

Kongresszusi kitekintés

Az agomelatin kutatási irányai és legújabb klinikai eredményei

Az agomelatin egyedülálló hatásprofilal rendelkezik a major depresszió kezelésében, ami elsősorban a pozitív affektusok hiányának korai javulásában mutatkozik meg. Az agomelatin hatására jelentősen javul az örömezés képessége, illetve helyreáll az érdeklődés és a motiváció, és ezekkel összefüggésben az élet különböző területeit érintő napi funkciók is javulnak. Mindemellett az antidepresszív hatásossága és a depresszióhoz társuló szorongásos tünetekre való hatása az eddig ismert leghatékonyabb szerekkel mérhető össze. A napjainkban gyakran használt SSRI/SNRI szerektől eltérő molekulaszervezet és összetett hatásmechanizmus számos kutatás alapjául szolgál, és visszatérő témaként jelenik meg a különböző kongresszusokon bemutatott posztereken és előadásokban. Az alábbiakban ebből adunk ízelítőt.

EPA 2014, München

Depresszióban a jutalmazás és a büntetés agyi folyamatainak zavara figyelhető meg: a jutalmazás kórosan alacsony, és a büntetés kórosan emelkedett szintje a jellemző, ami állatkísérletekkel is igazolható. *Giorgio Bergamini és munkatársai* egérmodellben azt vizsgálták, hogy milyen hatása van az agomelatinnak a jutalmazás és a büntetés folyamatára, és ebben milyen szerepe van az MT1/MT2 agonista és az 5HT2c-antagonista tulajdonságoknak. **A kutatók úgy találták, hogy az agomelatin akut alkalmazása egerekben képes növelni a jutalomérzékenységet és csökkenteni a büntetés iránti érzékenységet, amiben valószínűsíthető az MT1/MT2 agonista és az 5HT2c-antagonista hatások szinergizmusa.**

ECNP 2014, Berlin

Az anhedónia gyakori maradványtünet a major depresszió terápiája során, ami jelzi a kezelés elégtelen voltát. *A Romero Guillena és munkacsoportja* által végzett vizsgálat elsődleges célja az volt, hogy összehasonlítsák az agomelatin, a desvenlafaxin és a bupropion XR hatását az anhedóniára vonatkozóan major depresszióban szenvedő betegek esetén. A vizsgálatban minden hatóanyag alkalmazása mellett szignifikánsan csökkent a SHAPS-, a MADRS- és az SDS-pontszám. A három betegcsoport között a MADRS-pontszám tekintetében nem volt különbség, azonban a SHAPS-pontszám, illetve az

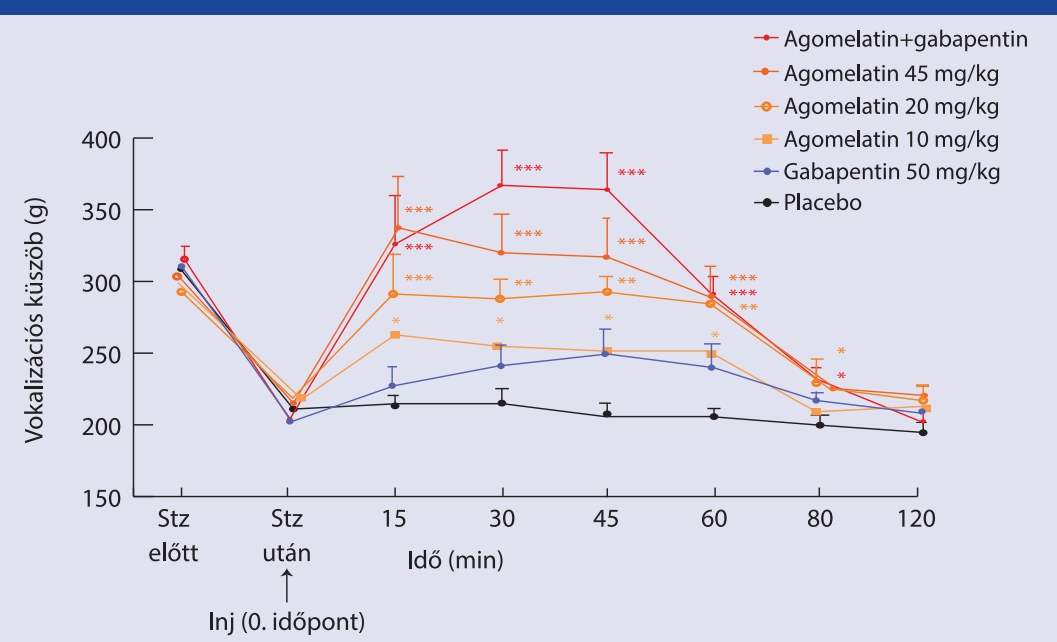
SDS társadalmi funkcionalitásra vonatkozó pontszám értéke szignifikánsan jobban csökkent az agomelatinnal kezelt betegek esetében a desvenlafaxin és a bupropion XR által kezelt betegcsoporthoz képest ($p < 0,05$). Az SDS-pontszám munkára, illetve családra vonatkozó értékeinek változásában ugyanakkor nem volt különbség a három betegcsoport között. A vizsgálat során a biztonságosság és a tolerálhatóság az egyes gyógyszerek alkalmazási előírataiban leírtak szerint alakult. **Összességében elmondható, hogy az agomelatin szignifikánsan jobban javította a kezelés korai fázisában az anhedóniát és a társadalmi funkcionalitást, mint a desvenlafaxin és a bupropion XR, miközben a két hatóanyaghoz hasonló antidepresszív hatékonyságot mutatott a major depressziós betegek kezelésében a 8 hetes vizsgálati periódus alatt.**

ECNP 2015, Amszterdam

✿ A depresszió ellenes gyógyszereket, különösen a triciklikus antidepresszív szereket és a kevert 5-HT receptor és NA reuptake gátlókat nagyon gyakran első vonalbeli kezelésként alkalmazzák a hyperalgesia és az allodynia csökkentésére a neuropathiás fájdalomtól szenvedő betegekben. Mindez annak ellenére így van, hogy a hatékonyságuk korlátolt, és nehezen tolerálható mellékhatásokat okoznak. Ez vezette *S. Bourgoin és munkatársait* arra, hogy megvizsgálják az agomelatin,

mint az előzőektől eltérő hatásmechanizmusú, és jóval kevesebb mellékhatást okozó új antidepresszívumot, mint a neuropathiás fájdalom csillapítására szolgáló hatékonyabb és jobban tolerálható alternatívát. A kutatók azt már tapasztalták, hogy az agomelatin akut alkalmazása csökkenti a hyperalgesiát neuropathiás patkányokon, és az allodyniát, ha gabapentinnel kombinálják. Mivel a krónikus neuropathiás fájdalom kezelése tartós gyógyszeralkalmazást kíván, ezért a kutatók az önmagában, illetve a gabapentinnel kombinációban adott agomelatin ismételt alkalmazásának hatását vizsgálták meg neuropathiás patkányokban. **A vizsgálatban azt tapasztalták, hogy az agomelatin hatására a nociceptív fájdalomküszöb érzékelhető növekedése következett be. Bár önmagában sem az agomelatin, sem a gabapentin nem fejtett ki allodynia ellenes hatást, kombinált alkalmazásuk szignifikánsan emelte a nyomásküszöb értékét a patkányokban.** Hasonló eredményre jutott egy másik munkacsoport *C. Chenaf* vezetésével, akik három különböző patkánymodellben az agomelatin egyértelmű hyperalgesia ellenes hatását tapasztalták toxikus (oxaliplatin), metabolikus (streptozocin) és traumás (csípőideg elkötés) eredetű neuropathiás fájdalom esetén (1. ábra). Ezek az eredmények megerősítették azt az elgondolást, hogy az agomelatin érdeklődésre tarthat számot a neuropathiás fájdalom elleni új terápiás stratégia kifejlesztése során. A jelen kutatások

1. ábra: A hyperalgesia ellenes hatás alakulása streptozocin (stz) adását követően kialakult neuropathiás fájdalom esetén patkánymodellben

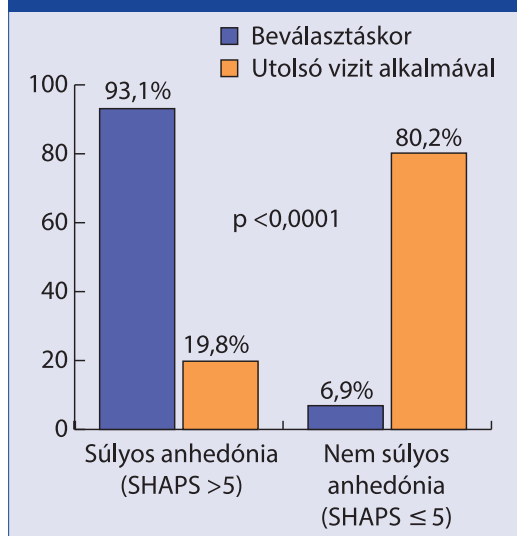


az agomelatin ezirányú hatásmechanizmusának megismerésére irányulnak.

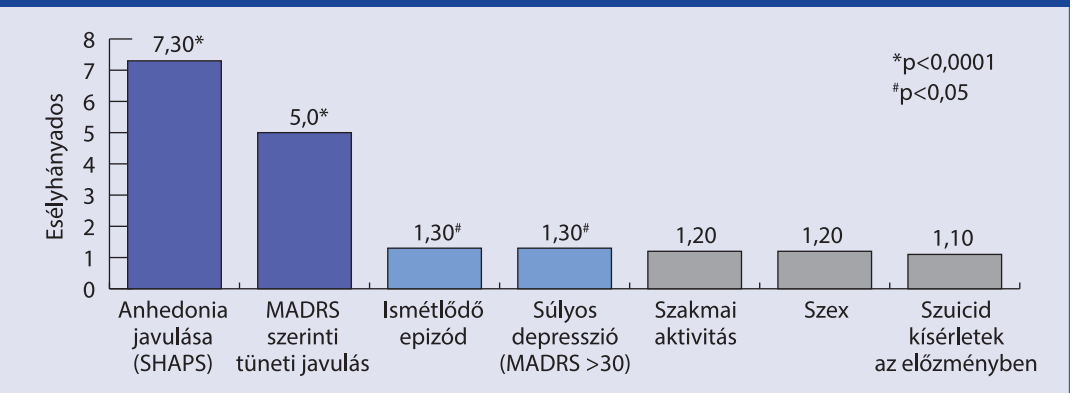
❖ A klinikai és a preklinikai vizsgálatok során nyert rengeteg tapasztalat azt sugallja, hogy **a gyulladási folyamatok és az immunrendszer szerepet játszik a depresszió patogenezisében.** Több tanulmányban a proinflammatorikus citokinekre fókuszálva úgy találták, hogy az antidepresszív szerek immunregulátor szereppel bírnak az emberi szervezetben, és az állatokban is. *A.C. Rossetti munkacsoportja* korábban kimutatta, hogy az antidepresszív hatású agomelatin csökkentette a szisztémás hatású lipolsaccharid (LPS) injekció hatására létrejövő gyulladási választ patkányokban, a gyulladási folyamatok és az immunrendszer speciális szereplőjeként. A poszteren bemutatott vizsgálatukban a tartós agomelatin kezelés gyulladáscsökkentő tulajdonságát génmeghatározás segítségével térképezték fel. Meghatározták a tartós agomelatin kezelés transzkripciós profilját patkányok ventrális hippocampusában egyrészt alapállapotban, azonosítva az antidepresszív hatással összefüggő géneket és jelátviteli útvonalakat, másrészt kísérleti úton előidézett akut gyulladás esetén, azonosítva a gyulladáscsökkentő tulajdonsággal összefüggő géneket és jelátviteli útvonalakat. **9 olyan – LPS által indukálható – gént találtak, amelyek agomelatin előkezelés hatására kevésbé voltak indukálhatók. Ezek a gének a gyulladási válaszban és a glutamát rendszerben is szerepet játszanak. A kutatás eredménye további bizonyítékul szolgál arra nézve, hogy milyen összefüggés van az antidepresszívumok hatásmechanizmusa, az inflammatorikus- és glutamátrendszer között.**

❖ Az állatmodelleken történt kutatások mellett több friss klinikai vizsgálati ered-

2. ábra: Az anhedónia változása agomelatin kezelés hatására a SHAPS-pontszám alapján



3. ábra: A társadalmi funkcionalitás klinikailag releváns javulását befolyásoló tényezők

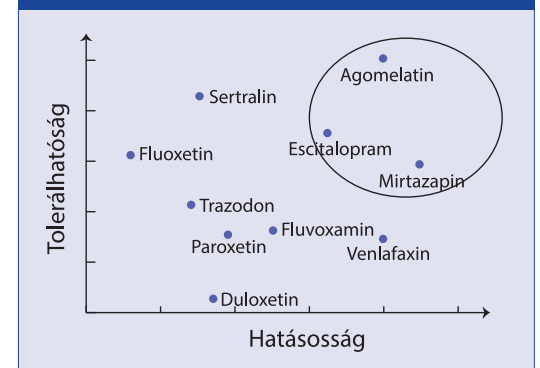


mény is bemutatásra került a kongresszuson. Ezek között volt a *D. Gourion és munkatársai* által végzett longitudinális vizsgálat is. Annak ellenére, hogy az öröme való képesség hiánya a major depresszió egyik meghatározó tünete, és fontos prognosztikai faktora, az antidepresszív gyógyszerek hatását vizsgáló tanulmányokban kevésbé kutatott terület. Ezért ebben a vizsgálatban 1570 agomelattal kezelt major depressziós beteget követtek 10-14 héten keresztül 501 családorvosi praxisban, és az anhedónia és a társadalmi funkcionalitás közötti összefüggést vizsgálták. A betegek állapotát különböző mérőskálák (MADRS, SHAPS, VAS) és kérdőívek (QFS) segítségével határozták meg. Az eredmények azt mutatták, hogy a vizsgálat során a MADRS összpontszám kifejezetten csökkent (-16,6; p < 0,0001), hasonlóan az anhedónia is (SHAPS-pontszám: -7,2; p < 0,0001) (2. ábra), miközben nagyon szignifikánsan javult a társadalmi funkcionalitás (QFS: 17,2; p < 0,0001). **A társadalmi funkcionalitás klinikailag releváns javulásának számos prediktív tényezője van, amik közül az anhedónia volt a legerősebb a statisztikai elemzések szerint (OR=7,3; p < 0,0001) (3. ábra).** Az anhedónia javulása (SHAPS) szignifikáns összefüggést mutatott a munkába való visszatérés nagyobb arányával és a betegeknek kedves szabadidős tevékenység során megélt nagyobb örömmérettel. A vizsgálat végén a MADRS-pontszám elemzése során a szám szerinti legnagyobb javulást mutató három tényező a szomorúság, az érzéketlenség és a gyenge koncentráció képesség nem volt összefüggésben a társadalmi funkcionalitás klinikailag releváns javulásával. Az agomelatin jó tolerálhatóságának köszönhetően a betegek 97%-a esetében volt jó vagy nagyon jó a terápiás együttműködés a vizsgálat során. **A vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy depressziós betegek esetében az anhedónia a társadalmi funkcionalitás javulásának markáns előrejelzője. Az eredmények megerősítették az agomelatin korábbi vizsgálatokban megismert hatékonyságát az anhedónia és a társadalmi funkcionalitás javí-**

tása terén. A vizsgálat egyben arra is felhívta a figyelmet, hogy a háziorvosi ellátásban depressziós betegeknél az anhedónia kezelését alapvető célként kellene megfontolni.

❖ A poszterek mellett szimpóziumi előadások keretében is hallhattak a kongresszusi résztvevők az agomelattal végzett kutatások eredményeiről. *D. Taylor* előadásában a depressziós betegek körében végzett klinikai vizsgálatok metaanalíziseit tekintette át. Bemutatta, hogy az így nyert adatok megerősítik azt a tapasztalatot, hogy az agomelatin hasonló antidepresszív hatékonyságú, mint az SSRI szerek vagy a venlafaxin, ugyanakkor kisebb a mellékhatások miatt a vizsgálatból kieső beteg aránya a sertralin vagy a venlafaxin kezeléshez képest. Az előadó beszámolt a CNS Drugs hasábjain a közelmúltban megjelent Ai Leng Khoo metaanalíziséről is, amibe 76 vizsgálatot válogattak be, és többek között az új generációs antidepresszív szerek hatékonyságát és tolerabilitását vizsgálták. **Az elemzések alapján a vizsgált 10 féle antidepresszív szer közül a mirtazapint, az agomelattint és az escitalopramot találták a leghatékonyabbnak a kezelésre reagáló, illetve a remissziót elért betegek körében (4. ábra), a legjobban tolerált szerek**

4. ábra: A kezelésre jól reagálók és a tolerálhatóság klaszteranalízise



pedig az agomelatin, az escitalopram és a sertralin voltak. A vizsgálat részletekre is kiterjedő ismertetése a következő lap-számában várható.