



Monika Białecka,
pracownik Katedry
Farmakologii Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego
w Szczecinie. Specjalista
w zakresie neurologii,
ze szczególnym
uwzględnieniem choroby
Parkinsona i bólu
przewlekłego. Za cykl
prac w 2009 r. została
uhonorowana nagrodą
Zachodniopomorski
Nobel w dziedzinie
medycyny. Wielokrotnie
otrzymywała nagrody
naukowe indywidualne
i zespołowe Rektora PAM/
PUM. W latach 2016/2017,
2017/2018 oraz 2018/2019
została uznana za
najlepszego nauczyciela
akademickiego
Wydziału Lekarskiego.
Autorka i współautorka
wielu artykułów oraz
podręczników, w tym
redaktor naczelny
i współautor podręczników:
Interakcje leków
w neurologii oraz
Podstawy leczenia
bólu u pacjentów
z wielochorobowością.
Członek krajowych
i zagranicznych towarzystw
neurologicznych
i farmakologicznych.

Agomelatyna w ocenie farmakologa i neurologa – bezpieczeństwo i zastosowanie kliniczne

Agomelatine in pharmacological and neurological assessments – safety and clinical use

Monika Białecka

Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

NAJWAŻNIEJSZE

Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania agomelatyny jest porównywalne z innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi. Indywidualizacja leczenia agomelatyną poprzez uwzględnienie czynników ryzyka dysfunkcji wątroby – np. zespołu Gilberta, używek, interakcji lekowych o znaczeniu klinicznym, diety, współistniejących chorób wątroby, np. WZW B, C – ułatwia wykluczenie niekorzystnego doboru pacjentów, a tym samym minimalizuje działania niepożądane leku.

HIGHLIGHTS

The risk of liver damage with agomelatine is comparable to other commonly used antidepressants. It is the individualization of agomelatine treatment including risk factors for liver dysfunction – e.g., Gilbert syndrome, stimulant medications, clinically relevant drug interactions, diet, coexisting liver diseases, e.g., hepatitis B and C – that facilitates the exclusion of unfavorable patient selection and thus minimizes the adverse effects of the drug.

STRESZCZENIE

Zaburzenia depresyjne należą do najbardziej rozpowszechnionych zaburzeń psychicznych, w wielu przypadkach utrzymują się przez całe życie. Depresja ma bardzo negatywny wpływ na pacjentów, ich rodziny i system opieki zdrowotnej, stąd też potrzeba jej skutecznej farmakoterapii. Coraz częściej uważa się, że niedobory monoamin mogą nie być jedyną ścieżką patogenetyczną opisywanych zaburzeń nastroju. Agomelatyna jest agonistą receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 oraz antagonistą receptora $5-HT_{2c}$, co czyni ją lekiem przeciwdepresyjnym o unikalnym mechanizmie działania. Skuteczność agomelatyny oceniano w dużych badaniach kontrolowanych placebo, których wyniki wskazują na podobny efekt farmakologiczny agomelatyny w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi w terapii ciężkich zaburzeń depresyjnych. Opublikowane w 2009 r. informacje na temat możliwości wystąpienia uszkodzenia wątroby podczas przyjmowania agomelatyny ograniczyły jednak zakres jej zastosowania. Z uwagi na wyniki nowo opublikowanych badań klinicznych jest potrzebna kolejna ocena ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby w trakcie terapii agomelatyną.

Słowa kluczowe: depresja, leki przeciwdepresyjne, agomelatyna, bezpieczeństwo terapii

ABSTRACT

Depression is a wide-spread and in many cases lifelong condition that has a dramatic impact on patients, their families, and the healthcare system. Even though the pathophysiology of depression is not fully explored, it is increasingly considered that monoamine deficiencies may not be the only pathogenetic pathway. Agomelatine, as an agonist of the melatonin-ergic MT_1 and MT_2 receptors, and as a $5-HT_{2c}$ receptor antagonist, is an antidepressant with a unique mechanism of action. In large placebo-controlled trials, depression symptoms significantly improved with agomelatine as compared to placebo, thus agomelatine appears to be as effective in treating major depressive disorder as other antidepressants. Concerns have been raised about the drug's potential to cause liver damage since it was introduced in 2009. Therefore, a comprehensive assessment of the potential risk of liver injury from agomelatine by reviewing data from newly published clinical trials is needed.

Key words: depression, antidepressants, agomelatine, safety of therapy

WSTĘP

Neurofarmakologia należy do wyjątkowo dynamicznie rozwijających się części farmakoterapii. Zmienność obrazu klinicznego oraz współwystępowanie różnorodnych objawów psychopatologicznych w grupie pacjentów z chorobami psychicznymi skłaniają do poszukiwania leków o wielokierunkowym profilu działania. Znana od 2009 r. agomelatyna z całą pewnością może być nazwana lekiem nowatorskim. Lek ma unikalny profil farmakodynamiczny, którym nie charakteryzował się żaden z dotychczas stosowanych leków przeciwdepresyjnych.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKODYNAMICZNE

Agomelatyna wykazuje zbliżone do melatoniny działanie chronobiotyczne, działa przeciwdepresyjnie, przeciwłękowo, głównie poprzez wpływ na transmisję serotoninową (powinowactwo do receptorów serotoninowych $5-HT_{2c}$ oraz $5-HT_{2b}$) [1, 2]. Aktywność wewnętrzna agomelatyny w stosunku do receptorów $5-HT_{2c}$ jest złożona, można

przyjąć, że lek pomimo działania antagonistycznego w rzeczywistości normalizuje aktywność podstawową receptorów $5-HT_{2c}$ [3]. Co istotne, agomelatyna nie wykazuje powinowactwa do większości badanych receptorów należących do transmisji noradrenergicznej, dopaminergicznej, cholinergicznej, GABA-ergicznej, cholinergicznej, glutaminergicznej, receptorów σ , jak również kanałów jonowych (sodowego, potasowego czy wapniowego) [4].

Jak wykazano w badaniach doświadczalnych, antagonizm względem receptorów $5-HT_{2c}$ należy do najważniejszego mechanizmu działania leku i wiąże się z jego aktywnością przeciwdepresyjną i przeciwłękową [5, 6]. Blokowanie receptorów $5-HT_{2c}$ ma też wpływ na proliferację, dojrzewanie i przeżycie komórek hipokampu, jak również ograniczenie apoptozy oraz nasilenie neurogenezy, co potwierdzono w modelu doświadczalnym u zwierząt eksponowanych na umiarkowany stres [7, 8].

Agomelatyna jest także silnym agonistą receptorów melatoninowych MT_1 i MT_2 . Wiązanie leku z receptorami MT_1 zmniejsza gęstość receptora, co wpływa na aktywność neuronów podwzgórza podobnie jak endogenna melatonina. Synergistyczne działanie agomelatyny w zakresie receptora 5-HT_{2C} z silnym pobudzeniem receptorów MT_1 i MT_2 nie tylko skutkuje działaniem przeciwdepresyjnym, lecz także normalizuje zaburzony u chorych na depresję rytm okołodobowy oraz rytm snu i czuwania [4]. Opisany mechanizm działania agomelatyny łączący wpływ na receptory MT_1 i 5-HT_{2C} poprawia jakość snu, działa przeciwdepresyjnie, przeciwlękowo, bez ryzyka wystąpienia działań niepożądanych typu wzrost masy ciała czy nadmierne uspokojenie. Sugeruje się, iż działając na receptory melatoninowe i serotoninowe 5-HT_{2C}, agomelatyna może również wykazywać korzystny wpływ na zachowania seksualne.

FARMAKOKINETYKA

Farmakokinetyka agomelatyny jest nieliniowa, lek wchłania się z przewodu pokarmowego w ponad 80%, ulega silnemu efektowi pierwszego przejścia, zwłaszcza w dawkach niskich, tj. 25 i 50 mg/24 h. Wraz ze wzrostem dawki efekt pierwszego przejścia ulega wysyceniu, nadal jednak biodostępność agomelatyny może się różnić osobniczo i jest wyższa u kobiet, szczególnie tych przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne [9, 10]. Stężenie maksymalne osiąga po 1–2 h od podania, spożywanie z lekiem pokarmu bogatotłuszczowego wydłuża czas osiągnięcia C_{max} , bez wpływu na jego wielkość. Okres półtrwania agomelatyny jest stosunkowo krótki – wynosi 2–3 h. W dużym stopniu łączy się ona z białkami osocza (95%), podlega metabolizmowi wątrobowemu głównie z udziałem cytochromu P450 CYP1A2 (90%), a w niewielkim stopniu CYP2C9 i CYP2C19. Aktywność wewnętrzna czterech głównych metabolitów agomelatyny nie jest w pełni określona. Agomelatyna i jej metabolity są wydalane głównie przez

nerki [9, 10]. Z uwagi na przedstawiony profil przemian farmakokinetycznych dawkę agomelatyny należy modyfikować indywidualnie, w zależności od wydolności narządowej. Tabela 1 przedstawia wybrane parametry farmakokinetyczne agomelatyny.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE AGOMELATYNY

Agomelatyna jest lekiem stosowanym w terapii depresji, szczególnie z towarzyszącymi zaburzeniami snu, lęku, fibromialgii czy nawet migreny. Wiele badań klinicznych potwierdza większą skuteczność agomelatyny w leczeniu epizodów depresji nawracającej nie tylko w porównaniu z placebo, ale też innymi lekami przeciwdepresyjnymi [11, 12]. Odpowiedź na leczenie agomelatyną była równoważna do wenlafaksyny, escitalopramu, paroksetyny, fluoksetyny, jak również wortioksetyny i preparatów należących do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny [12, 13]. Podobnie zastosowanie agomelatyny zmniejszało objawy anhedonii, objawu kojarzonego z ryzykiem braku odpowiedzi na leczenie lub braku remisji choroby [14]. W nielicznych pracach oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo agomelatyny w terapii choroby afektywnej dwubiegunowej, migrenie i fibromialgii [15, 16]. Warto podkreślić, że w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi agomelatynę charakteryzuje w wielu przypadkach wyższy stopień tolerancji, co można łączyć z brakiem działań niepożądanych typu przyrost masy ciała, nadmierna sedacja, zaburzenia jakości snu, zaburzenia funkcji seksualnych czy anhedonia polekowa. Wybrane wyniki badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności leczenia agomelatyną przedstawia tabela 2.

Tabela 1. Właściwości farmakokinetyczne agomelatyny.

Parametr farmakokinetyczny	Czas do uzyskania C_{max}	$T_{1/2}$	Biodostępność	Łączenie z białkami	Metabolizm	Wydalenie
Agomelatyna	1–2 h*	2 h	Efekt pierwszego przejścia, zmienność międzyosobnicza**	95%	Wątrobowy, głównie CYP1A2, w mniejszym stopniu CYP2C9 i CYP2C19	Nerki

* Stosowanie agomelatyny z pokarmem, zwłaszcza bogatotłuszczowym, wydłuża czas osiągnięcia stężenia maksymalnego bez wpływu na jej biodostępność.

** Efekt pierwszego przejścia ulegający wysyceniu podczas stosowania wyższych dawek dobowych, zmienność osobnicza (biodostępność agomelatyny jest dwukrotnie wyższa u kobiet w porównaniu z mężczyznami).

Tabela 2. Skuteczność i bezpieczeństwo agomelatyny w wybranych badaniach klinicznych.

Autor [lata]	Grupa badana	Leki	Skuteczność i bezpieczeństwo
Corruble i wsp. [2013 r.] [17]	N = 324	Agomelatyna (25–50 mg/24 h) vs escitalopram (10–20 mg/24 h)	Porównywalna skuteczność agomelatyny i escitalopramu (odsetek remisji 69,6% dla agomelatyny i 63,1% dla escitalopramu). Agomelatyna istotnie lepiej w porównaniu z escitalopramem wpływała na jakość snu i poczucie rzeźkości po przebudzeniu w grupie pacjentów z większym nasileniem zaburzeń snu. Zblednięcie emocjonalne odnotowywano istotnie rzadziej w grupie otrzymującej agomelatynę, lek ten był lepiej tolerowany niż escitalopram.
Montgomery i wsp. [2014 r.] [18]	N = 493	Agomelatyna (25–50 mg) vs wortioksetyna (10–20 mg)	Wortioksetyna stosowana w grupie pacjentów, którzy wcześniej nie zareagowali na terapię jednym lekiem z grupy SSRI lub SNRI, wykazała istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z agomelatyną (redukcja liczby punktów w skali MADRS). Uzyskana różnica w punktacji miała charakter statystyczny, a nie kliniczny. Odpowiednio 9,5% pacjentów w grupie agomelatyny i 5,9% w grupie wortioksetyny przerwało leczenie. Do najczęstszych działań niepożądanych wortioksetyny należały nudności, a agomelatyny – bóle głowy.
Kennedy i wsp. [2014 r.] [11]	N = 549	Agomelatyna (10 mg, 25 mg w dawce sztywnej i 25–50 mg w dawce elastycznie regulowanej) vs placebo	Po 6 tygodniach terapii wszystkie dawki agomelatyny (w najmniejszym stopniu 10 mg) wykazywały istotnie wyższą skuteczność w porównaniu z placebo w skali HAM-D17. W podgrupie chorych z ciężką depresją agomelatyna w dawkach 25 mg, 50 mg wykazywała istotnie wyższą skuteczność niż placebo. Częstość zdarzeń niepożądanych była wyższa u chorych leczonych agomelatyną i zależała od dawki (18,4% placebo vs 27,5% dla dawki 25 mg agomelatyny, 35,3% dla dawki 50 mg).
Kennedy i wsp. [2016 r.] [19]	N = 411	Agomelatyna (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) vs placebo	Po 6 miesiącach terapii u pacjentów otrzymujących agomelatynę we wszystkich dawkach zanotowano istotną redukcję liczby punktów w skali HAM-D17 z istotną poprawą kliniczną w porównaniu z placebo. W trakcie obserwacji agomelatyna była lekiem dobrze tolerowanym, nie występowały nieoczekiwane działania niepożądane.
Shu i wsp. [2014 r.] [20]	N = 314	Agomelatyna (25–50 mg) vs fluoksetyna (20–40 mg)	Ocena skuteczności terapii w oparciu o skalę HAM-D17 wykazała w obu grupach porównywalną, istotną klinicznie redukcję liczby punktów (ok. 15) oraz poprawę jakości snu i zmniejszenie nasilenia lęku. W przypadku obu leków stwierdzono dobrą tolerancję.
Vinckier i wsp. [2017 r.] [21]	N = 1570	Agomelatyna 25,50 mg/24 h	Oceniano wpływ anhedonii na funkcjonowanie psychospołeczne pacjentów z depresją. Zmniejszenie objawów anhedonii w grupie pacjentów ambulatoryjnych otrzymujących agomelatynę było predyktorem poprawy w zakresie funkcjonowania psychospołecznego.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA AGOMELATYNY

Lek jest w większości przypadków dobrze tolerowany, zwłaszcza w grupie pacjentów z wielochorobowością. Agomelatynę można uznać za jeden z bezpieczniejszych leków przeciwdepresyjnych u chorych ze schorzeniami układu krążenia (bardzo niskie prawdopodobieństwo wydłużenia odcinka QT, podobnie innych objawów, takich jak: wahania ciśnienia tętniczego, bradykardia, zaburzenia przewodnictwa, przyrost masy ciała). Podobnie nie zaburza kontroli glikemii, funkcji gruczołu tarczowego, a brak działania cho-

linolitycznego pozwala na jej stosowanie u pacjentów z jaskrą. Agomelatyna jest także dobrą opcją terapii depresji z towarzyszącymi zaburzeniami snu w przebiegu padaczki czy choroby Parkinsona. Nie wymaga się dostosowywania dawki u chorych w wieku podeszłym, w charakterystyce produktu leczniczego nie zaleca się stosowania agomelatyny u pacjentów ≥ 75 . r.ż.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Lek w postaci metabolitów jest wydalany drogą nerek, w małej grupie pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynno-

ści nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny. Ograniczone dane kliniczne dotyczące modyfikacji dawki agomelatyny skłaniają do zachowania ostrożności w przypadku niewydolności nerek w ciężkim lub umiarkowanym stopniu. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny lub paroksetyny w grupie chorych z depresją i lękiem w przebiegu przewlekłej choroby nerek w stadium 2–4 oceniali Chen i wsp. Pacjenci otrzymywali paroksetynę w dawce 20–40 mg/24 h lub agomelatynę w dawkach 25–50 mg/24 h w okresie 12 tygodni. Uzyskane wyniki wskazują na przewagę agomelatyny nad paroksetyną w zakresie skuteczności przy porównywalnym nasileniu działań niepożądanych w badanej grupie chorych [22].

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

Uszkodzenie wątroby jako skutek stosowania leków psychotropowych jest ważnym problemem klinicznym. Hepatotoksyczność może być wynikiem bezpośredniego działania toksycznego leku (typ A działań niepożądanych), reakcji idiosynkrazji (typ B działań niepożądanych) albo też predyspozycji genetycznej, nierzadko skojarzonej z niekorzystną interakcją lekową. W pierwszym przypadku objawy wynikają z bezpośredniego działania toksycznego leku lub jego metabolitu, efekt zależy od stężenia leku we krwi i zwykle występuje w warunkach stosowania środka leczniczego w dawkach istotnie przewyższających zalecane dawki dobowe. Martwicy hepatocytów towarzyszy wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy (od kilku do kilkuset razy ponad górną granicę normy) oraz nieco mniejszy wzrost aktywności fosfatazy zasadowej [23].

Drugi mechanizm to reakcje na podłożu idiosynkrazji. Objawy kliniczne występują zwykle od 1 do 8 tygodnia od wprowadzenia leku, są nieprzewidywalne, nie zależą od dawki, a ich przebieg jest bardzo szybki, niekiedy prowadzi do zgonu pacjenta. Idiosynkrazja może rozwijać się na podłożu immunologicznym lub metabolicznym, poza objawami uszkodzenia komórki wątrobowej występują: wysypka skórna, gorączka, bóle i zapalenie ścięgien, limfadenopatia, eozynofilia, trombocytopenia lub leukopenia. Toksyczne uszkodzenie wątroby notuje się u 1 na 10 tys. lub 1 na 100 tys. chorych, nie jest to zatem schorzenie częste. Należy jednak pamiętać, że stanowi ono w 10–15% przyczynę hospitalizacji z powodu ostrej niewydolności wątroby.

Hepatotoksyczność w trakcie stosowania leków przeciwdepresyjnych wydaje się istotnym problemem klinicznym, chociaż ryzyko uszkodzenia wątroby podczas terapii lekami przeciwdepresyjnymi jest zróżnicowane. Problem ten dotyczy również agomelatyny. Po wprowadzeniu leku na

rynek odnotowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych przekraczającym 10-krotnie górną granicę normy, oraz zapalenie wątroby i żółtaczkę. Wobec opisanych rzadkich, ale ciężkich przypadków działań niepożądanych związanych z uszkodzeniem wątroby wprowadzono jasne zasady monitorowania parametrów wątrobowych i ograniczenia użycia leku w wybranych grupach pacjentów [24]. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego przed rozpoczęciem leczenia należy wykluczyć czynniki predysponujące do uszkodzenia oraz przeprowadzić ocenę wyjściowych wartości aminotransferazy alaninowej (AlAT) i/lub asparaginianowej (AspAT), które to badania powinno się przeprowadzać systematycznie po ok. 3, 6, 12 i 24 tygodniach. W trakcie całego okresu terapii należy prowadzić obserwację pacjentów, zwłaszcza tych z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby lub leczonych innymi produktami leczniczymi o właściwościach hepatotoksycznych. Leczenie agomelatyną należy również natychmiast przerwać, jeśli objawy kliniczne sugerują uszkodzenie wątroby lub aktywność aminotransferaz w surowicy jest 3 razy powyżej górnej granicy prawidłowego zakresu [24].

W kolejnych latach po wprowadzeniu na rynek farmaceutyczny agomelatyny prowadzono dalsze obserwacje mające na celu weryfikację rzeczywistego ryzyka hepatotoksyczności leku. Wyniki badań porównujących wpływ agomelatyny na funkcje wątroby w stosunku do placebo lub innych leków przeciwdepresyjnych różniły się istotnie [25–31]. Dla przykładu Perlemuter i wsp. analizowali dane 49 badań klinicznych II i III fazy dotyczące 7605 pacjentów leczonych agomelatyną oraz 1629 otrzymujących placebo [25]. Autorzy wykazali co najmniej trzykrotne przekroczenie norm aktywności transaminaz u 1,3%, 2,5% i 0,5% chorych stosujących odpowiednio agomelatynę w dawkach 25 mg/24 h, 50 mg/24 h oraz placebo. U ponad połowy chorych (64%) cechy zaburzenia funkcji wątroby wystąpiły do 12. tygodnia leczenia, co istotne – przerwanie terapii prowadziło do normalizacji aktywności aminotransferaz w ciągu 14 dni, a u 36,1% pacjentów pomimo kontynuacji leczenia obserwowano stopniową normalizację opisywanych parametrów.

W badaniu obserwacyjnym prowadzonym przez Friedrich i wsp. oceniono ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby u chorych na depresję [26]. W grupie 184 234 pacjentów poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi w latach 1993–2011 odnotowano 149 przypadków polekowego uszkodzenia wątroby (0,08%), z czego była ona najwyższa podczas leczenia mianseryną (0,36%), agomelatyną (0,33%) i klomipraminą (0,23%). Najmniejsze prawdopodobieństwo powikłań terapii dotyczyło selektywnych inhibi-

torów wychwyty zwrotnego serotoniny (0,03%), zwłaszcza escitalopramu (0,01%), citalopramu (0,02%) i fluoksetyny (0,02%). Autorzy wykazali również związek pomiędzy dawką dobową leku a ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych terapii.

W kolejnej analizie, której wyniki opublikowano w 2018 r., oceniono częstość występowania poważnych incydentów uszkodzenia wątroby w grupie pacjentów stosujących selektywne inhibitory wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) oraz inne preparaty, w tym agomelatynę, w porównaniu z lekami z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) [27]. Badaniem objęto 4 966 825 osób po 25. r.ż. poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi. Autorzy porównali ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby w ciągu 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia depresji różnymi lekami przeciwdepresyjnymi z preparatami grupy SSRI jako punkt odniesienia. W grupie objętej obserwacją zanotowano 382 przypadki poważnego uszkodzenia wątroby, znormalizowany pod względem wieku i płci wskaźnik zachorowalności na 100 tys. osobolat wynosił odpowiednio dla: SSRI – 19,2; mirtazapiny – 32,8; tianeptyny – 31,6; agomelatyny – 24,6; wenlafaksyny – 22,2; mianseryny – 21,5; duloksetyny – 12,6. Stosowanie wymienionych leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z SSRI nie wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby, dla przykładu w odniesieniu do: wenlafaksyny – 95% CI 1,17 (0,83–1,64), duloksetyny 0,54 (0,28–1,02), mianseryny 0,90 (0,58–1,41), mirtazapiny 1,17 (0,67–2,02), tianeptyny 1,35 (0,82–2,23) oraz agomelatyny 1,07 (0,51–2,23). Uzyskane wyniki badania przeprowadzonego w reprezentatywnej grupie pacjentów wskazały, że ryzyko względne ciężkiego uszkodzenia wątroby w porównaniu z lekami grupy SSRI nie było istotnie statystycznie wyższe dla żadnego z analizowanych leków, w tym agomelatyny. Warto wspomnieć, że u chorych leczonych agomelatyną zanotowano wyższą częstość kontroli aktywności aminotransaminaz w począt-

kowym okresie terapii (35%) w porównaniu z innymi lekami przeciwdepresyjnymi.

Pladevall-Vila i wsp. opublikowali w 2019 r. wyniki badań, których celem było porównanie ryzyka wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby związanego ze stosowaniem agomelatyny oraz innych leków przeciwdepresyjnych (fluoksetyną, paroksetyną, sertralina, escitalopramem, mirtazapiną, wenlafaksyną, duloksetyną i amitryptyliną) z ryzykiem związanym z przyjmowaniem citalopramu, leku najczęściej stosowanego w rutynowej praktyce klinicznej [28]. Wieloośrodkowe, prospektywne badanie przeprowadzone w kilku krajach europejskich (Danii, Niemczech, Hiszpanii, Szwecji) korzystały z trzech zdefiniowanych punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa terapii w oparciu o zebrane w latach 2009–2014 dane kodów ICD wskazujących na ostre uszkodzenie wątroby [28]. Za definicję ostrego uszkodzenia wątroby zgodną z ICD-10 przyjęto \geq pięciokrotność normy aktywności AIAT lub \geq dwukrotność normy aktywności AspAT, lub \geq trzykrotność normy aktywności AIAT i \geq dwukrotność normy stężenia bilirubiny, czas trwania < 1 roku. Do badań zakwalifikowano 3 238 495 osób stosujących leki przeciwdepresyjne, w tym 74 440 otrzymujących agomelatynę. Przeanalizowawszy otrzymane wyniki, wykazano, że ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby w populacji ogólnej u chorych stosujących agomelatynę było porównywalne z citalopramem – 0,48 (95% CI 0,13–1,71), liczba ta spadła do 0,37 (95% CI 0,19–0,74) w analizie *post hoc*, a następnie zwiększyła się po włączeniu do analizy pacjentów nadużywających alkoholu lub substancji psychoaktywnych – 0,47 (95% CI 0,20–1,07). Dla przykładu ryzyko uszkodzenia wątroby w analogicznych ocenach wynosiło odpowiednio: dla fluoksetyny 1,07 (0,52–2,21); 0,63 (0,32–1,25); 0,89 (0,43–1,82) i paroksetyny 1,29 (0,65–2,57); 0,70 (0,44–1,12); 0,88 (0,41–1,90). Tabela 3 przedstawia wybrane prace oceniające bezpieczeństwo leczenia agomelatyną.

Tabela 3. Bezpieczeństwo terapii agomelatyną.

Autor [lata]	Grupa badana	Leki	Bezpieczeństwo terapii
Stahl i wsp. [2010 r.] [29]	N = 493	Agomelatyna (25–50 mg) vs placebo	Obie dawki agomelatyny były bezpieczne i dobrze tolerowane, w grupie otrzymującej agomelatynę 50 mg/24 h obserwowano przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz.
Perlemuter i wsp. [2016 r.] [25]	N = 9,234 Agomelatyna = 7605 Placebo = 1629	Agomelatyna (25–50 mg) vs placebo	Co najmniej trzykrotne przekroczenie norm aktywności transaminaz u 1,3%, 2,5%, 0,5% u chorych stosujących odpowiednio agomelatynę w dawce 25 mg/24 h, 50 mg/24 h oraz placebo. Otyłość, stłuszczenie wątroby jako czynnik ryzyka powikłań. Nie wykazano przypadków ostrego uszkodzenia wątroby lub zgonu. Profil agomelatyny wydaje się bezpieczny, pod warunkiem monitorowania aktywności aminotransferaz w surowicy.

Friedrich i wsp. [2016 r.] [26]	N = 184 234 Agomelatyna = 1504	Różne grupy leków przeciwdepresyjnych	W grupie 184 234 pacjentów poddanych terapii lekami przeciwdepresyjnymi odnotowano 149 przypadków polekowego uszkodzenia wątroby (0,08%), z czego była ona najwyższa podczas leczenia mianseryną (0,36%), agomelatyną (0,33%), klomipraminą (0,23%); najmniejsze prawdopodobieństwo powikłań terapii dotyczyło leków z grupy SSRI (0,03%), zwłaszcza escitalopramu (0,01%), citalopramu (0,02%) i fluoksetyny (0,02%). Autorzy wykazali również związek pomiędzy dawką dobową leku a ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.
Billioti de Gage i wsp. [2018 r.] [27]	N = 4 966 825	Leki przeciwdepresyjne, w tym agomelatyna vs SSRI	W trakcie obserwacji wystąpiły 382 przypadki poważnego uszkodzenia wątroby. Stosowanie leków przeciwdepresyjnych w porównaniu z SSRI nie wiązało się z istotnym zwiększeniem ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby w odniesieniu do: wenlafaksyny – 95% CI 1,17 (0,83–1,64), mirtazapiny 1,17 (0,67–2,02), tianeptyny 1,35 (0,82–2,23) oraz agomelatyny 1,07 (0,51–2,23).
Pladevall-Vila i wsp. [2019 r.] [28]	N = 3 238 495 Agomelatyna = 74 440	Leki przeciwdepresyjne, w tym agomelatyna vs citalopram	Ryzyko wystąpienia ostrego uszkodzenia wątroby w populacji ogólnej u chorych stosujących agomelatynę było porównywalne z citalopramem 0,48 (95% CI 0,13–1,71). Agomelatyna nie zwiększała ryzyka hospitalizacji z powodu ostrego uszkodzenia wątroby w badanych populacjach w porównaniu z citalopramem.

INTERAKCJE LEKOWE

Agomelatyna może wchodzić w interakcje lekowe w zakresie procesów zarówno farmakodynamicznych, jak i farmakokinetycznych. Interakcje lekowe, których skutek zaburza metabolizm agomelatyny i prowadzi do zwiększenia jej stężenia w surowicy, mogą predysponować do wystąpienia działań niepożądanych, w tym uszkodzenia wątroby. Ponadto leki będące induktorami enzymatycznymi zmniejszają efekt farmakologiczny agomelatyny, co może mieć istotne znaczenie kliniczne [32, 33].

Interakcje farmakokinetyczne agomelatyny

Agomelatyna + induktory CYP1A2 (np. karbamazepina, ryfampicyna, fenytoina, fenobarbital, palenie tytoniu)

Zmniejszenie działania farmakologicznego agomelatyny. Leki i używki będące induktorami CYP1A2 prowadzą do redukcji stężenia agomelatyny w surowicy, co z kolei może się przekładać na gorsze działanie farmakodynamiczne leku. Dla przykładu – przy paleniu ≥ 15 papierosów dziennie stężenie agomelatyny zostaje znacznie zredukowane. Interakcja o znaczeniu klinicznym – zaleca się monitorowanie stanu pacjenta oraz wybór leku alternatywnego (np. przeciwpadaczkowego, antybiotyku, zaprzestanie palenia).

Agomelatyna + silne inhibitory CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna)

Nasilenie działania farmakologicznego agomelatyny, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Zahamowanie aktywności cytochromu CYP1A2, biorącego udział w metabolizmie agomelatyny, prowadzi do istotnego wzrostu jej stężenia w osoczu (60-krotnego), czego wyrazem mogą być

działania niepożądane leku (ryzyko hepatotoksyczności!). Interakcja o istotnym znaczeniu klinicznym – w wielu rekomendacjach łączenie agomelatyny z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksaminą, cyprofloksacyną) jest przeciwwskazane. Podczas łączenia agomelatyny z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. estrogenami, propranololem) należy monitorować stan kliniczny pacjenta. Powinno się unikać łączenia agomelatyny z lekami będącymi inhibitorami CYP1A2 oraz CYP2C9 (np. flukonazolem, amiodaronem) lub zachować ostrożność podczas takiego łączenia.

Agomelatyna + leki silnie konkurujące o wiązanie z transportującymi białkami osocza (m.in. klindamycyna, tolbutamid, NLPZ, np. indometacyna, kwas walproinowy)

Wzrost stężenia wolnej frakcji leku. Wymienione leki wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z agomelatyną, wypierając lek z połączeń z białkami transportującymi, co skutkuje zwiększeniem wolnej frakcji agomelatyny w surowicy krwi. Znaczenie interakcji nie jest do końca opisane, zaleca się monitorowanie pacjenta lub zastosowanie leków alternatywnych.

Agomelatyna + leki/związki o działaniu hepatotoksycznym (np. alkohol etylowy, kwas walproinowy, NLPZ, paracetamol, metotreksat, tetracyliny)

Zwiększone ryzyko polekowego uszkodzenia wątroby. W każdym przypadku należy ocenić ryzyko łączenia leku w stosunku do korzyści. Zaleca się wybór leku alternatywnego, kontrolę pacjenta z oceną wydolności wątroby.

PODSUMOWANIE

Agomelatyna należy do leków przeciwdepresyjnych o unikalnym mechanizmie działania oraz złożonych właściwościach farmakodynamicznych. Pomimo dobrej tolerancji zastosowanie agomelatyny budzi obawy z uwagi na potencjalne działania niepożądane związane z dysfunkcją wątroby. Wieloośrodkowe badania przeprowadzone w ostatnich latach na reprezentatywnej grupie chorych wykazały, że ryzyko uszkodzenia wątroby podczas stosowania agomelatyny jest porównywalne z innymi powszechnie stosowanymi lekami przeciwdepresyjnymi, a nawet niższe. Co istotne, monitorowanie pacjenta przed wprowadzeniem agomelatyny pozwala na wykluczenie chorych o większej podatności na polekowe uszkodzenie wątroby, co nie jest rutynowym postępowaniem w przypadku innych leków przeciwdepresyjnych. Indywidualizacja leczenia agomelatyną poprzez uwzględnienie czynników ryzyka dysfunkcji wątroby – np. zespołu Gilberta, używek, interakcji lekowych o znaczeniu klinicznym, diety, współistniejących chorób wątroby, np. WZW B, C – ułatwia wykluczenie niekorzystnego doboru pacjentów, a tym samym minimalizuje działania niepożądane leku. Pacjenci przyjmujący agomelatynę przechodzą rutynową kontrolę aktywności enzymów wątrobowych, tym samym szybciej można wychwycić ewentualne odchylenia od normy i wdrożyć skuteczne metody postępowania, np. redukcję dawki czy odstawienie leku. Warto podkreślić, że w większości przypadków aktywność aminotransferaz obniża się po odstawieniu leku czy redukcji dawki dobowej, a u niektórych pacjentów jest obserwowana podobna tendencja pomimo kontynuacji leczenia.

Polekowe uszkodzenie wątroby może być skutkiem stosowania wielu leków przeciwdepresyjnych, również w mechanizmie idiosynkrazji. Obserwacje wskazujące na hepatotoksyczne działanie agomelatyny nie powinny być ignorowane, jakkolwiek ryzyko uszkodzenia wątroby związane z lekiem obecnie wydaje się niższe, czy to za sprawą lepszego doboru chorych, czy niższej, niż wcześniej zakładano, toksyczności substancji aktywnej. Warto podkreślić, że zachowanie ostrożności klinicznej, jak również przestrzeganie zaleceń znajdujących się w charakterystyce produktu leczniczego, pozwala na zapewnienie dobrego bezpieczeństwa terapii agomelatyną, zapewne nie mniejszego niż w przypadku innych powszechnie stosowanych leków przeciwdepresyjnych.

Zalety stosowania agomelatyny są następujące:

- stosunkowo szybki efekt działania przeciwdepresyjnego

- działanie poprawiające sen bez sedacji
- działanie przeciwłękowe
- brak negatywnego wpływu na funkcje seksualne
- brak hamującego wpływu na przeżywane uczucia
- dobra tolerancja
- brak działania na receptory M, H, α_1 związany z niskim ryzykiem wielu działań niepożądanych uciążliwych dla pacjentów, takich jak: sedacja, senność w ciągu dnia, wzrost wagi
- brak działania na receptory M, H, α_1 związany z niskim ryzykiem wielu działań ze strony układu krążenia typu hipotonia ortostatyczna i zaburzenia rytmu serca, w tym zespół wydłużonego odstępu QT
- możliwość stosowania leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek
- bezpieczeństwo stosowania leku w grupie pacjentów z jaskrą, padaczką, chorobą Parkinsona, chorobami układu krążenia
- indywidualizacja leczenia, kontrola u chorych z czynnikami ryzyka polekowego uszkodzenia wątroby (pacjenci starsi, niewydolność wątroby, używki, interakcje lekowe).

PIŚMIENNICTWO

1. Dubocovich ML. Drug evaluation: agomelatine targets a range of major depressive nervous disorder symptoms. *Curr Opin Investig Drugs*. 2006; 7: 670-80.
2. Millan MJ, Gobert A, Lejeune F et al. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxy – suggestion that chronic sleep disruption and chronic tryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the insomnia can lead to depression; the demonstration activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306(3): 954-64.
3. Millan MJ, Marin P, Kamal M et al. The melatonergic agonist and clinically active antidepressant, agomelatine, is a neutral antagonist at 5-HT(2C) receptors. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2011; 14(6): 768-83.
4. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine: a preliminary review of a new antidepressant. *CNS Drugs*. 2006; 20(12): 981-92.
5. Tchekalarova J, Stoyanova T, Ilieva K et al. Agomelatine treatment corrects symptoms of depression and anxiety by restoring the disrupted melatonin circadian rhythms of rats exposed to chronic constant light. *Pharmacol Biochem Behav*. 2018; 171: 1-9.
6. Thomas J, Khanam R, Vohora D. Augmentation of antidepressant effects of venlafaxine by agomelatine in mice are independent of kynurenine pathway. *Neurochem Int*. 2016; 99: 103-9.
7. Soumier A, Banasr M, Lortet S et al. Mechanisms contributing to the phase-dependent regulation of neurogenesis by the novel antidepressant, agomelatine, in the adult rat hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34: 2390-403.
8. Yucler A, Yucler N, Ozkanlar S et al. Effect of agomelatine on adult hippocampus apoptosis and neurogenesis using the stress model of rats. *Acta Histochem*. 2016; 118: 299-304.
9. Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Cardinali DP et al. Could agomelatine be the ideal antidepressant? *Expert Rev Neurother*. 2006; 6(11): 1595-608.

10. Agomelatine. Summary of product characteristics. 2013. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/valdoxan-epar-product-information_en.pdf.
11. Kennedy SH, Avedisova A, Giménez-Montesinos N et al; Agomelatine Study Group. A placebo-controlled study of three agomelatine dose regimens (10 mg, 25 mg, 25–50 mg) in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24: 553-63.
12. Taylor D, Sparshatt A, Varma S et al. Antidepressant efficacy of agomelatine: meta-analysis of published and unpublished studies. *BMJ.* 2014; 348: g1888.
13. Pae CU, Wang SM, Han C et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci.* 2015; 40: 174-86.
14. Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S. Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur Psychiatry.* 2017; 44: 1-8.
15. Fornaro M, McCarthy MJ, De Berardis D et al. Adjunctive agomelatine therapy in the treatment of acute bipolar II depression: a preliminary open label study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9: 243-51.
16. Calandre EP, Slim M, Garcia-Leiva JM et al. Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry.* 2014; 47: 67-72.
17. Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C et al.; Agomelatine study group. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013; 16: 2219-34.
18. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014; 29: 470-82.
19. Kennedy SH, Avedisova A, Belaïdi C et al. Sustained efficacy of agomelatine 10 mg, 25 mg, and 25–50 mg on depressive symptoms and functional outcomes in patients with major depressive disorder. A placebo-controlled study over 6 months. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016; 26: 378-89.
20. Shu L, Sulaiman AH, Huang YS et al. Comparable efficacy and safety of 8 weeks treatment with agomelatine 25–50 mg or fluoxetine 20–40 mg in Asian out-patients with major depressive disorder. *Asian J Psychiatr.* 2014; 8: 26-32.
21. Vinckier F, Gourion D, Mouchabac S. Anhedonia predicts poor psychosocial functioning: results from a large cohort of patients treated for major depressive disorder by general practitioners. *Eur Psychiatry.* 2017; 44: 1-8.
22. Chen J, Xie S. Agomelatine versus paroxetine in treating depressive and anxiety symptoms in patients with chronic kidney disease. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2018; 14: 547-52.
23. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry.* 2015; 3: 4.
24. Drug safety update, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency: Agomelatine (Valdoxan/Thymanax): risk of dose-related hepatotoxicity and liver failure – update warnings and monitoring guidance. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con199577.pdf>.
25. Perlemuter G, Cacoub P, Valla D et al. Characterisation of agomelatine-induced increase in liver enzymes: frequency and risk factors determined from a pooled analysis of 7605 treated patients. *CNS Drugs.* 2016; 30: 877-88.
26. Friedrich ME, Akimova E, Huf W et al. Drug-Induced Liver Injury during Antidepressant Treatment: Results of AMSIP, a Drug Surveillance Program. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(4): pyv126. <http://doi.org/10.1093/ijnp/pyv126>.
27. Billioti de Gage S, Collin C, Le-Tri T et al. Antidepressants and Hepatotoxicity: A Cohort Study among 5 Million Individuals Registered in the French National Health Insurance Database. *CNS Drugs.* 2018; 32(7): 673-84.
28. Pladevall-Vila M, Pottgård A, Schink T et al. Risk of Acute Liver Injury in Agomelatine and Other Antidepressant Users in Four European Countries: A Cohort and Nested Case-Control Study Using Automated Health Data Sources. *CNS Drugs.* 2019; 33(4): 383-95.
29. Stahl SM, Fava M, Trivedi MH et al. Agomelatine in the treatment of major depressive disorder: an 8-week, multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2010; 71: 616-26.
30. Montastruc F, Scotto S, Vaz IR et al. Hepatotoxicity related to agomelatine and other new antidepressants: a case/noncase approach with information from the Portuguese, French, Spanish, and Italian pharmacovigilance systems. *J Clin Psychopharmacol.* 2014; 34: 327-30.
31. Calabrese JR, Guelfi JD, Perdrizet-Chevallier C; Agomelatine Bipolar Study Group. Agomelatine adjunctive therapy for acute bipolar depression: preliminary open data. *Bipolar Disord.* 2007; 9: 628-35.
32. Baxter K, Preston CL (ed). *Stockley's Drug Interactions. Pocket Companion.* 9th ed. Pharmaceutical Press 2010.
33. Siwek M, Wasik A. Agomelatyna – właściwości farmakologiczne i zastosowanie w psychiatrii. *Psychiatr Psychol Klin.* 2019; 19(2): 188-203.

Adres do korespondencji

Monika Białecka
Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej,
Pomorski Uniwersytet Medyczny
70-111 Szczecin, al. Powstańców Wlkp. 72
tel.: (91) 4661589
faks: (91) 4661600
e-mail: monika-bialecka@post.pl