

# Agomelatin: nové antidepresivum s anxiolytickými účinky

prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc.

<sup>1</sup>Farmakologický ústav Lékařské fakulty, Masarykova univerzita, Brno

<sup>2</sup>CEITEC (Central European Institute of Technology), Brno

Nové léčivo třídy antidepresiv agomelatin je jedinečné svými farmakologickými mechanismy působení. Pro svůj agonistický vliv na melatonergních receptorech (MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>) byl původně zkoumán pro využití při narušení cirkadiánní spánkové rytmicity. Preklinické i klinické studie však prokázaly jeho antidepresivní účinek, který je dáván do souvislosti s jeho kombinovaným farmakologickým vlivem, to je současnou blokádu serotonergních receptorů 5-HT<sub>2C</sub>. Je známo, že stimulace těchto receptorů navozuje u člověka panickou ataku a u zvířat anxiety podobné účinky, zatímco jejich blokáda vyvolává účinky anxiolytické. Navíc anxiolytický efekt agomelatinu není potlačen při koadministraci se selektivním blokátorem melatonergních receptorů S-22163. Podle výsledků preklinických a recentních klinických studií je agomelatin v současnosti navrhován též k potlačení symptomů anxiety u depresivních nemocných a k léčení generalizované úzkostné poruchy.

**Klíčová slova:** agomelatin, antidepresivum, anxiolytikum.

## *The novel antidepressant agomelatine shows also anxiolytic effects*

A novel drug in the class of antidepressants agomelatine is unique in its pharmacological mechanisms of action. Initially it was investigated to treat circadian sleep disturbances due to its agonistic influence on the melatonergic (MT1 and MT2) receptors. Preclinical as well as clinical studies however demonstrated antidepressive effects of agomelatine what is believed to be associated with its combined pharmacological action that is a blockage at serotonin 5-HT<sub>2C</sub> receptors. Stimulation of these receptors is known to induce panic in man and anxiogenic-like effects in animals, while their blockage elicited anxiolytic action. Furthermore the anxiolytic effect of agomelatine is not inhibited by co-administration of the selective blocker of melatonergic receptors S-22153. According to results of preclinical and recent clinical studies agomelatine is considered for suppression of anxious symptoms in depressed patients and for treatment of generalized anxiety disorder.

**Key words:** agomelatine, antidepressant, anxiolytic.

Prakt. lékař., 2012, 2(3): 112–114

## Agomelatin – antidepresivum

Všechna současně dostupná data o účasti endogenního melatoninu v řízení cirkadiánní spánkové rytmicity potvrzují vliv narušení těchto pochodů při poruchách spánku, bdělosti a afektivity, které jsou častými symptomy deprese. Proto byla pozornost při hledání nových potenciálních antidepresiv zaměřena na melatoninové mechanismy působení a látky s analogickými účinky.

Melatonin se váže na specifické melatonergní receptory (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>), avšak afinita a vnitřní aktivita látek, které jsou rovněž ligandy stejných receptorů, může být různě velká a nemusí být přísně selektivní. Při zkoumání a srovnávání působení melatoninu a dalších látek ovlivňujících aktivitu melatonergních receptorů (např. ramelteon, tasimelteon, PD-6735) byl objeven agomelatin a jeho prokazatelné antidepresivní účinky. Rozdílnost ve farmakologickém mechanismu působení agomelatinu a melatoninu spočívá v jeho současné afinitě k serotonergním receptorům podtypu 5-HT<sub>2C</sub>, kde na rozdíl od stimulačního vlivu na receptory melatonergní (MT<sub>1</sub> a MT<sub>2</sub>) působí antagonisticky. Tento vícečetný receptorový mechanismus je považován za přínosný

pro antidepresivní účinky prokazované řadou preklinických i klinických studií kontrolovaných placebem nebo komparátory z řad zaužívaných antidepresiv. Antidepresivní účinky agomelatinu jsou opakovaně uváděny jako srovnatelné se zavedenými antidepresivy venlafaxinem, fluoxetinem a sertralinem v nástupu účinku, avšak s menším výskytem nežádoucích vedlejších účinků při delší době podávání, včetně méně častých relapsů při srovnání s placebem. Vzhledem k tomu, že blokáda 5-HT<sub>2C</sub> receptorů působená agomelatinem nevede k nebezpečí zvýšené aktivity serotonergního systému, nejsou zaznamenávány změny gastrointestinálních, sexuálních a metabolických funkcí, které jsou známy po dosud užívaných antidepresivech. Významné je popisované příznivé působení agomelatinu na kvalitu spánku a méně časté ranné probouzení. Agomelatin byl Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) schválen ke klinickému užívání při léčbě depresivních poruch v únoru 2009, povolen je rovněž v USA a v Austrálii (1, 2). V lednu 2011 byl ustanovením pravidel NICE (National Institute for Health And Clinical Excellence) otevřen proces hodnoce-

ní agomelatinu (VALDOXAN, Servier) ve Velké Británii, kde je doporučeno popsat v rámci hodnocení profilu účinků a užívání tohoto léčiva rovněž potenciální působení anxiolytické (3).

## Agomelatin – anxiolytické působení

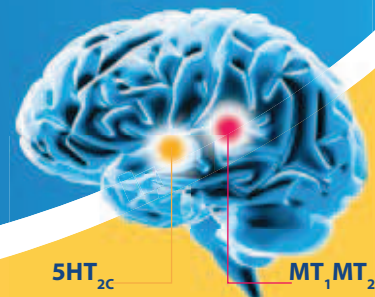
Již v průběhu preklinického testování behaviorálních účinků agomelatinu bylo upozorňováno na jeho možné anxiolytické působení. Tak, jak se často prolínají symptomy klinické deprese a anxiety, jsou totiž užívané behaviorální animální modely deprese a anxiety rovněž často obdobné. Vliv agomelatinu na chování laboratorních hlodavců např. v testech „vyvýšeného bludiště“, „potrestaného pití“, „konfliktních sociálních interakcí“ byl zhodnocen stejně jako po látkách působících anxiolyticky u člověka (4, 5).

Centrem regulujícím strach a úzkost je amygdala, která dostává signály z hipokampu, hypotalamu a kortexu. Vysílá pak signály do nucleus raphe, to znamená, že stimuluje tam lokalizovaná těla serotonergních neuronů a jejich ascendentní axony. Aktivovaný serotonergní systém hypotalamu působí uvolnění oxytocinu a CRH, dále pak ACTH a stresového

# Valdoxan®

agomelatín

1. melatonínnergické antidepresívum



## Návrat do rytmu života

komplexný<sup>2</sup>



dlhodobý<sup>3</sup>



skorý<sup>1</sup>



Účinnosť na všetky  
symptómy depresie  
(podľa MADRS)<sup>5</sup>

Adherencia k liečbe  
Lepšia kvalita života<sup>6</sup>

Rýchle zlepšenie  
symptómov depresie<sup>4</sup>



1x  denne pred spaním

### Valdoxan 25 mg filmom obalené tablety

**Zloženie:** Každá filmom obalená tableta obsahuje 25 mg agomelatínu. **Pomocná látka:** Monohydrát laktózy. **Indikácie:** Liečba epizód veľkej depresie u dospelých. **Vlastnosti:** Antidepresívum. Melatonínnergický agonista (MT1 a MT2 receptorov) a 5-HT<sub>2C</sub> antagonist. Nemá žiadny vplyv na extracelulárne hladiny serotonínu. Preukázaná účinnosť u pacientov s ťažkou depresívnou epizódou. Zachovanie antidepresívnej účinnosti na prevenciu relapsov. Od prvého týždňa liečby zlepšenie nástupu a kvality spánku bez dennej ťažkopádnosti. Bez syndrómov z ukončenia liečby alebo vplyvu na sexuálne funkcie, telesnú hmotnosť, srdcovú frekvenciu alebo krvný tlak. **Dávkovanie:** Odporúčaná dávka je 25 mg raz denne, užitá perorálne pred spaním. Po 2 týždňoch liečby môže byť dávka zvýšená na 50 mg raz denne. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, poškodenie funkcie pečene, súbežné používanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín). **Upozornenia:** Neodporúča sa na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov. Pri predpisovaní lieku gravidným ženám je potrebná opatnosť. Ak sa liečba agomelatínom považuje za nevyhnutnú, dojčenie sa má ukončiť. Nemá sa používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov s demenciou. Má sa používať s opatnosťou u pacientov s mániou alebo hypomániou v anamnéze a liečba sa má ukončiť, ak sa u pacienta rozvíjajú manické symptómy. Pacienti sa majú upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Testy pečeňových funkcií sa majú vykonávať na začiatku liečby, a potom pravidelne po približne 3\*, 6, 12 a 24 týždňoch, a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované. Ak sa u ktoréhokoľvek pacienta rozvinú symptómy naznačujúce poškodenie pečeňových funkcií, majú sa vykonať testy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, lapónskeho deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek. **Interakcie:** Kombinácia Valdoxanu s alkoholom sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** Časté: bolesť hlavy, závrat, ospalosť, nespavosť, migréna, nauzea, hnačka, zápcha, bolesť v hornej časti brucha, zvýšené potenie, bolesť chrbta, únava, úzkosť, zvýšené hladiny ALT a/alebo AST. **Balenie:** Filmom obalené tablety 28 x 25 mg. **Dátum revízie textu:** Marec 2012. Výdaj lieku viazaný na lekársky predpis. Liek je čiastočne uhrádzaný na základe verejného zdravotného poistenia.

Podrobné informácie sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý vám poskytneme na adrese: Servier Slovensko, spol. s r. o., Mostová 2, 811 02 Bratislava, tel.: 02/59204111, fax: 02/54432690.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francúzsko.

**Referencie:** 1.-2. VALID štúdia 2010, Data on File 3. Goodwin et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2008;18(suppl4):S338 4. Lemoine et al. Efficacy of Valdoxan on symptoms relief at week 1 in comparative study versus venlafaxine (n=332). J Clin Psychiatry.2007. 5.-6. VALID štúdia 2010, data on file

\*Všimnite si, prosím, zmenu v informácii o lieku



Váš partner v psychiatrii

glukokortikoidního hormonu kortizolu. Delší dobu působící stresové neuroplastické změny jsou známé svým vlivem na rozvoj behaviorální symptomatologie psychických poruch, včetně deprese a úzkosti, při nichž jsou v rámci recipročních interakcí zaznamenávány alterace řady neurotransmiterových funkcí, kdy významnou regulující úlohu hraje systém serotonergní, a to prostřednictvím změn aktivit zejména svých specifických receptorových podtypů 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>. Největší denzita 5-HT<sub>2C</sub> receptorů, které obsazuje blokujícím způsobem agomelatin, je registrována v kortexu, hipokampu, striatu a substantia nigra (6). Jejich stimulace agonisty působí v animálních modelech anxiogenně a u lidí indukuje panickou ataku, při antagonistickém ovlivnění je naopak popisován efekt anxiolytický (7). Pro farmakologický mechanismus anxiolytického působení agomelatinu prostřednictvím blokady 5-HT<sub>2C</sub> receptorů svědčí, že při souběžném podání agomelatinu a antagonisty melatonergních receptorů S-22153 není anxiolytický účinek potlačen (4).

Klinické anxiolytické působení agomelatinu ověřené škálováním HAMA a HAMD-17 potvrzují studie, které byly uskutečněny s pacienty s diagnózami depresivních poruch (2, 9). Srovnání účinnosti bylo buď proti placebo, nebo jinému antidepresivu (venlafaxin, sertralín) a v případě, že pacienti užívali souběžně benzodiazepiny nebo jiná hypnosedativa, byly hodnoceny odděleně (2, 9). Multicentrická, placebo kontrolovaná mezinárodní studie (Finsko, 5 center, 80 subjektů; Jihoafrická republika,

6 center, 41 subjektů) byla zaměřena na hodnocení anxiolytické účinnosti agomelatinu při diagnóze generalizované úzkostné poruchy bez komorbidit (10). Agomelatin byl podáván 12 týdnů v randomizované předepsaných dávkách 25 nebo 50 mg/den. Agomelatin byl snášen stejně jako placebo, nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky, které by byly příčinou vysazení léčby. Průměrné celkové skóre HAMA (rozdíl mezi skupinami 3,28) vykazovalo signifikantní ( $p < 0,05$ ) anxiolytické účinky.

### Závěr

Popis behaviorálních účinků agomelatinu získaný ve zvířecích modelech svědčí pro jeho působení srovnatelné s vlivy anxiolytik. Stejně tak dosud uskutečněné a zveřejněné studie klinické referují o anxiolytických účincích agomelatinu s přesvědčením vhodnosti takového využití léčiva, a to také pro jeho velmi dobrou snášenlivost (10).

Vytvořeno při řešení vědecko-výzkumného záměru MSM0021622404 a projektu „CEITEC – Středoevropský technologický institut“ (CZ.1.05/1.1.00/02.0068) z Evropského fondu regionálního rozvoje.

### Literatura

- Hickie IB. Melatonin analogue agomelatine could have role in treating major depression. The Lancet, Early Online Publication, 18 May 2011 doi: 10.1016/S0140-6736(11)60095-0.
- Kennedy SH, Jizvi SJ. Léčba depresivní poruchy agomelatinem. CNS Drugs 2010, (24)6: 479–499, (24)6: 479–499, ISSN: 1172–7047, Adis Data Information BV (Translation for distribution in Czech Republic only).

- NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Final scope for the appraisal of agomelatine for the treatment of major depressive episode. <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave23/24>.
- Milan MJ, Brocco M, Gobert A, et al. Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT<sub>2C</sub> receptor blockade. Psychopharmacologia 2005; 177: 448–458.
- Papp ML, Litwa E, Gruca P, et al. Anxiolytic-like activity of agomelatine and melatonin in three animal models of anxiety. Behav. Pharmacol. 2006; 7: 9–18.
- Rainer, Gouilloux JP, Mocaer E, et al. Beneficial behavioural and neurogenic effects of agomelatine in a model of depression/anxiety. Int J Neuropsychopharmacol 2011, Page 1–15, doi: 10.1017/S1461145711000356.
- Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanisms of action. World J Biol Psychiatry 2009; 10(2): 117–126.
- Kennett GA, Kennett GA, et al. Effects of the 5-HT<sub>2B</sub> receptor agonist, BW 723C86, on three rat models of anxiety. Br J Pharmacol, 1994; (111)3: 797–802.
- Kasper S, Hajak G, Wulff C, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle, depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. J Clin Psychiatry 2010; (71)2: 109–120.
- Stein DJ, Ahokas AA, de Bodinat C. Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder (a randomized, double-blind, placebo controlled study). J Clin Psychopharmacol, 2008; (28)5: 561–566.

Článek je převzatý z Psychiatr. prax; 2011; 12 (4): 146–148.

### prof. MUDr. Alexandra Šulcová, CSc.

Masarykova univerzita  
CEITEC a Farmakologický ústav LF MU  
Kamenice 5/A19 625 00 Brno  
sulcova@med.muni.cz



### Libor Zámečník, Petr Macek:

## MODERNÍ FARMAKOTERAPIE V UROLOGII

### Průvodce ošetřujícího lékaře

Mimořádně aktuální publikace věnovaná šesti hlavním okruhům farmakoterapie v současné urologické praxi 1. Infekce v urologické praxi (cystitida, pyelonefritida, komplikované infekce močových cest, farmakoterapie uroinfekcí v těhotenství a při kojení, uretritida, prostatitida, epididymitida, orchitida, Fournierova gangréna, urosepse) 2. Karcinom ledviny 3. Karcinom prostaty 4. Erektální dysfunkce 5. Androgenní deficit u mužů 6. Moderní farmakoterapie non-neurogenických poruch mikce u mužů. Tak jako u všech titulů edice Farmakoterapie pro praxi jsou těžištěm knihy rady, návody a doporučení pro medikaci v každodenní terénní i nemocniční praxi.

MUDr. Libor Zámečník, Ph.D., FEBU i MUDr. Petr Macek, Ph.D., FEBU, patří k předním urologům nejen u nás, ale i v evropském kontextu.

Maxdorf 2012, edice Farmakoterapie pro praxi, ISBN 978-80-7345-276-6, 172 s.

Ojednávejte: písemně – Maxdorf, Na Šejdru 247, 142 02 Praha, telefonicky – 004202 4101 1681, e-maliom – knihy@maxdorf.cz



www.maxdorf.cz