

阿戈美拉汀抗抑郁应用的现状与进展

胡孝芬*, 欧阳泽祥, 韩友松(安庆市第六人民医院精神科, 安徽 安庆 246003)

中图分类号 R971;R969 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)06-0554-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.06.26

摘要 目的:为促进阿戈美拉汀在治疗抑郁症中的合理应用提供参考。方法:通过查阅近期国内外对阿戈美拉汀的研究资料,对阿戈美拉汀的作用机制,药理学特性,临床应用中的起始治疗、停药、换药及联合治疗、对睡眠的影响,以及其耐受和安全性进行归纳和总结。结果与结论:阿戈美拉汀的不良反应小、促进睡眠作用较好,且撤药反应微弱,易与其他药物联用,是药理学特性新颖、临床应用前景广阔的抗抑郁药物。

关键词 阿戈美拉汀;抑郁症;褪黑激素;药理学

抑郁症是临床常见的心理疾病,有易复发和致残性高等特点,在生活节奏加快的时代,其发病率逐年升高^[1]。抑郁症患者通常兴趣缺乏、愉悦感消失、情绪低落、易疲劳,或表现出一些躯体症状如睡眠障碍等。2010年经统计,我国抑郁症患者达2 600万人,每年造成的直接或间接经济损失高达80亿美元^[2]。我国17岁以下的儿童或青少年,约有10%受到不同程度心理问题的影响;国外抑郁症情况更为严重,美国治疗抑郁症的花费每年高达440亿美元,约15%的患者最终死于自杀^[3]。

对于抑郁症的治疗是基础和临床医学研究的重点,2010年我国抑郁症患者接受治疗的比例达到40%,但主要治疗药物仍然建立在神经递质失衡假说的基础上,很难使治疗效果获得突破性进展^[4]。随着药理研究的逐步深入,多种新型抗抑郁药被研发并进入药物试验。阿戈美拉汀(Agomelatine)就是其中之一,在动物实验和临床研究中均取得了良好的效果。作为世界首个靶向褪黑激素的抗抑郁药物,主要用于治疗成人抑郁。

中国目前临床常用的抗抑郁药主要包括:传统抗抑郁药包括单胺氧化酶抑制剂和三环、四环等杂环类抗抑郁药、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂、去甲肾上腺素和多巴胺再摄取抑制剂(NDRIs)、特异性5-羟色胺(5-HT)能抗抑郁药(NaS-

SA)、5-HT受体拮抗药及5-HT再摄取抑制剂(SARIs)和其他抗抑郁药包括噻奈普汀及中草药等。现有的抗抑郁药常见的不良反应包括:镇静、激越、抗胆碱能效应(包括口干、眼干、视物模糊、便秘、尿潴留、心动过速或意识障碍等)、体位性低血压、胃肠不适、性功能障碍、体质量增加、体质量减轻等。三环类的抗抑郁药疗效尚可,但耐受性问题较为普遍,大多数患者不适合使用。5-HT再摄取抑制剂虽然具有了更好的耐受性,但副作用较多,导致其依从性较低,且对重度抑郁症患者治疗效果不佳。而阿戈美拉汀基本对所有类型的抑郁症均有较好的治疗效果,且副作用更少,是更有前景的抗抑郁药物。

1 阿戈美拉汀的作用机制

阿戈美拉汀是褪黑激素受体MT₁和MT₂的激动药,也是5-HT_{2C}的受体拮抗药^[5];同时,也可以与5-HT_{1A}及5-HT_{2B}相结合,与受体的主要结合部位位于海马、杏仁核及前额叶皮质^[6]。人体节律系统调节中枢位于视交叉上核,在此分布有褪黑激素受体MT₁、MT₂及5-HT受体等。光刺激抑制褪黑激素的分泌,并抑制MT₁和MT₂受体,从而产生节律。阿戈美拉汀与褪黑激素受体MT₁和MT₂有近似的亲和力,抑制环磷酸腺苷(cAMP)合成,对视交叉上核的抑制具有浓度依赖性,因此有类似褪黑激素的作用^[7]。研究显示抑郁症的严重程度与节律

- [33] Lacouture ME. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors[J]. *Nat Rev Cancer*, 2006, 6(10): 803.
- [34] Tamura M, Kondo M, Horio M, et al. Genetic polymorphisms of the adenosine triphosphate-binding cassette transporters (ABCG₂, ABCB₁) and gefitinib toxicity[J]. *Nagoya J Med Sci*, 2012, 74(1/2): 133.
- [35] Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(5): 785.
- [36] Lemos C, Giovannetti E, Zucali PA, et al. Impact of ABCG₂ polymorphisms on the clinical outcome and toxicity of gefitinib in non-small-cell lung cancer patients[J]. *Pharmacogenomics*, 2011, 12(2): 159.
- [37] Kim ES, Hirsh V, Mok T, et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTEREST): a randomised phase III trial[J]. *Lancet*, 2008,

- 372(9 652): 1 809.
- [38] Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. For Japan Thoracic Radiology Group. Interstitial lung disease in Japanese patients with lung cancer: a cohort and nested case-control study[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(12): 1 348.
- [39] Xue X, Xue Q, Pan L, et al. Gefitinib combination with prednisolone to avoid interstitial lung disease during non-small cell lung cancer treatment: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2013, 5(5): 1 599.
- [40] Ishiguro N, Oyabu M, Sato T, et al. Decreased biosynthesis of lung surfactant constituent phosphatidylcholine due to inhibition of choline transporter by gefitinib in lung alveolar cells[J]. *Pharm Res*, 2008, 25(2): 417.
- [41] Nakamura Y, Sano K, Soda H, et al. Pharmacokinetics of gefitinib predicts antitumor activity for advanced non-small cell lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2010, 5(9): 1 404.

(收稿日期:2013-04-17 修回日期:2013-11-07)

* 主治医师。研究方向:抑郁症。电话:0556-5201037。E-mail: huxiaofen15@163.com

紊乱程度呈显著的相关性,因此阿戈美拉汀可能通过对MT₁和MT₂受体的促进作用使得生物节律获得同步化,从而达到抗抑郁的效果。

阿戈美拉汀发挥作用主要是通过昼夜节律迁移进行的,昼夜转换对于5-HT合成有明显的节律影响,视交叉上核神经元支配5-HT能通路^[9],而位于其中的5-HT_{2C}受体对昼夜节律的光感调控进行整合。阿戈美拉汀是5-HT_{2C}的受体拮抗药,可以增加慢波睡眠,避免常用抗抑郁药带来的性功能不良的反应,同时显著降低抑郁症患者的症状。此外,还可以增加患者的睡眠时间,减少入睡后的觉醒次数^[9]。

阿戈美拉汀同时还具有去甲肾上腺素和多巴胺的失控效应^[10]。通常5-HT_{2C}受体激活后抑制去甲肾上腺素和多巴胺释放,阿戈美拉汀能够阻断这种抑制效应,增加去甲肾上腺素和多巴胺在前额叶的浓度^[11],从而以此抑制5-HT_{2C}受体对5-HT的结合和摄取^[12]。阿戈美拉汀可同时激活5-HT能通路和褪黑激素通路,虽然半衰期只有2.3 h,但每日服用1次即可达到较好的效果,因此剂量不大使得其造成的不良反应与常用抗抑郁药相比较少^[13]。研究显示,阿戈美拉汀也可能通过增加海马神经元可塑性及增生数量来抗抑郁。通过给药成年大鼠的脑片染色发现,给药3周后,海马齿状回神经元增生显著增加;延长给药时间,神经元再生仍然高于对照组,而短期给药则无此效果。因此长期给药后增加了海马齿状回细胞再生,并增加了海马神经元的突触可塑性,可能通过此部位的情绪影响增加了抗抑郁治疗效果^[14]。

2 阿戈美拉汀的药理学特性

阿戈美拉汀通过口服即可迅速吸收,吸收度高达78%以上,服用后1~2 h内浓度达到峰值,与血浆蛋白的结合率高达95%,而与血清蛋白和酸性糖蛋白的结合率也达到35%和36%^[15]。阿戈美拉汀通过肝脏中的细胞色素P₄₅₀1A2和2C9两种同工酶代谢,并通过羟基化和脱甲基化等作用,产生代谢产物而发挥作用^[16]。最后产物为3,4-二氢二醇,与5-HT_{2C}受体无亲和力,与褪黑激素受体有较低的亲和力^[17]。服用1 d后,60%~80%的药物通过尿液排出,部分3,4-二氢二醇通过粪便排出,半衰期平均为2.3 h^[18]。

3 阿戈美拉汀的临床应用

阿戈美拉汀在临床中主要用于抗抑郁、调整睡眠节律以及调整生物钟。临床试验显示,阿戈美拉汀起效迅速、不良反应少且可促进睡眠。

3.1 起始治疗

起始治疗时,成年患者每日睡前服用25 mg,每天1次,视效果添加剂量,2周后若无明显效果可增加至50 mg。此外,服药剂量的调整还可以根据抑郁症的严重程度及不良反应进行。如对于中度抑郁患者,每天服用25 mg阿戈美拉汀即可,治疗2周后症状即可达到部分缓解,因此可以维持原有剂量继续进行治疗;而对于重度抑郁患者,每日25 mg剂量的治疗很可能难以达到理想的效果,可考虑将剂量增加至每日50 mg^[19]。因此,阿戈美拉汀的抗抑郁治疗需要注意个性化治疗,遵照临床医师的指示并结合患者自身情况进行服药。2007年阿戈美拉汀治疗238例重度抑郁症患者的研究显示,患者随机接受阿戈美拉汀或安慰剂治疗,疗程6周后进行总体印象量表改善项目(CGI-I)和临床总体印象量表严重程度项目(CGI-S)评分,显示阿戈美拉汀治疗效果显著好于安慰剂组($P=0.006$);阿戈美

拉汀组有效率达到54.3%,而安慰剂组为35.5%,起效时间阿戈美拉汀组也较高($P=0.008$)^[20]。

3.2 停药

目前临床的大多数抗抑郁药在患者停止服用后均会出现撤药反应。因此,大部分药物都强调在治疗结束时需要通过缓慢停药来减轻撤药反应症状。而对阿戈美拉汀的研究显示,分别使用阿戈美拉汀和帕罗西汀进行治疗,随机选取持续缓解的患者进行继续治疗或使用安慰剂进行治疗。对停药后的症状和体征进行测量,发现继续使用和停止使用阿戈美拉汀的两组并无评定的显著性差异。说明阿戈美拉汀没有明显的停药反应,而帕罗西汀的停药则出现了头晕、失眠、恶心等反应;且阿戈美拉汀和帕罗西汀停药后的复发率并无明显差异,但帕罗西汀停药2周后出现了抑郁症状的恶化^[21]。另一项研究也显示,使用阿戈美拉汀治疗8~10周后,双盲情况下使其继续服用或改服安慰剂,所有患者均未出现撤药反应^[21]。由此可见,阿戈美拉汀相对于其他传统抗抑郁药来说,撤药反应不明显,不需要刻意地缓慢停药。但如果临床使用中发生停药后出现抑郁症状的恶化,需要咨询医师后再进行谨慎操作。

3.3 换药及联合治疗

使用抗抑郁药物治疗时可能遇到治疗无效或效果不明显的情况,此时需考虑换药治疗或联合治疗。目前临床尚缺乏阿戈美拉汀与其他药物联用的效果和安全性检验。从已有的药理学特性看,阿戈美拉汀与其他药物的相互作用较小,与现有的抗抑郁药联用不会产生严重的不良反应。研究资料表明,阿戈美拉汀并不会引起突触间的5-HT水平上升,因此不会出现5-HT综合征^[22]。

3.4 对睡眠的影响

作为类褪黑激素药物,是否有与褪黑激素类似的调节睡眠和生理周期的作用,是阿戈美拉汀研究的内容之一。对阿戈美拉汀检测的动物实验中,小鼠的慢波睡眠和快速眼动都有所增加,显示睡眠得到促进^[23]。对阿戈美拉汀是否影响抑郁症患者睡眠结构的统计显示,治疗42 d后,患者的睡眠效率、睡后醒转次数和慢波睡眠总量均有显著改善,提示服药后睡眠的连续性和质量均得到改善,还使得慢波睡眠在睡眠周期中的分布正常化^[24]。一项随机双盲对照研究显示,阿戈美拉汀的抗抑郁效果与常用5-HT抑制剂文拉法辛的效果无显著差别,但改善睡眠的效果优于文拉法辛;在利兹睡眠评估问卷、入睡后觉醒和整体行为方面,阿戈美拉汀均优于文拉法辛;多导睡眠图评价中,阿戈美拉汀显著增加了慢波睡眠,从而改善患者的睡眠质量^[25]。另一项阿戈美拉汀和安慰剂双盲实验显示:治疗3个月后,阿戈美拉汀治疗患者的抗抑郁效果及睡眠质量均明显高于安慰剂治疗组,其中睡眠指标包括入睡、睡眠质量和入睡后再醒等,差异均有统计学意义($P<0.01$)^[26]。

4 药物耐受与安全性

目前对于阿戈美拉汀引起的不良反应方面的文献较少,常见的不良反应为头痛、乏力和恶心等。研究显示阿戈美拉汀的长期治疗不良反应比短期治疗少。服用阿戈美拉汀不引起体质量的改变,胃肠道反应较少,对性功能没有影响,但对肝功能和心脏功能有较显著影响。对于肝功能不全的患者,阿戈美拉汀浓度可能增长至70倍以上,因此对于肝硬化和肝病需要谨慎使用^[27]。肾功能不全患者阿戈美拉汀血药浓度也可能显著增加。此外,吸烟患者的阿戈美拉汀需要浓度可能升高,因

为吸烟导致阿戈美拉汀的血药浓度降低,而停止吸烟导致血药浓度的升高。总之,目前的多数研究显示阿戈美拉汀与其他药物的联用仍然较为安全,没有过多的不良反应产生。

抗抑郁药物对性功能有相当的影响,目前常用的抗抑郁药物均对性功能有不同程度的影响,然而研究显示阿戈美拉汀对性功能影响比常用抗抑郁药物小。有研究表明,92例男性患者分别给予帕罗西汀、阿戈美拉汀和安慰剂8周后,分别检测性功能障碍的发病率,发现帕罗西汀显著增加了性功能障碍的发病率,服用该药物后性功能障碍的发病率为61.9%,而相同浓度的阿戈美拉汀造成的性功能障碍发病率显著低于帕罗西汀,其发病率仅为4.5%;在此基础上,增加阿戈美拉汀的用药浓度后患者的性功能障碍发病率也未显著增加,仅仅增加0.3个百分点,即发病率为4.8%,说明阿戈美拉汀保持患者性功能的效果强于常用的帕罗西汀^[13]。

5 结语

综上所述,阿戈美拉汀是药理学特性新颖、临床应用前景广阔的抗抑郁药物。其优点在于造成的不良反应小、促进睡眠作用较好,且撤药反应微弱,易于与其他药物联用等。由于阿戈美拉汀上市不久,国外刚开始普及,而国内仍未有大范围的临床应用,因此其对于我国抑郁症患者的治疗效果及不良反应等情况需要进一步在临床实践中加以验证。

参考文献

[1] 陈发展,陆峥.新型抗抑郁药物阿戈美拉汀的研究进展[J].世界临床药物,2012,33(7):2.

[2] 林文盛,陈志霞.我院2007—2009年抗抑郁药用药分析[J].海峡药学,2010,22(12):243.

[3] De Berardis D, Valchera A, Fornaro M, et al. Agomelatine reversal of escitalopram-induced apathy: a case report[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(3): 190.

[4] 邹万芹.新型抗抑郁药的临床应用及研究进展[J].中国药房,2008,19(14):1 105.

[5] 安彦敏,时立姐,丛晓山,等.度洛西汀与帕罗西汀治疗抑郁症的对照研究[J].河北医药,2011,33(19):2 922.

[6] Carney RM, Shelton RC. Agomelatine for the treatment of major depressive disorder[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12(15): 2 411.

[7] Srinivasan V, Zakaria R, Othman Z, et al. Agomelatine in depressive disorders: its novel mechanisms of action[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(3): 290.

[8] Courtet P, Olié E. Circadian dimension and severity of depression[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22 (Suppl 3): S476.

[9] 陈琛,王小平.抗抑郁药的快速起效[J].中华精神科杂志,2012,45(2):111.

[10] Lam RW. Onset, time course and trajectories of improvement with antidepressants[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(Suppl 3): S492.

[11] Tiuvina NA, Smirnova VN. A comparative evaluation of the efficacy of valdoxan (agomelatine) in recurrent de-

pression and bipolar affective disorder[J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2012, 112(11): 53.

[12] Pizova NV. Valdoxan (agomelatine) in the treatment of depression in patients with cerebrovascular diseases: the results of the Russian multicenter naturalistic study “Resonance” [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2012, 112(12): 41.

[13] Gorwood P, Bayle F, Vaiva G, et al. Is it worth assessing progress as early as week 2 to adapt antidepressive treatment strategy? Results from a study on agomelatine and a global meta-analysis[J]. *Eur Psychiatry*, 2013, 28(6): 362.

[14] Pompili M, Serafini G, Innamorati M, et al. Agomelatine, a novel intriguing antidepressant option enhancing neuroplasticity: a critical review[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(6): 412.

[15] 戴雯姬,司天梅.阿戈美拉汀的药理机制及临床疗效[J].中国心理卫生杂志,2012,26(3):193.

[16] 邹黎.阿戈美拉汀的药代动力学和组织分布研究[D].重庆:重庆医科大学,2012.

[17] 黄流清,赵忠新.褪黑素能类药物治疗睡眠障碍的研究进展[J].药学服务与研究,2010(3):166.

[18] 贾福军.抗抑郁剂的联合使用[J].中华精神科杂志,2012,45(4):243.

[19] 陈丽萍,许崇涛.抑郁共病焦虑的认知功能障碍研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2012,21(7):596.

[20] 孙学礼.抗抑郁药的不良反应[J].中华精神科杂志,2011,44(1):51.

[21] 胡建.重视新型抗抑郁药引起的性功能障碍[J].中华精神科杂志,2011,44(1):51.

[22] 李惠春.抗抑郁药维持治疗与抑郁症临床痊愈[J].中华精神科杂志,2012,45(4):241.

[23] 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[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013, 9: 243.

[24] 王平,司天梅.抑郁障碍昼夜节律病理机制的研究进展[J].中华精神科杂志,2012,45(6):382.

[25] De Berardis D, Marini S, Fornaro M, et al. The melatonergic system in mood and anxiety disorders and the role of agomelatine: implications for clinical practice[J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(6): 12 458.

[26] Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, et al. Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-week randomized, controlled, double-blind trial[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(10): 2 219.

[27] 彭卫珍,孔令春,陈华,等.抑郁症治疗药物研究进展[J].海峡药学,2011,23(7):169.

(收稿日期:2013-05-02 修回日期:2013-07-30)