

Farmakologický profil agomelatínu

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN Bratislava

Agomelatín je novo registrované antidepresívum s odlišným mechanizmom účinku oproti doteraz používaným liekom. Štruktúrne je podobný na melatonín. Má agonistické pôsobenie na melatonínové receptory MT1 a MT2 a antagonistické pôsobenie na sérotonínové 5-HT_{2C} receptory. Tým zasahuje do modulácie cirkadiánnych rytmov a ovplyvňuje obrat dopamínu a noradrenalínu v prefrontálnej mozgovej kôre. Po podaní sa rýchlo vstrebáva, vstrebávanie je nezávislé od stravy. Biologická dostupnosť kvôli first-past efektu je nízka. Metabolizuje sa hlavne pečňovým izoenzýmom CYP1A2. Inhibitory CYP1A2 zvyšujú plazmatickú koncentráciu agomelatínu. Odporúčané počiatočné dávkovanie agomelatínu je 25 mg/deň, pri nedostatočnej účinnosti môže byť dávka zvýšená na 50 mg/deň. Má sa užívať pred spaním. Výskyt zvýšených hodnôt AST a ALT v štúdiách pred registráciou je dôvodom pre kontrolu týchto laboratórnych parametrov v odporučených intervaloch.

Kľúčové slová: agomelatín, farmakokinetika, farmakodynamika, nežiaduce účinky.

Pharmacological profile of agomelatine

Agomelatine is newly registered antidepressant with different mechanism of action in comparison with older drugs. Its structure is similar to melatonin. Agomelatine has agonistic properties to melatonin MT1 and MT2 receptors and antagonistic effect on 5-HT_{2C} receptors. It modulates circadian rhythms and has influence on turnover of dopamine and noradrenalin in prefrontal cortex. Agomelatine is rapidly absorbed; absorption is independent on food intake. Biological availability is low because of high first-pass effect. Hepatic isoenzyme CYP 1A2 is the main way of metabolism. Inhibitors of CYP1A2 increase plasmatic level of agomelatine. The starting dose of 25 mg/day is recommended. In the case of insufficient clinical response, the dosage can be increased to 50 mg/day after two weeks of treatment. The drug should be used before sleep. Occurrence of increased plasmatic transaminases levels in registration studies is the reason for performing liver function tests in recommended intervals.

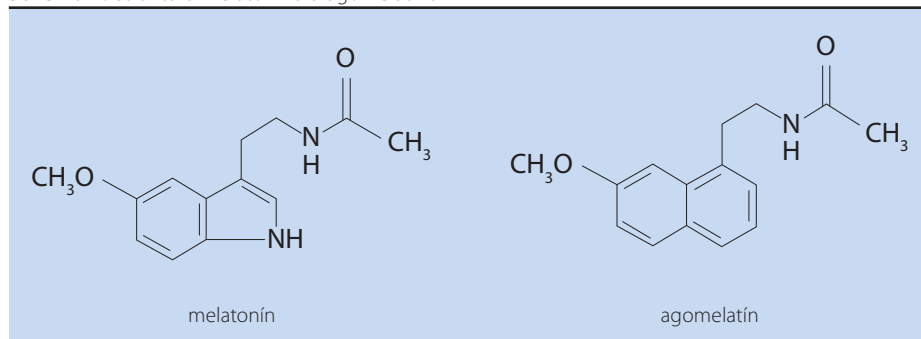
Key words: agomelatine, pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse effects.

Psychiat. pro Praxi 2010; 11(4): 170–172

Úvod

Agomelatín je liek vyvinutý spoločnosťou Servier. Prvé predklinické štúdie s agomelatínom (označovaný kódovo ako S 20098) sa uskutočnili v polovici 80. rokov, prvé klinické štúdie v polovici 90. rokov. V novembri 2008 bol agomelatín schválený EMEA pre klinické použitie (1). V Slovenskej a Českej republike je registrovaný pod obchodným názvom Valdoxan. Agomelatín je novým typom antidepresíva s odlišným mechanizmom účinku oproti doteraz používaným liekom na liečbu depresie.

Schéma 1. Štruktúra melatonínu a agomelatínu



Chemické zloženie a štruktúra

Agomelatín je biely, takmer nerozpustný prášok. Jeho chemický názov je N [2-(7-methoxy-1-naphthyl) etyl] acetamid. Štruktúrou je podobný na melatonín (obrázok 1) (2).

Mechanizmus účinku

Agomelatín pôsobí agonisticky na melatonínové MT1 a MT2 receptory a antagonisticky na sérotonínové 5-HT_{2C} receptory. Má zanedbateľnú afinitu k iným receptorom vrátane transportérov pre monoamíny. Svojim mechanizmom účinku sa tak odlišuje od doteraz používaných antidepresív (3).

Melatonín (N-acetyl-5-methoxytryptamín) je látka, ktorá je v prírode rozšírená a jej výskyt bol

preukázaný u rôznych foriem živých organizmov od jednobunkových, cez rastliny až po človeka. Primárne sa syntetizuje v epifýze. Z epifýzy sa vyplavuje počas noci (tmy) a je považovaný za najdôležitejší vnútorný signál pre mechanizmy zapojené do chronobiologických rytmov (4). Samotný melatonín antidepresívny účinok nemá. MT1 a MT2 receptory, ktoré agonisticky ovplyvňuje agomelatín, sú najviac exprimované v nucleus suprachiasmaticus, štruktúre, ktorá je považovaná za hlavný vnútorný časovač (pacemaker, zeitgeber) chronobiologických procesov (5).

5-HT_{2C} majú funkčný význam pri viacerých procesoch a stavoch (motorická aktivita, termoregulácia, regulácia príjmu potravy). Na základe animálnych štúdií sa preukázalo, že antagonistický

účinnosť agomelatínu na 5-HT_{2C} receptory vedie k zvýšeniu dostupnosti dopamínu a noradrenalínu v prefrontálnej kôre, nie však v nukleus accumbens (millan). Deje sa tak priamo na dopaminergických neurónoch alebo sprostredkované cez GABA-ergné neuróny (3, 6, 7).

Farmakokinetika

Agomelatín sa po perorálnom podaní dobre vstrebáva, na vstrebávanie nemá vplyv užitie potravy. Biologická dostupnosť je nízka, čo je zapríčinené „first pass“ efektom (metabolizácia pri prvom prechode cez pečeň po vstrebávaní v tenkom čreve). Závislosť medzi dávkou a plazmatickou hladinou nie je lineárna – pri vyšších dávkach sa dosahujú neproporčne vyššie plazmatické hla-

diny. Čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie agomelatinu v plazme je približne 1,5 hod.

Priemerný polčas eliminácie je 2,3 hodiny. Hydroxyláciou, dezmetyláciou a oxidáciou vznikajú viaceré metabolity agomelatinu, hlavným metabolitom je 3H7DP (3-hydroxy-7-dezmetyl agomelatin). Metabolity nie sú farmakologicky významne aktívne. Po konjugácii sú vylučované močom a stolicou, len 20% agomelatinu sa vylučuje v nezmenenej forme. Agomelatin sa metabolizuje cytochrómomovým systémom P450, v prevažnej miere (až 90%) izoenzymom CYP1A2. Z toho vyplýva kontraindikácia pre podávanie agomelatinu spolu s látkami, ktoré izoenzym CYP 1A2 výrazne inhibujú a tým zvyšujú plazmatickú hladinu agomelatinu. V SPC je priamo uvedená kontraindikácia pre podávanie agomelatinu s fluvoxamiénom a ciprofloxaciénom. Medzi ďalšie inhibítory, ktoré si vyžadujú zvýšenú opatrnosť, patria napr. estrogény, propranolol. Samotný agomelatin CYP1A2 neinhbuje. Ťažšia porucha pečene – cirhóza – spôsobuje taktiež mnohonásobné zvýšenie plazmatických hladín agomelatinu a liečba je u pacientov s diagnózou cirhózy kontraindikovaná (1, 8, 9).

Dávkovanie

Vhodné dávkovanie agomelatinu bolo najskôr testované v otvorenej štúdii na 28 pacientoch s depresiou pri použití 5 mg a 100 mg dávky na deň. Neskôr bola uskutočnená dvojito slepá, placebo kontrolovaná štúdia s použitím paroxetínu ako aktívneho komparátora. Do štúdie bolo zapojených viac ako 700 pacientov. Agomelatin bol podávaný v dávke 1 mg, 5 mg a 25 mg. Ako najvhodnejšia základná dávka bola stanovená dávka 25 mg deň. Pri tejto dávke sa pri liečbe agomelatinu v porovnaní s paroxetínom zistila častejšia odpoveď na liečbu (stanovená poklesom závažnosti depresie o 50%), i častejšia remisia a lepšia odpoveď na liečbu u pacientov so závažnejšou depresiou (10). Podľa platného súhrnu charakteristických vlastností lieku (8) je odporúčané dávkovanie agomelatinu 25 mg, ak po 14 dňoch nedochádza k zlepšovaniu príznakov, dávka sa má zvýšiť na 50 mg. Stanovená doba podávania je „pred spaním“. Vzhľadom na farmakokinetické parametre, mechanizmus účinku a výsledky štúdií je vhodné dôsledne poučiť pacienta o tom, aby agomelatin užíval pred spaním a nie vo všeobecnosti „večer“. Podľa dosiahnutia maximálnej plazmatickej koncentrácie sa zdá byť najvhodnejšie užiť agomelatin 1–2 hod. pred spaním.

Nežiaduce účinky

Agomelatin je celkovo dobre tolerovaný. K veľmi častým ($\geq 10\%$ výskyt) nežiaducim účinkom patria bolesti hlavy, ospalosť, nespavosť,

Tabuľka 1. Súhrn základných charakteristík agomelatinu

Generický názov	Agomelatin
Mechanizmus účinku	Atomizmus melatonínových MT1 a MT2 receptorov, antagonistické pôsobenie na 5-HT _{2C} receptory
Absorpcia	Rýchla, nezávislá od príjmu potravy
Čas dosiahnutia maximálnej koncentrácie v plazme (t_{max})	Približne 1,5 hod.
Metabolizácia	V pečeni, z 90% izoenzymom CYP 1A2
Eliminačný polčas	2,3 hod.
Dávkovanie	25 mg/deň, po dvoch týždňoch možné zvýšenie na 50 mg/deň, užitie pred spaním
Kontraindikácie	Cirhóza, súčasné užívanie silných inhibítorov izoenzymu CYP 1A2
Zvláštne opatrenia	Kontroly transamináz pred začatím liečby a následne v stanovených intervaloch

migréna, hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, zvýšené potenie, bolesť chrbta, únava, nepokoj a zvýšené hladiny transamináz v sére ($>$ trojnásobok hornej medze referenčného intervalu). Zvýšenie transamináz bolo častejšie pri dávkach 50 mg/deň. Tento nežiaduci účinok si vyžaduje osobitný postup pri liečbe agomelatinom. Napriek tomu, že trojnásobné alebo vyššie hodnoty boli zistené len o 0,4% častejšie ako u placeba (1,1% vs. 0,7%), táto frekvencia si podľa platného súhrnu charakteristických vlastností lieku vyžaduje stanovovanie hladín AST a ALT pred začatím liečby a potom po 6, 12 a 24 týždňoch liečby. Liečba má byť ukončená, ak sa zistí zvýšenie transamináz AST a ALT $\geq$ trojnásobku hornej hranice normálnych referenčných hodnôt (1, 8).

V štúdii primárne zameranej na výskyt sexuálnych dysfunkcií sa preukázal signifikantne nižší výskyt sexuálnych dysfunkcií u pacientov s remisiou v porovnaní s venlafaxínom XR (11). Príznaky z vysadenia boli po liečbe agomelatinom na úrovni placeba a signifikantne menej časté ako po liečbe paroxetínom (12).

Záver

Agomelatin je antidepresívum s inovatívnym mechanizmom účinku. Je prvým predstaviteľom skupiny antidepresív, pre ktoré sa objavuje pomenovanie MASS (Melatonergic and Specific Serotonergic Antidepressants; (13)). Farmakologické vlastnosti agomelatinu sú zhrnuté v tabuľke 1. V klinických štúdiách sa preukázala dobrá znášanlivosť, je potrebné stanovovať hladiny AST a ALT pred liečbou a v stanovených intervaloch.

Literatúra

1. CHMP ASSESSMENT REPORT FOR Valdoxan. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-en6.pdf>. Prístup 18. 2. 2010.

2. Hardeland R. New approaches in the management of insomnia: weighing the advantages of prolonged-release melatonin and synthetic melatonergic agonists. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009; 5: 341–354.

3. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, et al. 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(3): 954–964.

4. Šonka K, Nevšímalová S. Melatonin známe 50 let. Co o něm víme a jak jej můžeme použít. *Neurol. pro praxi* 2008; 9: 104–108.

5. Hirsch-Rodriguez E, Imbesi M, Manev R, et al. The pattern of melatonin receptor expression in the brain may influence antidepressant treatment. *Med Hypotheses.* 2007; 69: 120–124.

6. Popoli M. Agomelatine: innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs* 2009; 23(Suppl 2): 27–34.

7. Alex K. 5-HT_{2C} serotonin receptors: cellular localization and control of dopaminergic pathways in the rat brain. Thesis for the degree of doctor of philosophy. Case Western Reserve University. <http://www.ohiolink.edu>, prístup 22. 4. 2009.

8. Valdoxan. Súhrn charakteristických vlastností lieku. <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/valdoxan/valdoxan.htm>. Prístup 18. 2. 2010.

9. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs* 2006; 20(12): 981–992.

10. Léo H, Hale A, D'haenen H. 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* 2002; 17(5): 239–247.

11. Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28(3): 329–333.

12. Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, et al. Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled discontinuation study. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19(5): 271–280.

13. Švestka J. Agomelatin – nové melatonergní a serotonergní antidepresívum. *Psychiatrie* 2005; 9(4): 303–310.

doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a FN
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
jan.pecenak@faneba.sk