

Agomelatin vs. escitalopram: 24 heti kezelés hatásossága major depressziós betegek tüneteire, alvásukra és érzelmi életükre

A major depressziós epizódok közel 90%-át kísérik alvás-ébrenléti zavarok, amelyek a jellemző elalvási-átalvási nehézségek mellett gyakran a nappali éberség, a frissesség és a funkcióképesség romlásában nyilvánulnak meg. Az alvás-ébrenléti ritmus károsodása a major depressziók egyik leggyakoribb maradványtünete, amely az SSRI/SNRI antidepresszívumokkal elért tüneti javulás mellett is hosszú ideig megmaradhat és olyankor elhúzódó lefolyást, korai relapszust, vagy tartós funkciókárosodást jelezhet előre.

Számos korábbi vizsgálat igazolja, hogy az agomelatin (sajátos hatásmechanizmusából eredően) kiemelkedően hatásos lehet az alvás-ébrenléti zavarok enyhítésére és ezen a téren felülmúlhatja a klinikai gyakorlatban ma élenjárónak tartott más antidepresszívumokat, így például a venlafaxint vagy az escitalopramot. Az agomelatin célzott ritmuskorrekciós hatását segíti a szer kivételesen jó tolerálhatósága, különösen a szexuális diszfunkció elmaradása és a kúra végén a diszkontinuációs tünetek gyakorlatilag teljes hiánya.

Az SSRI/SNRI antidepresszívumokkal végzett kezelések során egyes betegek kifejezett „érzelmi eltompulásról”, emocionális reakciókészségük csökkenéséről számolnak be. Ezt az elmúlt évek során több beszámoló is elemezte, de eddig az esetismertetések, illetve a tapasztalatok kvalitatív összefoglalásán túl célzott vizsgálatok nem történtek. Ha az emocionális válasz-készség csökkenése valóban az antidepresszívumok mellékhatása volna, akkor az agomelatin – ismert farmakológiai tulajdonságai alapján – ezen a téren is előnyösebbnek bizonyulhat.

Néhány vizsgálat ugyanis azt bizonyította, hogy egészséges emberekben az agomelatin szelektívebben, és akkor is csak kisebb mértékben befolyásolja az egyes érzelmek felismerésének és feldolgozásának folyamatát, mint a vele összehasonlított SSRI/SNRI típusú antidepresszívumok.

Az itt bemutatott vizsgálat célja tehát az agomelatin és az egyik „prototípus” SSRI, az escitalopram hatásosságának

összehasonlítása volt – elsősorban az alvás-ébrenléti ciklus szubjektív jellemzőire, a kezelés tolerálhatóságára és az emocionális válaszkészségre.

A vizsgálat menete

A nemzetközi és multicentrikus (5 kontinens 7 országának 51 centrumában elvégzett) véletlen besorolásos, kettős vak összehasonlító vizsgálatban a DSM-IV-TR kritériumait teljesítő felnőtt (18–70 éves) major depressziós járóbetegek vettek részt. Induló HAMD-17 pontszámuk legalább 22, CGI-S pontszámuk legalább 4, HADS (Hospital Anxiety/Depression Scale) pontszámuk pedig ≥ 11 volt. Depressziós epizódjuk a belépéskor legalább négy hete tartott. A szokásos szigorúsággal zártak ki minden más kísérő betegséget, köztük a krónikus (2 évnél tartósabb) és a terápiarezisztens depressziókat, illetve az egy éven belüli alkohol-/szerfüggőséget. Kizáró ok volt a belépés előtti mérsékelt (a normál értékhatár kétszeresét elérő) transzamináz-emelkedés, illetve bármilyen más klinikailag jelentős fizikális vagy laboratóriumi eltérés, kóros EKG, valamint a jelenlegi epizód során előzőleg kapott fényterápia, strukturált pszichoterápia, antipszichotikus kezelés vagy ECT is. A vizsgálat során sem altatók/szorongsoldók, sem antipszichotikumok adását nem engedélyezték.

A kettős vak kezelési periódus 12 hétig tartott, ezt további 12 hetes kettős vak kiterjesztés követte. A randomizált betegek induláskor vagy 25 mg/nap agomelatint, vagy 10 mg/nap escitalopramot kaptak; ezeket 2 hét után egy interaktív program (rejtett kritériumok alapján) megduplázhatta.

A hatásmérő változók a standard HAMD-17 és a CGI mellett az alvás szubjektív minőségét mérő vizuális analóg skálák (6 tétel), a Pittsburg Alvásminőségi Kérdőív (PSQI), valamint az emocionális reakciókészség mérésére szolgáló új önkítöltő kérdőív, az „Oxford QESA” (Questionnaire for Emotional Side Effect of Antidepressants) voltak. A betegek funkcióképességét a DSM-IV-TR globális funkció skáláján (GAF) pontozták. A terápiás választ szokás szerint a skálapontszámok legalább 50%-os csökkenése, a remissziót a HAMD ≤ 7 -es, illetve a CGI 1-es értéke definiálta.

A statisztikai elemzésben minden beteg szerepelt, aki legalább egy gyógyszeradagot bevett és legalább egy követő vizsgálata volt (FAS = „full analysis set”). Az antidepresszív hatásosság igazolására az agomelatin „noninferioritása” szolgált (a HAMD összpontszám szokásos $\pm 1,5$ értékzónáján belül). Külön elemezték a súlyosan depressziós (induló HAMD ≥ 25), valamint a súlyos alvás-ébrenléti zavarban szenvedő (induló PSQI ≥ 13) beteg alcsoportjait is.

A biztonságosság és a tolerálhatóság követésére a mellékhatások vizitenkénti regisztrálásán túl induláskor, valamint 12 és 24 heti kezelés után (illetve az esetleges kieséskor) fizikális, EKG és laboratóriumi vizsgálatokat végeztek.

Eredmények

A kritériumoknak megfelelő 363 betegből az előszűrés után 324 beteg kapott véletlen besorolással vagy agomelatin (n=164) vagy escitalopramot (n=160). Többségüknek már több (átlagosan 2,8) korábbi depressziós epizódja volt, jelen epizódjuk átlagosan 3,3 hónapja tartott; átlagéletkoruk 43,2 év volt, és 71%-uk volt nő. Az első 12 hetes kezelési periódust az agomelatin-csoportban 144 beteg, az escitalopram-csoportban 137 beteg fejezte be; döntő többségük (CGI-I pontszámuk alapján 7–7 beteget kivéve) átlépett a kiterjesztési fázisba, amelyet 124 agomelatinnal és 115 escitaloprammal kezelt beteg folytatott egészen a 24. hét végéig. Az agomelatin napi adagját 41 betegben (24%), az escitalopramét 42 betegben (26%) kellett két hét után megemelni.

A HAMD-17 összpontszámok alapján az agomelatin antidepresszív hatásossága egyenértékűnek („noninferiornak”) mutatkozott az escitalopraméval. A várakozásnak megfelelően a tüneti javulás mindkét terápiás csoportban erősen szignifikánsnak, ugyanakkor egymáshoz nagyon hasonlóan bizonyult. A hatásnagyság különbsége 12/24 heti kezelés után 0,36/0,69 HAMD-pontnak felelt meg (számszerűleg az agomelatin javára), ami meg sem közelített az előre definiált $-1,5$ pontos határértéket. Ezzel összhangban a terápiás csoportok között egyik időpontban sem volt érdemi különbség sem a terápiás válaszok (24 hét után 81–83%-os), sem a remissziók (24 hét után 63–69%-os) arányában. A két szer hatásossága – valamennyi vizsgált változóval mérve – ugyanúgy egyenértékűnek bizonyult az induláskor súlyosan depressziós (HAMD ≥ 25), illetve a kifejezett alvás-ébrenléti zavarokkal küzdő (PSQI ≥ 13) betegek alcsoportjaiban is.

A CGI skála mindkét változata (CGI-S = súlyosság, CGI-I = javulás) szintén szignifikáns javulást mutatott minden

csoportban, de a két szer hatásossága között ezen a módon sem adódott sem 12, sem 24 hét után statisztikailag értékelhető különbség.

A CGI skála tükrözi legjobban a gyakorlott klinikus terápiás megítélését; ezért lényeges, hogy azzal mérve 24 hét után mind az agomelatinnal, mind az escitaloprammal kezelt betegek hasonlóan nagy többsége (89%, illetve 85%) jól reagált a kezelésre és 76,5%-uk, illetve 73%-uk remisszióba jutott.

Az alvás szubjektív megítélését tükröző vizuális analóg skálák (VAS) értékei a két betegcsoportban szintén hasonlóan alakultak. Nem volt szignifikáns különbség sem az alvás globális megítélésében („kielégítő alvás”), sem a könnyű elalvás, sem a korai ébredés, sem a nappali aluszékonyosság, sem az egyensúly/koordináció javulásában – de az alvás minősége, és különösen az ébredést követő jó közérzet a 24. hét végére az agomelatinnal kezelt csoportban szignifikánsan többet javult, mint escitalopram mellett. A különbség még kifejezettebb volt a súlyos depresszióval, illetve a súlyos kezdeti alvászavarral jellemzett alcsoportokban. A két csoport átlagos PSQI pontszámait a kétféle kezelés hatására hasonló mértékben javultak, köztük szignifikáns különbség nem mutatkozott.

Az érzelmi reakciókészség változását mérő új Oxford-QESA skálát induláskor 66 beteg, 12 heti kezelés után 54 beteg, 24 hét után 45 beteg töltötte ki.

Az eredmények világosan jelzik, hogy az érzelmi „el-tompulás” foka mindig induláskor, azaz **kezelés előtt volt a legsúlyosabb**, és a kezelés során mindkét antidepresszívum mellett jelentősen **csökkent (!)**. A csökkenés mértéke azonban az agomelatinnal kezelt betegek esetében következetesen felülmúlta az escitalopram-csoportban tapasztalt javulást, és ez a különbség néhány skálatétel esetében (a kis minta ellenére is) elérte a statisztikai szignifikancia határát.

24 hét után például az escitaloprammal kezelt betegek 60%-a hiányolta az érzelmi szokott intenzitását, szemben az agomelatin-csoport 28%-ával; az escitalopramot szedő betegek 53%-át továbbra sem érdekelték igazán a korábban fontosnak tartott dolgok, míg erre az agomelatin-csoportból csupán 16% panaszkodott; mások nyugtalansága az escitaloprammal kezelt betegek 50%-ára a szokottnál kevésbé hatott, míg ugyanezt az agomelatin

szedő betegeknek csak 12%-a tapasztalta. Fontos itt megjegyezni, hogy a 20 QESA kérdésből 15-re *kezelés előtt* a teljes betegpopuláció 75–100%-a adott pozitív (érzelmi zavarra utaló) választ.

A kezelt betegek többsége mindkét gyógyszert jól tolerálta. A hasonló vizsgálatokban megszokott módon az agomelattinnal kezelt betegek 71%-a és az escitaloprammal kezelt betegek 76%-a jelzett legalább egy (rendszerint enyhe és múló) mellékhatást. A hasmenést és a székrekedést kivéve ezek mindegyike gyakrabban fordul elő az escitalopram mellett. Súlyos mellékhatásokat a két csoportban közel azonos arányban (3,7%/3,8%) regisztráltak, haláleset nem történt. Mellékhatás miatt esett ki a vizsgálatból az agomelattinnal kezelt betegek 5,5%-a, míg az escitaloprammal kezelt betegek 10,6%-a (ez a különbség szignifikáns). Négy esetben észlelték a szérum transzamináz (ALAT) szignifikáns – tünetmentes és reverzibilis – emelkedését, közülük három beteg agomelattint szedett.

Következtetések

A vizsgálat egészében azt igazolja, hogy major depressziós járóbetegekben az agomelatin klinikai hatásossága gyakorlatilag egyenértékű az escitalopraméval.

Ez az induláskor súlyosan depressziós (HAMD ≥ 25), és az induláskor súlyosabb alvás-ébredési zavarokkal küzdő betegek alcsoportjaira egyaránt érvényes. A két szer hasonlóan hatásos az alvás-ébredési ciklus szubjektív mutatóira is, habár némelyik tünet (mint az alvás szubjektív minősége, vagy az ébredést követő jó közérzet) 24 hetes agomelatin-kezelés mellett nagyobb mértékben javulhat.

Az a tény, hogy a két szer hatásossága között súlyos alvászavarral küzdő (magas PSQI pontszámú) betegekben sem volt jelentős különbség, igazolja, hogy az agomelatin hatásossága nem a kezdeti alvászavar függvénye. Szó sincs tehát arról, hogy az agomelatin csak súlyos alvászavarok esetén lenne igazán hatásos, vagy hogy antidepresszív hatását főleg az alvás javításán keresztül fejtené ki. **Ugyanakkor az agomelatin korán, és más antidepresszívumoknál nagyobb mértékben javíthatja az ébredést követő frissességet és a nappali közérzetet, ez pedig terápiás szempontból egyértelműen kedvező tulajdonság.**

A vizsgálat ismételtén igazolta, hogy mind az escitalopram, mind az agomelatin jól tolerálható antidepresszívum – de az agomelatin mellékhatásprofilja következetesen, a betegek számára jól érzékelhetően kedvezőbb. Ezt jelzi elsősorban a más antidepresszívumok mellett gyakori fejfájás, nausea, és a különféle gasztrointesztinális tünetek lényegesen alacsonyabb előfordulási aránya, valamint a mellékhatások miatti kiesések szignifikánsan csekélyebb száma is.

Az irodalomban elsőként ez a vizsgálat kísérli meg az antidepresszív kezelést kísérő emocionális jelenségek kontrollált, kettős vak körülmények közötti elemzését. Az emocionális válaszkészség regisztrálására szolgáló új skála, az „Oxford-QESA” az eddigi vizsgálatok szerint statisztikailag megbízható és konzisztens, húsz kérdése négy faktorban (nemtörődömség, érzelmi eltávolodás, a pozitív emóciók, illetve minden emóció csökkenése) összegezhető.

A vizsgálat legfontosabb eredménye annak megállapítása, hogy a depressziós betegek emocionális válaszkészségének csökkenése kezelés előtt a legsúlyosabb, és az antidepresszív kezelés során már a 2. héttől fokozatosan javul. Más szóval az érzelmi „eltompulás” *nem a gyógyszerek mellékhatása, hanem inkább a depresszió egyik tünete lehet, amit a szokásos depresszióskálák (mint a HAMD) nem tükröznek megfelelően – és amit az escitalopram (más SSRI szerekhez hasonlóan) kétségtelen klinikai hatásossága ellenére kevésbé képes enyhíteni, mint az agomelatin.*

A kis esetszám miatt ez a feltevés több kontrollált vizsgálatot és további megerősítést igényel.

Összefoglalva: a vizsgálat adatai azt jelzik, hogy az agomelatin hatásossága klinikailag egyenrangú az escitalopraméval, de kedvezőbben hat az alvás-ébredési ciklus egyes szubjektív összetevőire és szignifikánsan hatásosabb lehet az emocionális válaszkészség helyreállításában.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, Goodwin GM, and the agomelatine study group: 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. *Int J Neuropsychopharm* 2013;16:2219–2234.