

成醫藥誌

成大醫院藥劑師公會
D.C.K.U.D.
1988

Pharmacy Forum

發行人：楊 俊 佑
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥物介紹：Agomelatine

謝妮燕¹、林奴娟

前言

憂鬱症是一個全球性的常見疾病，根據世界衛生組織統計，全球約三百五十萬人患有憂鬱症，每年因此自殺的人數估計有一百萬人。重鬱症（Major depressive disorder; MDD）通常在 30 到 40 歲發作，50 至 60 歲則是另一高峰。女性發病率約為男性的兩倍，但男性患者自殺的比率較高。

重鬱症和 dopamine, norepinephrine 及 serotonin 的下降有關，也會影響到生理恆定的調節。憂鬱症治療通常分為心理治療和藥物治療，藥物治療包括：MAOIs、TCAs、SSRIs 和 SNRIs 等多種選擇。但臨床發現超過一半以上患者在藥物治療 12 週後症狀並未得到明顯改善，因此新作用機轉的藥物顯得更加重要。

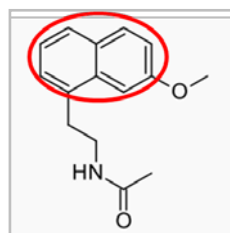
治療用途

Agomelatine (Valdoxan[®]) 是第一個合成的褪黑激素類似物，歐盟藥物管理局於 2009 年核准上市。2011 年 7 月通過台灣衛生福利部食品藥物管理署核准，適應症為成人重鬱症。

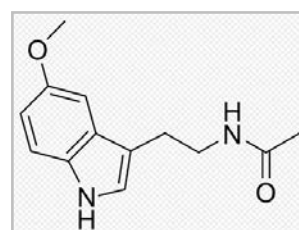
作用機轉

Agomelatine 是雙環 naphthalenic 化合物（如圖一），結構和褪黑激素（melatonin，如圖二）非常相似。主要作用有二：

1. Melatonin 接受器致效劑（MT₁ 及 MT₂）：此接受器位於下視丘核，能調節生理時鐘，因此失眠病患適合使用 agomelatine。
2. Serotonergic 5-HT_{2C} 接受器拮抗劑，使額葉皮質釋放 dopamine 和 norepinephrine。作用在這兩種接受器，具有抗憂鬱和抗焦慮的藥效，也能改善睡眠品質。



圖一、Agomelatine
化學結構



圖二、褪黑激素化學結構

藥物動力學特性

Agomelatine 口服快速吸收，生體可用率 ≥80%，1-2 小時內可達最高血漿濃度。分佈體積為 35 L，蛋白質結合率 95%。主要經由肝臟酵素 CYP1A2 代謝，而 CYP2C9 及 CYP2C19 則相對較少。平均半衰期為 1-2 小時，80% 以非活性代謝物從尿液排除。

劑量用法

起始劑量為 25 mg 睡前服用，治療兩個星期後若症狀仍未改善，可增加至 50 mg。

¹ 嘉南藥理科技大學藥學系實習生

治療期間通常須大於六個月以上，以確保其憂鬱症狀消失。停止治療時，無需逐漸減低劑量，直接停藥不易產生戒斷症狀。

若從 SSRI/SNRI 轉換成 agomelatine，只要前者開始逐漸減低劑量，即可馬上使用 agomelatine。

特殊族群

Agomelatine 主要用於 18-75 歲的患者。75 歲以上、失智老人憂鬱症及有躁症的病人則不建議使用。

嚴重或中度腎功能不全病人臨床資料有限，使用應謹慎。禁用於肝功能有任何異常的患者。

目前臨床上懷孕婦女及哺乳婦女的使用資料有限，因此不建議使用。此藥賦形劑含乳糖，有遺傳性半乳糖不耐、缺乏乳糖酶或葡萄糖及半乳糖吸收不良的病人不應服用。

不良反應及注意事項

常見副作用包括多汗、腹痛、便秘、腹瀉、噁心嘔吐、肝臟酵素上升、背痛、暈眩、頭痛、失眠、嗜睡、焦慮、疲倦等。另外，agomelatine 有造成肝毒性的報告，因此禁用於活動性肝病者。

藥物使用期間須定期監測肝功能，包括使用之前，治療後第 3、6、12、24 週和臨床上有需求時。若發現轉氨酶指數（AST/ALT）上升，48 小時內要持續監測肝功能，直到數值恢復正常。若數值超過正常值 3 倍以上，或有肝損傷症狀時，即須停用藥物。

和其他抗憂鬱藥相同，agomelatine 也有自殺的風險。尤其是在剛使用藥物的前幾個月、劑量改變、小於 25 歲的年輕人或是之前有自殺傾向的患者，都需要特別注意。

禁忌與藥物交互作用

Agomelatine 主要經由肝臟酵素 CYP1A2 代謝，與 CYP1A2 抑制劑併用會增加 agomelatine 血中濃度，因此，禁止與強力 CYP1A2 抑制劑（如 ciprofloxacin）併用。與中度 CYP1A2 抑制劑（如 propranolol, mexiletine）併用亦須謹慎。抽菸和強力 CYP1A2 誘導劑（如 carbamazepine, rifampin）會降低藥物血中濃度。另外，服藥期間禁止喝酒，因酒精會增加嗜睡和暈眩等副作用。

臨床療效

一系統性回顧與統合分析研究（收錄 6 個 RCTs，共 1871 位受試者），比較 agomelatine 和 SSRI/SNRI 於重鬱症患者的療效，發現在急性期，agomelatine 比 SSRI/SNRI 有較高的 response rate（RR 1.08, 95% CI 1.02-1.15）和明顯的症狀緩解率（RR 1.12, 95% CI 1.01- 1.24）；但在追蹤期（follow-up phase），兩者並無太大差異。而在急性期，agomelatine 服用者的憂鬱症 HRSD scores（分數越高代表症狀越嚴重）比 SSRI/SNRI 有明顯下降（mean difference -1.05, 95% CI -1.87 to -0.23）。而監測 LSEQ（睡眠品質）六週，發現 agomelatine 更能改善病患睡眠品質（mean difference 4.05, 95% CI 0.61-7.49）。

該篇文獻中，發現兩者副作用並無太大差異；若以「停藥率」來評估病患的接受程度，則發現 agomelatine 因為副作用造成的整體停藥率相對較低（RR 0.64, 95% CI 0.50-0.82）；因療效不彰造成的停藥率，兩者沒有太大差異。

院內同類藥品比較

與本院治療重鬱症的藥品比較如附表，

表、院內同類藥品比較

	Agomelatine	Aripiprazole	Duloxetine	Milnacipran	Paroxetine
商品名	Valdoxan	Abilify	Cymbalta	Milpran	Seroxat
劑型規格	25 mg/tab	10 mg/tab	60 mg/cap	50 mg/tab	20 mg/cap
衛生署適應症	成人重鬱症	重鬱症之輔助治療	重鬱症	重型憂鬱症	各種類型鬱症及鬱症伴隨焦慮症之症狀治療及預防復發
藥理分類	Melatonergic agonist and 5HT2c antagonist	Atypical antipsychotics	SNRI	SNRI	SSRI
成人劑量	25 mg HS Max. 50 mg HS	2-15 mg QD	20-30 mg QD-BID Max. 120 mg/day	50 mg BID Max. 200 mg/day	20 mg QD Max. 50 mg/day
腎功能不佳 劑量調整	無須調整劑量	無須調整劑量	CrCl < 30 不建議使用	CrCl 30-59(mL/min): 25 mg bid CrCl 10-29(mL/min): 25 mg qd	10 mg/day Max. 40 mg/day
肝功能不佳 劑量調整	肝功能異常者 禁忌使用	無須調整劑量	肝功能障礙患者 不建議使用	無須調整劑量	10 mg/day Max.40 mg/day
代謝酵素	CYP1A2	CYP3A4/CYP2D6	CYP1A2/CYP2D6	-	CYP2D6 (inhibitor)
藥物交互作用	Ciprofloxacin Estrogen Propranolol Rifampin	Ketoconazole Clarithromycin Paroxetine Carbamazepine	Ciprofloxacin Aspirin/Warfarin Serotonergic drug MAOI	Alpha/Beta Agonists Rivaroxaban Serotonergic drug MAOI	Valproate Antipsychotics Serotonergic drug MAOI
半衰期	1-2 hr	75 hr	12 hr	8 hr	24 hr
懷孕分級	不建議使用	C	C	C	X
副作用	頭痛、焦慮、多汗、 背痛、噁心嘔吐、 AST/ALT 上升	頭痛、焦慮、失眠、 靜坐不能、EPS	噁心、便秘、嗜睡、 多汗、食慾降低、 性功能障礙	噁心、便秘、嗜睡、多汗、 食慾降低、性功能障礙	噁心、便秘、嗜睡、多汗、 食慾降低、性功能障礙
健保價（元）	37.8	91	51	11.5	12.4
每日藥價（元）	37.8-75.6	91	51-102	11.5-46	12.4-37.2

agomelatine 不需依腎功能調整劑量，但禁用於肝功能有任何異常的患者。半衰期相對較短；孕婦不建議使用；嚴重副作用為 AST/ALT 上升。

結論

Agomelatine 為新一代藥理機轉的重鬱症用藥，可活化褪黑激素接受器 MT₁ 及 MT₂，並阻斷血清促進素接受器 5HT_{2C}，可改善憂鬱症狀，提升睡眠品質。臨床上建議可用於急性階段的重鬱症患者以及重鬱症合併失眠的患者。

此藥主要經由 CYP1A2 代謝，須注意相關的交互作用。另外，肝毒性的副作用也不容忽視，需定期監測肝功能；肝功能異常患者，則禁止使用。

參考資料

1. Valdoxan[®] 藥品仿單 Feb 19, 2014.
2. Barbara G. Wells, Joseph T. DiPiro, Terry L. Schwinghammer, Cecily V. DiPiro. Pharmacotherapy handbook. 8th ed. New York: Mc Graw-Hill press; 2012.
3. Kai-Lin Huang, Wan-Chen Lu, Ying-Yue Wang, Gwo-Chi Hu, Chien-Hung Lu, Wei-Ying Lee, Chien-Chi Hsu. Comparison of agomelatine and selective serotonin reuptake inhibitors/serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in major depressive disorder: A meta- analysis of head-to-head randomized clinical trials. Australian & New Zealand Journal of Psychiatry. 2014; 48(7): 663-71.
4. Lam RW. The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. J Psychopharmacol. 2010 Aug; 24(2 Suppl): 27-30.