

Agomelatin v léčbě deprese v podmínkách klinické praxe

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrická ambulance Třemošná, Psychiatrie s. r. o.

Agomelatin je syntetický analog melatoninu, agonista melatoninových MT1, MT2 a antagonist 5-HT2C receptorů. Díky svému receptorovému profilu se liší v účinnosti a profilu nežádoucích účinků od ostatních antidepresiv ze skupin SSRI a SNRI. Článek se kromě účinnosti agomelatinu v léčbě deprese podrobněji zaměřuje na jeho odlišnosti od SSRI a SNRI, a na jeho použití v podmínkách běžné klinické praxe, tzn. i u pacientů se somatickými onemocněními.

Klíčová slova: agomelatin, deprese, SSRI, SNRI, somatická onemocnění.

Agomelatine in the treatment of depression under practice condition

Agomelatine is a synthetic analogue of melatonin, agonist of melatonergic MT1, MT2 and antagonist of serotonergic 5-HT2C receptors. Agomelatine is antidepressant with unique pharmacological profile which it differs agomelatine from other antidepressant drugs like SSRI and SNRI in efficacy, tolerability. The article focuses on its efficacy in depression treatment, its difference from SSRI and SNRI, and its use in clinical practice, in patients with somatic disorders.

Key words: agomelatine, depression, SSRI, SNRI, somatic disorders.

Psychiatr. praxi 2015; 16(1): 6–10

Úvod

Agomelatin byl uveden na trh v zemích Evropské unie v roce 2009, v České republice je k dispozici pro léčbu deprese u dospělých pacientů v dávce 25–50 mg od roku 2010. Jedná se o syntetický analog melatoninu, který působí jako agonista melatoninových MT1 a MT2 receptorů a antagonist serotoninových 5-HT2C bez výraznějšího ovlivnění ostatních receptorů. Oba typy receptorů jsou nejvíce zastoupeny v suprachiasmatickém jádru. Díky tomuto mechanismu účinku agomelatin ovlivňuje pozitivně cirkadiánní rytmy (spánek/bdění, sekrece hormonů, tělesná teplota), působí antidepresivně, anxiolyticky bez negativního ovlivnění emocí a jejich prožívání (1, 2).

Článek se zaměřuje na účinnost agomelatinu v léčbě deprese, jeho snášenlivost a zejména na jeho využití v podmínkách běžné klinické praxe.

Agomelatin a účinnost v léčbě deprese

Agomelatin v akutní léčbě deprese

Účinnost agomelatinu v léčbě deprese byla prokázána v řadě krátkodobých studií. Ve třech studiích a následně v jejich poolované analýze byl agomelatin signifikantně účinnější než placebo (3), stejné výsledky byly dosaženy i v metaanalýze (4).

V metaanalýze 9 randomizovaných, dvojité zaslepených studií z roku 2011 byla prokázána vyšší účinnost agomelatinu ve srovnání s place-

bem a i s antidepresivy ze skupiny SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) a SNRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – venlafaxin) (5).

V roce 2013 byl publikován souhrn 13 randomizovaných studií, které srovnávaly účinnost agomelatinu s SSRI a SNRI (venlafaxin) v léčbě deprese. Agomelatin byl srovnatelně účinný jako SSRI a venlafaxin, lépe snášen než venlafaxin (6).

V roce 2014 Taylor a kol. publikovali metaanalýzu randomizovaných, dvojité zaslepených studií, které srovnávaly účinnost agomelatinu v léčbě deprese s placebem a aktivními komparátory (SSRI a SNRI). Agomelatin byl účinnější než placebo, výskyt nežádoucích účinků a jeho snášenlivost byla srovnatelná s placebem. Agomelatin byl srovnatelně účinný jako ostatní antidepresiva SSRI a SNRI, ale výskyt nežádoucích účinků byl u agomelatinu signifikantně nižší (7).

Agomelatin v profylaktické léčbě deprese

Účinnost agomelatinu v dlouhodobé léčbě deprese byla testována v řadě 24týdenních studií. Agomelatin byl signifikantně účinnější v prevenci relapsu než placebo (8). Dále byla účinnost agomelatinu v dlouhodobé léčbě srovnávána s antidepresivy ze skupiny SSRI a s venlafaxinem. Poolovaná analýza čtyř 24týdenních studií srovnávala agomelatin s fluoxetinem, sertralinem a escitalopramem. Pacienti léčení agomelatinem dosáhli signifikantně častěji responze, častěji, ale ne již signifikantně i remise, měli nižší skóre ve škálách HAM-D a CGI. Agomelatin byl lépe

snášen, méně pacientů přerušilo léčbu pro nežádoucí účinky ve srovnání s SSRI (9).

Ve dvou 24týdenních randomizovaných, dvojité zaslepených studiích byl agomelatin srovnáván s escitalopramem. Oba preparáty byly srovnatelně účinné v léčbě deprese, ale agomelatin výrazně lépe ovlivňoval kvalitu spánku a emočního prožívání ve srovnání s escitalopramem (10, 11).

Naturalistické observační studie

Do výše uvedených studií jsou pacienti zařazováni na základě poměrně přísných vstupních kritérií, v naprosté většině nejsou zařazeni pacienti se somatickými nebo psychiatrickými komorbiditami, další somatickou nebo psychofarmakologickou medikací. Naturalistické observační studie zařazují častěji pacienty, se kterými se v naší běžné praxi často setkáváme, tzn. pacienty s dalšími psychiatrickými diagnózami, se somatickými diagnózami, pacienty léčené kombinacemi psychofarmak i ostatních somatických léků.

S agomelatinem bylo provedeno několik observačních naturalistických studií. Mezi největší patří německá studie VIVALDI a ruská studie CHRONOS.

VIVALDI (Valdoxan Improves depressive symptoms And normalizes circadian rhythms)

Do této studie byli zařazeni ambulantní pacienti (n = 3 317) léčení agomelatinem pro depresi po dobu 12 týdnů. Pacienti byli rozděleni

do 3 skupin: skupina A: pacienti, kteří dostali agomelatin jako první antidepresivum, v minulosti nebyli léčeni pro depresi, skupina B byli pacienti, kteří užívali agomelatin v kombinaci s jedním nebo více antidepresivy, a skupinu C tvořili pacienti, kteří byli převedeni na agomelatin z jiného antidepresiva. Důvodem převodu byla špatná snášenlivost nebo nedostatečná účinnost předchozí léčby. U všech tří skupin byla prokázána dobrá antidepresivní účinnost agomelatinu měřená škálou MADRS, dobrá snášenlivost, zlepšení denního fungování a kvality spánku. Nejvyšší procento response a remise bylo dosaženo u skupiny A, tzn. u pacientů s první léčbou deprese, ve srovnání s pacienty, kteří již byli léčeni pro více epizod deprese, což je v souladu i s jinými sledováními. V rámci studie byly sledovány i jaterní funkce (12).

CHRONOS

Do této 8týdenní studie byli zařazeni pacienti s depresí léčení agomelatinem v dávce 25–50 mg (n = 6 276), jednalo se o ambulantní i hospitalizované pacienty. Agomelatin byl účinný v léčbě deprese s časným nástupem účinku, signifikantní pokles deprese měřený škálou HAMD-17 byl již na konci prvního týdne. Po osmi týdnech 90 % pacientů dosáhlo odpovědi na léčbu a 79 % remise. Léčba agomelatinem byla pacienty dobře snášena. Určitou nevýhodou této studie je chybějící pravidelná monitorace jaterních funkcí, testy byly provedeny pouze u části pacientů, v té době nebyla monitorace jaterních testů povinně požadována (13).

Agomelatin a nežádoucí účinky

Agomelatin se od ostatních antidepresiv liší profilem a frekvencí nežádoucích účinků, a to zejména v ovlivnění spánku, emocí a jejich prožívání a výskytu sexuálních dysfunkcí. Agomelatin je ve srovnání s ostatními antidepresivy (SSRI a SNRI) zatížen nižším výskytem nežádoucích účinků, léčba je pacienty lépe snášena.

Agomelatin a sexuální dysfunkce

Sexuální dysfunkce patří mezi velmi častý nežádoucí účinek antidepresivní medikace, a co je velmi důležité, jedná se o nejčastější nežádoucí účinek, který vede k předčasnému vysazení antidepresiv.

V roce 2009 byla publikována metaanalýza, která sledovala výskyt sexuálních dysfunkcí během léčby jednotlivými antidepresivy. Nejvyšší výskyt byl popsán u antidepresiv ze skupiny SSRI (26–80 %), (citalopram 78,59 %, escitalopram 37,04 %, sertralin 80,3 %, paroxetin 71,48 %,

fluoxetin 70,60 %, fluvoxamin 25,81 %) a SNRI (venlafaxin 79,83 %, duloxetin 41,6 %), TCA (imipramin 44,44 %). O něco nižší riziko rozvoje sexuálních nežádoucích účinků se týká bupropionu (10,38 %), mirtazapinu (24,48 %), nejnižší výskyt byl sledován u agomelatinu (3,94 %), tedy nižší než u placeba. Velmi nízký výskyt je popisován i u moklobemidu (3,84 %), ale jednalo se o velmi málo početný soubor pacientů (n = 26) (14).

V roce 2001 Montejo a kol. publikovali studii, která sledovala výskyt sexuálních dysfunkcí při léčbě antidepresivy u pacientů bez předchozí sexuální dysfunkce, výsledky byly obdobné jako v předchozí metaanalýze a potvrdily vysoký výskyt SD u SSRI (fluoxetin 57,7 %, fluvoxamin 62,3 %, sertralin 62,9 %, paroxetin 70,7 % a citalopram 72,7 %) a SNRI (venlafaxin 67,3 %). Sledovali i spontánní odeznění SD při dlouhodobější léčbě, ale po 6 měsících užívání antidepresivní medikace došlo k plné spontánní remisi pouze u 9,7 % pacientů (15).

V další studii byl srovnáván výskyt sexuálních dysfunkcí u agomelatinu, paroxetinu a venlafaxinu u pacientů s depresí, agomelatin měl signifikantně nižší výskyt sexuálních dysfunkcí než obě další testovaná antidepresiva (16).

Kennedy a kol. prokázali nižší výskyt sexuálních dysfunkcí u agomelatinu ve srovnání s venlafaxinem (17).

Pozitivní vliv na sexuální dysfunkce u depresivních pacientů léčených agomelatinem potvrdila i česká studie (18).

Agomelatin je díky svému receptorovému profilu a působení spojen jen s velmi malým rizikem rozvoje sexuálních dysfunkcí ve srovnání s ostatními antidepresivy a i s placebem.

Agomelatin a emoce (anhedonie, emoční oploštělost)

Anhedonie je jeden z klíčových příznaků deprese. Jedná se o ztrátu zájmu, sníženou schopnost reagovat na příjemné podněty, neschopnost prožívat potěšení, emoce... Anhedonie často zůstává jako reziduální příznak, zejména při léčbě SSRI, znamená vyšší riziko relapsu deprese a pro pacienty je subjektivně nepříjemná. Léčba SSRI a SNRI je často spojována s tzv. emoční oploštělostí, která je charakterizována zúžením spektra vnímaných a prožívaných emocí.

V roce 2011 byla publikována otevřená studie, která prokázala účinnost agomelatinu v ovlivnění anhedonie (19). V další studii byl agomelatin srovnáván s venlafaxinem, obě antidepresiva byla srovnatelně účinná v ovlivnění depresivních a úzkostných příznaků, ale agomelatin výrazně lépe snižoval anhedonii ve srovnání

s venlafaxinem, rozdíl byl již statisticky významný v prvním týdnu léčby (20).

V dlouhodobé 24týdenní studii byl srovnáván agomelatin a escitalopram v léčbě depresivní poruchy, obě antidepresiva byla srovnatelně účinná na depresivní symptomatiku, ale agomelatin výrazně lépe ovlivňoval kvalitu spánku, méně často byl spojován s emoční oploštělostí a byl lépe snášen než escitalopram (10).

Agomelatin a spánek

80 % pacientů s depresí trpí poruchami spánku, až u 90 % pacientů je kvalita spánku zhoršená, což následně vede ke zvýšené ospalosti během dne, únavě, poruchám soustředění... Agomelatin díky svému receptorovému působení ovlivňuje spánek, denní bdělost a resynchronizuje cirkadiánní rytmy. Účinnost agomelatinu na kvalitu spánku byla srovnávána s placebem a ostatními běžně užívanými antidepresivy ze skupiny SSRI a SNRI (venlafaxin). Agomelatin normalizuje nonREM spánek, zachovává REM spánek a počet spánkových cyklů, mírně prodlužuje REM latenci (11). Pro pacienta to znamená zkrácení doby usínání, snížení počtu nočních probouzení, snížení předčasného raního probouzení, což vede ke zvýšení účinnosti spánku a poklesu denní ospalosti. Agomelatin zlepšoval kvalitu a kontinuitu spánku u pacientů s depresí více a lépe ve srovnání s placebem, s SSRI (escitalopram) a venlafaxinem (3, 11, 21, 22).

Agomelatin a interakce

Agomelatin je substrátem cytochromu P450 1A2, kde je metabolizován z 90 %, při vyšších dávkách je ještě metabolizován pomocí 2C9/19. Silné inhibitory těchto izoenzymů tedy výrazně zvyšují hladinu agomelatinu, proto je jejich současné podávání kontraindikováno. Mezi silné inhibitory patří fluvoxamin, dále ciprofloxacin, amiodaron, mexiletin. Při kombinaci agomelatinu se středně silnými inhibitory (cimetidin, estrogeny, propranolol, fluorochinolony...) je doporučena pouze opatrnost.

Vzhledem k odlišnému mechanismu účinku lze agomelatin (s výjimkou fluvoxaminu) kombinovat s ostatními antidepresivy bez rizika rozvoje serotoninového syndromu (1, 2, 24, 25).

Agomelatin a somatická onemocnění

Velká část našich pacientů trpí řadou somatických onemocnění (nejčastěji kardiovaskulární onemocnění, diabetes), kde je nutná vhodná volba antidepresiva s ohledem na somatickou diagnózu a lékové interakce.

Kardiovaskulární onemocnění: Pacienti s kardiovaskulárními onemocněními a diabetem mají vyšší výskyt deprese než zdraví jedinci, a zpětně depresivní porucha u těchto pacientů může negativně ovlivňovat jejich somatický stav. V roce 2014 byl publikován přehledný článek, kde byl hodnocen výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků při léčbě novějšími antidepresivy. Ve studiích se agomelatin v ovlivnění kardiovaskulárního systému nelišil od placeba, kardiovaskulární nežádoucí účinky nebyly popsány ani při předávkování. Z ostatních často užívaných antidepresiv jsou v běžném dávkování bezpečné SSRI, ale při vyšších dávkách je popisováno riziko prodloužení QTc intervalu a následně riziko vzniku komorových arytmií. SNRI způsobují ve srovnání s placebem signifikantně zvýšení hodnot diastolického tlaku. Tricyklická antidepresiva (TCA) jsou u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními nevhodná (26).

Diabetes: Karaikos a kol. publikovali výsledky otevřené studie, kde byl srovnáván agomelatin a sertralin v léčbě deprese u pacientů s nedostatečně kompenzovaným diabetem 2. typu. Agomelatin byl lepší v ovlivnění deprese a úzkosti než sertralin. Pacienti léčení agomelatinem měli nižší hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA1c, který poskytuje nepřímou informaci o průměrné glykemii v posledních 4–6 týdnech (27).

Epilepsie: Celoživotní prevalence deprese u pacientů s epilepsií se pohybuje v rozmezí 30–35 %, to je 3x častěji než u běžné populace. Přítomnost deprese výrazně ovlivňuje průběh neurologického onemocnění. Při výběru vhodného antidepresiva musíme být opatrní jednak pro riziko ovlivnění epileptického prahu AD medikací a kvůli možným interakcím s antiepileptiky. V animálních studiích byl prokázán antikonvulzivní efekt melatoninu, snižoval frekvenci záchvatů a snižoval negativní vliv záchvatu na paměť a neuronální poškození (28). Agomelatin jako syntetický analog melatoninu v animálních studiích rovněž působil antikonvulzivně (29). Agomelatin má malé riziko interakcí s antiepileptiky. Další výhodou agomelatinu je jeho pozitivní vliv na spánek u pacientů s epilepsií, u kterých je obzvláště nutné dodržování spánkové hygieny a režimu (30). V observační studii VIVALDI byli do sledování zařazeni i pacienti s epilepsií, během léčby u nich nedošlo ke zhoršení jejich onemocnění (12).

Bolesti hlavy, migréna: U pacientů trpících migrenózními bolestmi hlavy je popisován vyšší výskyt úzkostné a depresivní symptomatiky, až 25 % pacientů s migrénou trpí depresí. V profylaxi migrény a tenzních bolestí hlavy byla zkou-

šena řada psychofarmak, zejména antidepresiv, ale řada z nich s diskutabilním účinkem. Účinnost byla prokázána pouze u tricyklických antidepresiv a venlafaxinu (31). Naopak u SSRI účinnost prokázána nebyla (32). Někteří autoři popisují u migrén změny v oblasti melatonerních receptorů a spojitost s cirkadiálními rytmy, bylo publikováno několik kazuistik, kde byl agomelatin úspěšně použit v léčbě migrény u pacientů s depresivní symptomatikou (33).

Agomelatin a jaterní funkce

Za určitou nevýhodu při léčbě agomelatinem je některými lékaři i pacienty považována nutná pravidelná monitorace (před nasazením a v prvním půlroce léčby) jaterních testů. Při hodnotách ALT nebo AST přesahujících trojnásobek horní hranice normy je léčba agomelatinem kontraindikována, anebo je nutné léčbu přerušit. Výskyt zvýšených hodnot jaterních testů je popisován u 1,4 % při dávce 25 mg a 2,5 % při dávce 50 mg ve srovnání s 0,6 % u placeba (24, 25, 34, 35).

Jedná se o tzv. polékové jaterní poškození: DILI (Drug Induced Liver Injury), což je idiosynkratická (neobvyklá) reakce organismu na podané léčivo. V naprosté většině případů se jedná o asymptomatické zvýšení hodnot jaterních testů, které je po vysazení léků plně vratné. Jen u malého počtu pacientů je zaznamenáno trvalé nebo závažnější jaterní poškození. Nejvyšší riziko rozvoje DILI je prvních dnech až v prvním půlroce léčby. Etiopatogeneze tohoto poškození není příliš jasná, předpokládá se, že se jedná o metabolickou nebo imunoalergickou reakci. Nebyly nalezeny žádné významné rizikové faktory, které by pomohly tuto reakci organismu předvídat. Snad určitým, mírným rizikovým faktorem je kombinace více farmak ovlivňujících cytochrom P450. V roce 2014 Voican a kol. publikovali přehled týkající se vlivu jednotlivých skupin antidepresiv na jaterní funkce. Celkově je o vlivu antidepresiv na hodnoty jaterních testů nedostatek dat. Studie, které přímo monitorovaly jaterní funkce, jsou k dispozici pouze u venlafaxinu, duloxetinu a agomelatinu. Ostatní data byla získána od výrobců, na základě kazuistik a hlášených nežádoucích účinků. Vyšší riziko zvýšení jaterních testů je u TCA (tricyklických antidepresiv) a inhibitorů MAO 3,0 %, u SSRI a SNRI je pohybuje v rozmezí 0,5–1,0 % (36).

Diskuze

Agomelatin je účinný v léčbě deprese, jeho účinnost byla testována v dvojité zaslepených placebem kontrolovaných studiích, byl srovnáván s aktivními komparátory: SSRI a venla-

faxinem, jak v akutní, tak i dlouhodobé léčbě deprese. Agomelatin je účinnější než placebo a minimálně srovnatelně účinný jako antidepresiva ze skupin SSRI a SNRI. Jeho účinnost byla potvrzena v akutní i dlouhodobé léčbě deprese (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11).

Účinnost a dobrá snášenlivost v podmínkách běžné klinické praxe byla u agomelatinu potvrzena rozsáhlými naturalistickými, observačními studiemi, které zahrnovaly jak ambulantní, tak i hospitalizované pacienty. Do těchto studií byli zařazeni pacienti se somatickými onemocněními, s kombinacemi psychofarmak, opakovanými depresivními epizodami, což odpovídá složení pacientů, se kterými se i my běžně setkáváme a léčíme je (12, 13).

Noncompliance v léčbě deprese je velmi vysoká, většina pacientů vysadí medikaci již v prvním měsíci léčby (až 42,4 %), po 3 měsících v léčbě pokračuje poměrně nízké procento pacientů (27,6 %). Mezi důvody předčasného vysazení patří přítomnost nežádoucích účinků a následně roste riziko relapsu deprese (37).

Agomelatin má signifikantně nižší výskyt nežádoucích účinků než SSRI a SNRI, jejich výskyt je srovnatelný s placebem (7). Léčba agomelatinem je pacienty lépe snášena a významně méně často přerušena pro nežádoucí účinky ve srovnání s SSRI a venlafaxinem (6, 38).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky, pro které pacienti antidepresiva vysazují a velmi často o přerušení léčby lékaře neinformují, jsou sexuální dysfunkce. Nejvyšší výskyt sexuálních dysfunkcí je popsán u SSRI a venlafaxinu, agomelatin je zatížen velmi nízkým výskytem, srovnatelným s placebem (14, 15, 16, 17, 18).

Mezi další výhody agomelatinu ve srovnání s SSRI a venlafaxinem patří jeho vliv na anhedonii, pozitivní ovlivnění prožívání emocí (19, 20) a zlepšení kvality spánku (11, 21, 22, 23).

Velkou část našich pacientů tvoří pacienti s řadou somatických onemocnění, podle dostupných údajů agomelatin neovlivňuje kardiovaskulární systém a lze ho použít bezpečně u pacientů s kardiovaskulárními onemocněními (26), u diabetu a epilepsie se jeví také jako bezpečně použitelný (27, 30), ale je potřeba rozsáhlejších studií.

Určitou limitací v užití agomelatinu může být povinná monitorace jaterních funkcí před nasazením a v průběhu léčby. Agomelatin je spojen s určitým rizikem jaterního poškození zejména v prvních měsících léčby, po vysazení je poškození v naprosté většině případů plně vratné (34, 35). Je však důležité si uvědomit, že toto riziko se zdaleka netýká pouze agomelatinu. U jiných antidepresiv není monitorace jaterních

testů sice povinná, ale riziko jaterního poškození je zejména u starších preparátů vyšší než u agomelatinu (3 % u TCA a inhibitorů MAO). S nižším rizikem jaterního poškození je spojeno podávání SSRI a SNRI (0,5–1,0 %). Hlavním nedostatkem je chybění dat o vlivu antidepresivní medikace na jaterní funkce u většiny preparátů, data ze studií jsou k dispozici pouze u agomelatinu, duloxetinu a venlafaxinu (36).

Závěr

Agomelatin je účinný v léčbě deprese, signifikantně účinnější než placebo a minimálně stejně účinný jako ostatní antidepresiva ze skupin SSRI a SNRI. Jeho nespornou výhodou je jeho velmi dobrá snášenlivost, lepší než u SSRI a SNRI, dále rychlý nástup účinku, bezpečnost při předávkování. Vzhledem k jeho mechanismu účinku lze agomelatin podávat i u somaticky nemocných pacientů, v kombinaci s ostatními farmaky.

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.
- Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo-controlled studies on agomelatin. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22(5): 283–291.
- Koesters M, Guaiana G, Cipriani A, Becker T, Barbui C. Agomelatin efficacy and acceptability revisited: systematic review and meta-analysis of published and unpublished randomised trials. *Br J Psychiatry* 2013; 203(3): 179–187.
- Singh SP, Singh V, Kar N. Efficacy of agomelatin in major depressive disorder: meta-analysis and appraisal. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 23: 1–12.
- Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatin versus other antidepressant agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD008851.
- Taylor D, Sparshatt A, Varma S, Olofinjana O. Antidepressant efficacy of agomelatin: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ* 2014; 348: g1888.
- Goodwin GM, Emsley R, Rembry S, Rouillon F. Agomelatin Study Group. Agomelatin prevents relapse in patients with major depressive disorder without evidence of a discontinuation syndrome: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1128–1137.
- Demyttenaere K, Corruble E, Hale A, Quera-Salva MA, Picarel-Blanchot F, Kasper S. A pooled analysis of six month comparative efficacy and tolerability in four randomized clinical trials: agomelatin versus escitalopram, fluoxetine, and sertraline. *CNS Spectr* 2013; 18: 163–170.
- Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, Goodwin GM. Agomelatin study group. Efficacy of agomelatin and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-week randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16(10): 2219–2234.
- Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P. Comparison of agomelatin and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011; 26(5): 252–262.
- Laux G, Huttner NA. VIVALDI study group. Subgroup analysis of the non-interventional study VIVALDI: agomelatin in treatment-naïve patients, in combination therapy and after treatment switch. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014; 18(2): 86–96.
- Ivanov SV, Samushiya MA. Agomelatin in the treatment of depressive disorders in clinical practice: multicenter observational CHRONOS study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014; 10: 631–639.
- Serreti A, Cheisa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants. A meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 259–266.
- Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(Suppl 3): 10–21.
- Montejo A, Majadas S, Rizvi SJ, Kennedy SH. The effects of agomelatin on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26(8): 537–542.
- Kennedy SH, Rizvi S, Fulton K, Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatin and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28(3): 329–333.
- Žourková A, Holanová M, Novotná J. Sexuální funkce při léčbě depresivní poruchy agomelatinem. *Psychiatr. praxi* 2012; 13(1): 32–34.
- Di Giannantonio M, Di Iorio G, Guglielmo R, De Berardis D, Conti CM, Acciavatti T, Cornelio M, Martinotti G. Major depressive disorder, anhedonia and agomelatin: an open-label study. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011; 25(1): 109–114.
- Martinotti G, Sepede G, Gambi F, Di Iorio G, De Berardis D, Di Nicola M, Onofri M, Janiri L, Di Giannantonio M. Agomelatin versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(4): 487–491.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E. Improvement in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatin: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 2007; 68(11): 1723–1732.
- Stahl SM, Fava M, Trivedi MH, Caputo A, Shah A, Post A. Agomelatin in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(5): 616–626.
- Zajacka J, Schatzberg A, Stahl S, Shah A, Caputo A, Post A. Efficacy and safety of agomelatin in the treatment of major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30(2): 135–144.
- 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.
- European Medicines Agency. Valdoxan (agomelatin). www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000915/human_med_001123.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, poslední revize 16.07.2014.
- Mago R, Tripathi N, Andrade C. Cardiovascular adverse effects of newer antidepressants. *Expert Rev Neurother*. 2014; 14(5): 539–551.
- Karaiskos D, Tzavellas E, Ilias I, Liappas I, Paparrigopoulos T. Agomelatin and sertraline for the treatment of depression in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2013; 67(3): 257–260.
- Tchekalarova J, Petkova Z, Pechlivanova. 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: 174–187.
- Aguiar CCT, Almeida AB, Araújo PVP, et al. Anticonvulsant effects of agomelatin in mice. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 324–328.
- Vimala PV, Bhutata PS, Patel FR. Therapeutic potential of agomelatin in epilepsy and epileptic complications. *Med Hypotheses*. 2014; 82(1): 105–110.
- Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, Barbano E, O'Malley PG. Tricyclic antidepressants and headaches: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: c5222.
- Moja PL, Cusi C, Sterzi RR, Canepari C. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) for preventing migraine and tension-type headaches. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (3): CD002919.
- Guglielmo R, Martinotti G, Di Giannantonio M, Janiri L. A possible new option for migraine management: agomelatin. *Clin Neuropharmacol*. 2013; 36(2): 65–67.
- Gahr M, Freudenmann RW, Connemann BJ, Hiemke C, Schönfeldt-Lecuona C. Agomelatin and hepatotoxicity: implications of cumulated data derived from spontaneous reports of adverse drug reactions. *Pharmacopsychiatry* 2013; 46: 214–220.
- Gahr M, Kratzer W, Fuchs M, Connemann BJ. Safety and Tolerability of Agomelatin: Focus on Hepatotoxicity. *Curr Drug Metab* 2014 Sep 26. [Epub ahead of print].
- Voican C, Corruble E, Naveau S, Perlemuter G. Antidepressant-Induced Liver Injury: A Review for Clinicians. *Am J Psychiatry* 2014; 171(4): 404–415.
- Olfson M, Marcus SC, Tedeschi M, Wan GJ. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006; 163(1): 101–108.
- Kasper S, Corruble E, Hale A. Antidepressant efficacy of agomelatin versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol* 2013; 28(1): 12–19.

Článek doručen redakci: 5. 1. 2015
Článek přijat k publikaci: 17. 2. 2015

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrická ambulance Třemošná, Psychiatrie s. r. o.
Alej svobody 29, 323 00 Plzeň
rackova.sylva@gmail.com