

neboť je naopak pravděpodobné, že budoucí léky mohou být deriváty těchto molekul a budou některé farmakologické vlastnosti sdílet.

Agonisté melatoninových receptorů

Neurotransmitter melatonin a jeho receptory jsou v centru zájmu výzkumu léčby nespavosti v posledních dvou dekadách. Melatonin (5-methoxy-N-acetyltryptamin) je hormon, syntetizovaný a vylučovaný epifýzou s nejnižšími hladinami v průběhu dne a nejvyššími na počátku spánkového procesu (5). Jeho uvolňování je koordinováno v sítnici v návaznosti na cirkadiální rytmy a množství světla dopadajícího na specifické fotoreceptory (5). Tyto fotoreceptory pak předávají informace o intenzitě světla dopadajících na sítnici přímými nervovými spoji do jádra nucleus suprachiasmaticus (SCN), které kontroluje produkci melatoninu (5). Melatonin samotný aktivuje 2 receptory, spřažené s G proteinem – MT1 a MT2 s pozitivním efektem na spánek, cirkadiální rytmus, poruchy nálad, paměť, učení a mnoho dalších modalit včetně studiemi prokázánoho protektivního efektu na riziko rozvoje zhubného bujení (5). Mezi v praxi používané zástupce agonistů melatoninových receptorů patří: melatonin s prodlouženým účinkem (MPR), agomelatin, ramelteon a tasimelteon.

MPR je prvním agonistou melatoninových receptorů registrovaným v Evropské unii (2007). V ČR je melatonin jako léčivo schválené Státním ústavem pro kontrolu léčiv ve formě preparátů Circadin® a Melatonin Vitabalans®. MPR je indikovaný k léčbě primární nespavosti charakterizované zhoršenou kvalitou spánku u pacientů ve věku 55 let a více (6). Od roku 2018 je k dispozici také preparát Slenyto®, s úhradou pro léčbu insomnie u dětí a dospívajících ve věku od 2–18 let s poruchou autistického spektra a/nebo se syndromem Smithové-Magenisové, u kterých nejsou dostatečně účinná opatření spánkové hygieny.

MPR je navržen tak, aby napodoboval vzero vylučování endogenního melatoninu tím, že se uvolňuje postupně po dobu 8–10 hodin. Absorpce MPR je téměř úplná a s věkem klesá až o 50 %. Po perorálním podání je absorpce ovlivněna jídlem, které ji oddaluje ze 45 min až na 3 hodiny (6). Biologická dostupnost dosahuje 15 % vzhledem k vysokému first-pass

efektu játry (CYP1A2). Eliminován je hlavně močí (60–70 %) jakožto biologicky inaktivní metabolit 6-sulfatoxymelatonin (6). MPR v studiích opakovaně prokázal efekt na zlepšení kvality spánku, zkrácení spánkové latence a pozitivní vliv na ranní bdělost u pacientů starších 55 let. Studie srovnávající bezpečnost MPR v porovnání s placebem neprokázala žádný negativní efekt na paměť nebo noční posturální nestabilitu (6).

Ve studiích nejčastěji popisovanými nežádoucími účinky jsou bolesti hlavy, bolesti zad, závratě, artralgie, nazofaryngitida, ospalost, podrážděnost, abnormální sny, zácpa, sucho v ústech, pocení, slabost a zvýšení tělesné hmotnosti. Všechny nežádoucí účinky se však vyskytovaly u méně než 1 % pacientů, a ne častěji než u placebo (6). Po vysazení nedochází k rebound insomni ani k syndromu z odnětí. MPR může vyvolávat ospalost po dobu 4–5 hodin po požití, a proto by po tuto dobu pacient neměl řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat těžké stroje (6).

Dalším lékem působícím na melatoninové receptory je agomelatin. Agomelatin je syntetický analog melatoninu ze skupiny antidepresiv označované jako MASSA (melatonin agonist and selective serotonin antagonist) (7). Kromě agonistického působení na melatoninových receptorech (s vyšší afinitou na podtyp MT1) působí agomelatin také antagonisticky na serotoninovém receptoru 5-HT2C. Agomelatin je v ČR indikován při léčbě depresivní poruchy u dospělých (8). Po požití je agomelatin rychle absorbovaný bez ohledu na příjem potravy. Nejvyšší plazmatické hladiny jsou dosaženy za 1–2 hodiny. U agomelatinu je vysoká vazba na proteiny (až 95 %) a je metabolizován játry, především přes CYP1A2. Neaktivní metabolity jsou vylučovány především močí (80 %) (9).

Agomelatin je v Evropské unii registrován pro léčbu deprese od roku 2009. U pacientů s depresí byl podobně účinný jako paroxetin, sertralín, venlafaxin či fluoxetin, s nižší frekvencí relapsů (23,9 %) než placebo (50 %) (10, 11). Při léčbě depresivních pacientů vedla terapie agomelatinem ke zlepšení kvality spánku a snížení počtu probuzení (12). V terapeutickém dávkování neměl agomelatin u zdravých dobrovolníků vliv na bdělost a paměť v průběhu následujícího dne a bylo pozorováno méně sexuálních nežádoucích účinků v porovnání s některými jinými antidepresivy (13). U agomelatinu je potřeba dát pozor na riziko zvýšení hladin jaterních

transamináz. Před zahájením léčby by měly být provedeny testy jaterních funkcí s následnou pravidelnou monitorací během léčby (14).

Dalším selektivním agonistou melatoninových MT1 a MT2 receptorů je ramelteon. Ramelteon (Rozerem®) byl v roce 2005 schválen americkou FDA k léčbě iniciální insomnie a je v současnosti používán v USA a v Japonsku. Po perorálním požití je ramelteon rychle absorbován (30–90 min.) s 1,8 % biologickou dostupností vzhledem k značnému first-pass efektu játry (84 % celkové absorpce). Je metabolizován v játrech a vylučován především ve formě konjugátů glukuronidu močí a částečně (až 4 %) stolicí. Poločas ramelteonu je 1,0 až 2,6 hodin, zatímco poločas jeho aktivního metabolitu M-II může být od 2 do 5 hodin. Hlavní metabolit ramelteonu M-II má slabou agonistickou aktivitu na MT1 a MT2 receptorech a slabou afinitu k serotoninovému 5-HT2B receptoru.

Ramelteon je většinou vyráběn ve formě 8 mg tablet. V klinických studiích u dospělých a starších pacientů s chronickou insomnií ramelteon snižuje výrazně spánkovou latenci oproti výchozí hodnotě i ve srovnání s placebem (15). Výskyt nežádoucích účinků u ramelteonu byl porovnatelný s placebem, bez negativního efektu na psychomotorický výkon následujícího dne, náladu, paměť či bdělost (15). Protože nemá návykový potenciál, je ramelteon jediný lék na léčbu insomnie v USA, který není vázán na předpis (15).

Na rozdíl od předchozího preparátu je od ledna 2015 v Evropské unii registrován tasimelteon (Hetlioz®) s indikací pro léčbu poruchy 24 hodinového cyklu spánku a bdění (16). Tasimelteon, stejně jako ostatní agonisté melatoninového receptoru působí na MT1 a MT2 receptory. Na rozdíl od melatoninu má mírně nižší afinitu k melatoninovému receptoru MT1 a středně vyšší afinitu k receptoru MT2 (16). Doporučené dávkování je 20 mg denně před ulehnutím (každou noc ve stejnou dobu) na lačno. Nejvyšší koncentrace dosahuje od 0,5 do 3 hodin po požití na lačno. Tasimelteon je metabolizován především izoenzymy CYP1A2 a CYP3A4. Hlavní metabolity jsou minimálně 13x méně účinné v porovnání s tasimeltonem. Primárně je vylučován až z 80 % močí (16).

Tasimelteon byl vyvinut pro léčbu poruch cirkadiálních rytmů. V USA byl schválen v roce 2014 pro léčbu non-24hodinové poruchy