

NOVÁ ANTIDEPRESIVA

Spolu se stoupající prevalencí a incidencí psychických poruch, z nichž depresivní symptomatika patří k těm nejčastějším (odhaduje se, že některým z depresivních symptomů trpí až 20-30% populace vyspělých zemí), stoupá i spotřeba a užívání antidepresiv. Vzhledem k tomuto faktu dochází nejen k většímu využívání léčiv ze stávajících skupin, ale pochopitelně i k vývoji účinných látek se zcela novým mechanismem účinku.

AGOMELATIN

Agomelatin je novým antidepresivem s poměrně netradičním mechanismem účinku. Nová skupina antidepresiv založených na tomto mechanismu účinku je označována jako MASSA – Melatonin Agonist and Selective Serotonin Antagonist). Agomelatin je prvním a zatím jediným zástupcem této skupiny v praxi.

Mechanismus účinku

Agomelatin působí jako agonista melatoninových receptorů MT1 a MT2 a jako antagonist serotoninových receptorů 5-HT_{2C}.

Účinek agomelatinu na melatoninové receptory je díky výrazné strukturální podobnosti stejný jako účinek melatoninu (regulace a resynchronizace denního cyklu), afinita agomelatinu k nim je však vyšší než afinita melatoninu a jejich aktivace dlouhodobější. Expres těchto receptorů podléhá cirkadiánním rytům a je nejvyšší večer. Blokádou 5-HT_{2C} receptorů se agomelatin liší od melatoninu a jsou jí přisuzovány antidepresivní a anxiolytické účinky agomelatinu. Tato blokáda vede ke zvýšení koncentrace noradrenalinu a dopaminu a podpoře spánku, která je navozena i účinky na melatoninové receptory.

Indikace: Léčba depresivních epizod u dospělých pacientů. Použití u pacientů s generalizovanou úzkostnou poruchou je v současné době předmětem klinických studií. Běžné dávkování je 25 mg (případně 50 mg) večer před spaním.

Nežádoucí účinky

Agomelatin je pacienty dobře snášen, má malý výskyt nežádoucích účinků. Nevyskytují se u něj poruchy sexuálních funkcí, které jsou častým předmětem stížností pacientů s SSRI, SNRI a dalšími skupinami antidepresiv. Agomelatin také nemá vliv na extracelulární hladinu serotoninu, ani na jeho zpětné vychytávání, proto u něj není velké riziko interakce s dalšími antidepresivy, případně jinými serotonergně působícími látkami.

- Bolesti hlavy, závrať
- Úzkost, abnormální sny, závrať, ospalost, nespavost, únava
- Nausea, průjem, zvracení, bolest břicha
- Ovlivnění jaterních funkcí, zvýšení AST a/nebo ALT (viz dále)

Kontraindikace a interakce

- Současné podávání inhibitorů CYP1A2 (agomelatin je metabolizován přes tuto isoformu CYP450)
- Pacienti s poškozením jater nebo poruchou jaterních funkcí (viz dále)
- Opatrnost je třeba u pacientů s renální insuficiencí
- Pro nedostatek zkušeností se nedoporučuje u mladších 18 let

Agomelatin a játra

Poruchy jaterních funkcí (až závažná jaterní poškození) jsou nejzávažnějším nežádoucím účinkem agomelatinu. Pro předcházení těmto obtížím by měly být u pacientů provedeny testy jaterních funkcí (transamináz ALT a AST) před zahájením léčby, v případě navýšení dávky a v průběhu prvního půl roku terapie – po 3, 6, 12 a 24 týdnech. Léčba by měla být přerušena nebo by neměla být zahájena, pokud tyto hodnoty přesahují trojnásobek horního limitu normálního rozmezí, případně pokud se objeví příznaky poškození jater – v důsledku vyplavení bilirubinu tmavá moč, světlé zbarvení stolice a zežloutnutí kůže/očí, dále bolest v pravé horní části břicha nebo neustupující nově vzniklá a nevysvětlitelná únava.

VORTIOXETIN

Vortioxetin je novým antidepresivem, které působí na široké spektrum receptorů pro serotonin. Někdy bývá označován jako tzv. multimodální antridepresivum, případně jako SMS (Serotonine Modulators and Stimulators).

Do této skupiny bývá někdy také řazen vilazodon, který však ovlivňuje mnohem menší množství podtypů serotoninových receptorů (je inhibitorem zpětného vychytávání serotoninu a parciálním agonistou 5-HT_{1A} receptoru) a v současné době není, na rozdíl od vortioxetinu, v ČR registrován.

Mechanismus účinku

Vortioxetin je antagonistou receptorů 5-HT₃, 5-HT₇ a 5-HT_{1D}, parciálním agonistou receptoru 5-HT_{1B}, agonistou receptoru 5-HT_{1A} a inhibitorem přenašeče 5-HT (který slouží pro zpětné vychytávání serotoninu).

Aktivita na těchto receptorech ovlivňuje nejen serotoninový systém, ale i hladiny noradrenalinu, dopaminu, histaminu, acetylcholinu, GABA a glutamátu. Kromě antidepresivního a anxiolytického účinku měla tato multimodální aktivita v preklinických testech pozitivní vliv i na kognici a paměť. Dosavadní klinické studie potvrzují tento účinek i u dospělých pacientů.

Indikace: Léčba depresivních epizod u dospělých pacientů. Doporučené dávkování je 5-20 mg (dle věku, snášenlivosti a klinické odpovědi) 1x denně. Běžná iniciační dávka je 10 mg, pro seniory na 65 let pouze 5 mg.

Nežádoucí účinky

Vortioxetin je dobře tolerován, výskyt nežádoucích účinků je při jeho užívání nepříliš častý (3-7% pacientů). Nejčastější nežádoucí účinky zahrnují nauzeu, bolest hlavy, zvracení, příp. průjem.

Díky dlouhému vylučovacímu poločasu se u vortioxetinu nevyskytují příznaky z vysazení. Pouze u pacientů s vyšší dávkou (nad 10 mg) je bezpečnější ji postupně snížit a teprve poté úplně léčivo vysadit.

Sexuální dysfunkce, typická pro serotonergní antidepresiva, se u vortioxetinu objevuje jen v nízké míře (srovnatelné s placebem), rizikové jsou vyšší dávky (20 mg/den).

Kontraindikace a interakce

- Současné podávání iMAO je kontraindikováno
- Současné podávání inhibitorů CYP2D6 a 3A4 (vortioxetin je metabolizován přes tyto isoformy CYP450)
- Při současném podávání dalších serotonergních léčiv dochází k potenciaci účinku
- Opatrnost je třeba u pacientů s renální nebo jaterní insuficiencí
- Pro nedostatek zkušeností se nedoporučuje u mladších 18 let

VYTVOŘENO V RÁMCI PROJEKTU IVA 2017FAF/3140/72
PharmDr.Bc. Hana Kotolová, Ph.D., PharmDr. Petra Pokrivčáková,
Mgr. Tomáš Hammer, Mgr. Jiří Procházka