

# Motiváció és tartós javulás: az agomelatin hatásspektrumának új bizonyítékai

Bánki M. Csaba prof. dr.

## Az agomelatin (napi 25 mg-tól) tartós hatást biztosít

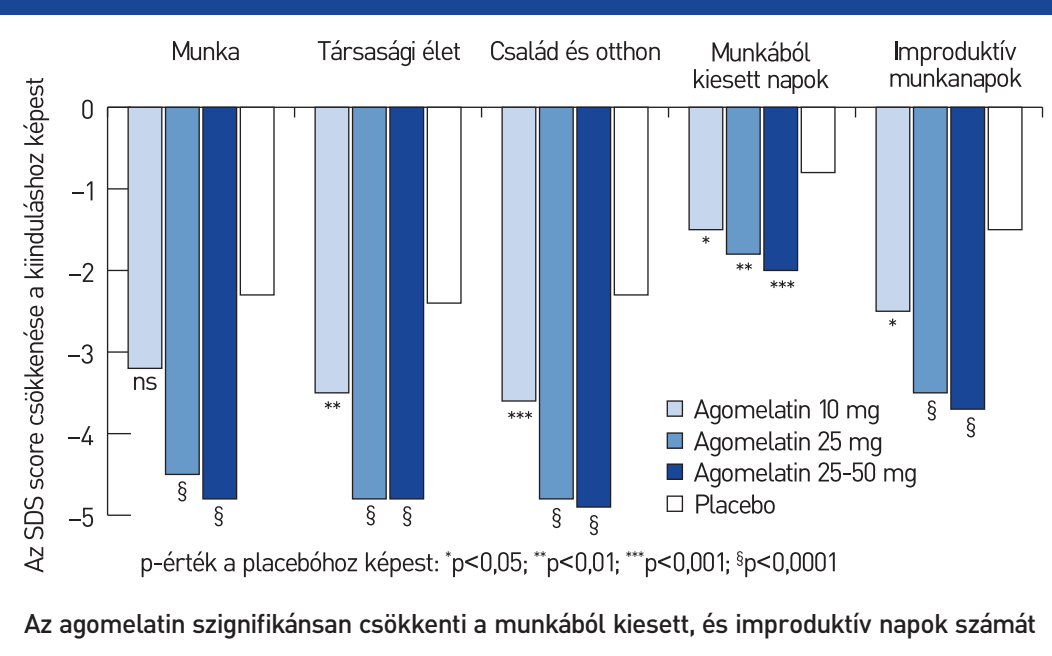
Egy előző randomizált, placebóval kontrollált rövid távú kettős vak – hat kontinens 45 centrumában végzett – klinikai vizsgálatban a 18-65 éves, DSM-IVTR kritériumokat teljesítő major depressziós járóbetegek napi 10, 25, illetve flexibilis (25 mg-ról 2 hét után egy alkalommal 50 mg-ra emelhető) adagban kaptak agomelatin. Közülük a jól reagálók (hat hét után CGI  $\leq 3$ , illetve tíz hét után CGI  $\leq 2$ ) léphettek át a 24 hetes kiterjesztési fázisba, ahol továbbra is kettős vak feltételekkel az addigi kezelésüket folytatták. Állapotukat a HAMD-17 skálával és a CGI skálával, az ezek pontszámain alapuló terápiás válaszaránnyal és remissziós aránnyal, valamint a funkcióképesség Sheehan-féle skálájával (SDS=Sheehan Disability Scale) és annak összetevőivel mérték. A szuboptimális (10 mg) adaggal végzett kezelés annak placebóval szembeni hatásosságát, ugyanakkor az agomelatin hatásának dózisfüggését is vizsgálta.

A kettős vak kiterjesztési fázis négy csoportjába közel azonos számú (placebo=100, agomelatin 10–25–25/50 mg=111, 115, illetve 85) beteg lépett át. Közülük összesen 79% fejezte be a 24 hetes kezelést; a placebo csoportból szignifikánsan többen (29%) estek ki, mint a terápiás agomelatin dózissal kezelt két csoportból (14%, illetve 8%).

Az agomelatin minden dózisa csaknem minden vizsgált változóban szignifikánsan felülmúlta a placebo hatását. A záró HAMD összpontszámok a 10-25-25/50 dóziscsoportokban 4,5-7,7-7,7 ponttal bizonyultak jobbnak. A terápiás válaszarányok ugyanezen dózissal mellett 21,8-36,4-35,4%-kal múlták felül a placebo csoportot, és ehhez nagyon hasonló képet mutattak a remissziós arányok is (16,7-33,8-35,4%).

A funkcionális javulást mérő SDS skála összpontszáma terápiás dózissal (napi 25, illetve 25/50 mg) agomelatin kezelés mellett szignifikánsan, 6,4-7,3 ponttal nagyobb javulást mutatott, mint placebo adására; a napi 10 mg agomelatin szedő betegek 2,2 pontnyi határelőnye statisztikailag nem volt szignifikáns. Az SDS-skála

1. ábra: 6 hónapos agomelatin kezelés funkcionalitásra gyakorolt hatása az SDS diszfunkció skálán mért változás alapján (1)



la külön-külön faktorai (munka, család, szociális szerepek) egymással párhuzamosan ugyanezt tükrözték, a 10 mg-os dóziscsoport különbségei placeboval szemben a statisztikai szignifikancia határán mozogtak (1. ábra).

A vizsgálat kezdetén a priori kialakították a klinikailag súlyos (induláskor HAMD  $\geq 25$  és CGI  $\geq 5$ ) betegek alcsoportját; ide tartozott a vizsgálatba eredetileg belépő betegek 46-55%-a. A vizsgálat végén az elemzéseket ebben az alcsoportban külön is elvégezték és mind hatásosságban (HAMD), mind a funkcióképesség javulása terén a teljes betegcsoporttal megegyező, a kisebb betegszámok ellenére statisztikailag is hasonlóan szignifikáns eredményeket kaptak.

Az agomelatin a betegek valamennyi csoportban jól tolerálták: a kezelés során 14,4-15,4% jelzett mellékhatást (placebo: 8,5%), és ezek miatt 1,4-4,4% szakította meg a kezelést (placebo: 1,4%). A leggyakoribb mellékhatás a fejfájás és a nausea volt. A kezeléssel összefüggő súlyos mellékhatást nem észleltek, 3 esetben fordult elő átmeneti, tünetmentes transzamináz-emelkedés.

Következtetés: az agomelatin napi 10, 25, illetve flexibilis 25/50 mg adagban egyaránt hatásosabb a placebónál, de optimális hatása csak napi 25 mg-tól érvényesül. Ebben az adagban a hangulatot és a funkcióképességet egyaránt javítja, és a kétféle

hatás egymást erősítheti. Mindkét hatása legalább hat hónapon át stabilan fennmarad, és az induláskor súlyos depressziókban ugyanígy érvényesül.

## A motiváció korai javulása a legjobb prognosztikus jel

A major depressziók egyik fő jellemzője a motiváció csökkenése: a betegek kevésbé reagálnak az érzelmileg pozitív ingerekre és csökken a részvételi készségük. Képzelt eljárásokkal kimutatható ennek háttérben egy mezolimbikus funkciócsökkenés, ami szorosan összefügg a anhedoniával. Minden antidepresszívum csökkenti a depresszió tüneteit, de egyéb hatásai szerencsére változóak: az agomelatin például más szereknél gyorsabban és erőteljesebben javítja az anhedoniát.

A motiváció mérésére eredetileg bipoláris betegekben dolgozták ki az önértékelő, vizuális analóg MATHyS (Multidimensional Assessment of Thymic States) skálát, amely öt dimenzióban méri a betegek aktivált, illetve gátolt állapotát. A skála 5 komponense a kognitív tempó, a motiváció, az érzelmi reakciókészség, a pszichomotoros aktivitás, és a szenzoros percepció. Valamennyit 0-tól (maximális gátoltság) 10-ig (maximális aktiváltság) pontozzák, ennek megfelelően mindenütt 5 pont jelzi az optimális állapotot.

Egy nyílt, megfigyeléses vizsgálat Franciaország 819 centrumában az orvos által pontozott QIDS-C és a CGI skálával, valamint az önkitöltő MATHyS skálával követte 2351 felnőtt, közepesen súlyos major depressziós járóbeteg napi 25 mg-mal indított (indokolt esetben 50 mg-ra emelt) agomelatin kezelését induláskor, majd ezt követően 2 és 6 hetes kezelés után. Az eredményeket a skálapontok átlagos változásaival mérték az indulástól a kezelési periódus végéig.

A 2351 belépő betegből 1565 fejezte be a hathetes vizsgálatot és rendelkezett valamennyi követő skálaértékkel; ők alkotják a vizsgálati populációt. A QIDS-C skálán mért átlagos javulás 6 hét alatt közel 50%-os volt, a betegek 58%-a reagált jól (legalább 50% pontszámcsökkenéssel) a kezelésre. A MATHyS skála átlagértéke a betegcsoport egészében induláskor 4.05, hat hetes kezelés után 4.87 pontot mutatott, ami statisztikailag erősen szignifikáns javulás. Az öt komponens közül legna-

gyobb mértékben a motiváció és a pszichomotoros aktivitás javult, mindkettő már 2 hét után szignifikáns mértékben – ezek éppen azok a dimenziók, amelyek kezelés előtt a legkifejezettebb csökkenést mutatták.

A QIDS-C és a MATHyS skálapontszámok változásai a hat hetes kezelés során egymással pozitívan korreláltak; a legszorosabb kapcsolat ( $r=0,478$ ) itt is a motivációs komponenssel mutatkozott, ezt követte a pszichomotoros aktivitással való korreláció ( $r=0,348$ ). Ezt követően ROC („receiver operating characteristic”) analízissel kitűnt, hogy a motivációs pontszám korai (2 hetes) változása szignifikáns kapcsolatban áll a 6. hét végére várható terápiás válasszal, valamint a QIDS-C skálán <6 ponttal definiált remisszióval is. Az is kiderült, hogy a MATHyS skálán induláskor mért súlyos motivációcsökkenés gyengébb terápiás választ jelez előre a 6. hét végén.

A MATHyS skála tehát jól alkalmazható a depressziós betegek motivációs

állapotának mérésére és antidepresszív kezelés során a változások követésére. Ebben a vizsgálatban a skála öt funkcionális dimenziója közül major depresszióban a motiváció károsodott a leg súlyosabban, ugyanakkor az reagált legjobban az agomelattinnal végzett kezelésre, és annak korai javulása bizonyult a várható terápiás válasz legjobb prognosztikai jelének.

#### Irodalom

- Kennedy SH, Avedisova A, Belaidi C, Picarel-Blanchot F, de Bodinat C: 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: 378–389.
- Gorwood P, Vaiva G, Corruble E, Llorca PM, Baylé FJ, Courtet P: The ability of early changes in motivation to predict later antidepressant treatment response. *Neuropsychiat Dis Treatm* 2015, 11: 2875–2882.

A cikk megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.