvanácti a dvaceti čtyřech týdnech od začátku užívání. Další kontroly jsou indikovány dle klinického stavu a při známkách jaterního poškození. Trojnásobná hladina transamináz nad fyziologické hodnoty je hranicí. Pokud je hodnota zachyce-

na před začátkem podávání trojnásobná či vyšší, s léčbou agomelatinem by se nemělo začínat. Jsou-li zachyceny limitní hodnoty při kontrolách, doporučuje se zopakovat odběry jaterních enzymů za dva dny. Pokud hodnoty nadále zůstávají zvýšené, je vhodné vysazení a opakovat kontroly do doby, než hodnoty poklesnou zpět do fyziologického intervalu. V tomto případě je ke zvážení výměna agomelatinu za antidepresivum jiné skupiny. Zvýšení jaterních transamináz je často spojeno s podáváním vyšší dávky agomelatinu. Stejná frekvence kontrol jaterních enzymů by proto měla proběhnout při zvýšení podávané dávky (11).

Závěr

Agomelatin je antidepresivum, které má výrazný účinek u pacientů s depresivní poruchou a současnou poruchou spánku. Synergickým působením na melatonergní a serotoninové receptory dosahuje jedinečného mechanismu působení. Jeho antidepresivní a anxiolytický účinek je srovnatelný s antidepresivy ze skupiny SSRI, od kterých se však odlišuje minimem nežádoucích účinků, které často pacienty odrazují od jejich užívání. Nepůsobí hmotnostní přírůstek a nezpůsobuje sexuální dysfunkci. Účinky se brzy projeví na zlepšení subjektivního prožívání. Nutné jsou kontroly jaterních enzymů v pravidelných intervalech. Při léčbě pacientů s depresí je vhodné zvážit nejenom účinnost jednotlivých skupin antidepresiv, ale i množství nežádoucích účinků, které jednotlivé skupiny způsobují, a jak budou z dlouhodobého hlediska ovlivňovat život pacienta. Předepsaná léčba je často pacientem přerušována před dosažením klinické odpovědi na léčbu. Použitím vhodných antidepresiv, s nižší mírou nežádoucích účinků, a s výhodou dřívějšího působení na jednotlivé projevy deprese, můžeme dosáhnout nižší míry vysazení a tím dosáhnout dřívější remise onemocnění. Agomelatin, jako antidepresivum s rychlým účinkem na poruchu spánku, na schopnost prožívání radosti, anxiolytickým působením a minimem problematických nežádoucích účinků, můžeme zařadit mezi vynikající adepty pro léčbu deprese a úzkosti.

LITERATURA

1. Serna M, Catalina, et al. Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription data.

tabase. European Psychiatry, 2010, 25.4: 206–213.

2. Tardito D, et al. Synergistic mechanisms involved in the an-

tidepressant effects of agomelatine. European Neuropsychopharmacology, 2012, 22: 5482–5486.

3. Carpentieri A., et al. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacological research*, 2012, 65.4: 437–444.
4. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. Cambridge university press, 2013. 313–317.
5. Stein DJ, et al. Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *European Neuropsychopharmacology*, 2017, 27.5: 526–537.
6. Höschl C. Agomelatin, antidepressivum, jež obnovuje circadiánní rytmy. *Remedia*, 2012, 22: 186–193.
7. De Berardis D, et al. Agomelatine beyond borders: current evidences of its efficacy in disorders other than major depression. *International journal of molecular sciences*, 2015, 16.1: 1111–1130.
8. Levitan MN, Papellbaum M, Nardi AE. Profile of agomelatine and its potential in the treatment of generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2015, 11: 1149.
9. Goethe JW, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence. *Journal of clinical psychopharmacology*, 2007, 27.5: 451–458.
10. Montejó AL, et al. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSEX-DQ-SALSEX scale. *Journal of psychopharmacology*, 2010, 24.1: 111–120.
11. Stahl SM. *Prescriber's Guide: Antidepressants: Stahl's Essential Psychopharmacology*. Cambridge University Press, 2017. 5–8.
12. Cipriani A, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus*, 2018, 16.4: 420–429.
13. Laux G, et al. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry*, 2012, 45.07: 284–291.
14. Demyttenaere K. Agomelatine: a narrative review. *European Neuropsychopharmacology*, 2011, 21: S703–S709.