

# Az agomelatin hatása major depressziós betegek cirkadián aktivitási ritmusára, valamint depresszív és szorongásos tüneteire

**D**epresszióban csaknem mindig megtalálhatók a pszichomotoros tünetek, az alvászavarok és a cirkadián ritmus egyéb rendellenességei, ugyanis a hangulat és a cirkadián ritmus szabályozása szoros kapcsolatban áll egymással. A depressziós betegek 90%-a szenved alvászavarban, és ez megfordítva is igaz: az előtérben álló alvászavarok rossz prognózis, súlyosabb funkciózavar és gyakran korai relapszus előjelei. A depresszió alaptüneteit jelentő pszichomotoros zavarok – retardáció, agitáció – szintén a cirkadián ritmus eltérését, a pihenés–aktivitás 24 órás ciklusának megváltozását mutatják. Ez a pusztán klinikai megfigyelésnél sokkal objektívebben regisztrálható *aktigráf* (egy csuklón viselhető elektronikus eszköz) segítségével.

A ma leggyakrabban használt antidepresszívumok eltérő mértékben és módon hatnak az alvás jellemzőire. Az SSRI szerek például megváltoztatják az alvás szerkezetét (főleg a REM alvást), emiatt kezdetben néha még ronthatják is az alvászavart. Ezért igényelnek az SSRI-t szedő betegek gyakran kiegészítő benzodiazepin-kezelést. Más molekulák (mirtazapin, trazodon) elősegítik az alvást, de azzal egyidejűleg napközben is erősen álmosítanak.

Az agomelatin újszerű, kombinált hatásmechanizmussal rendelkezik: a melatonin  $MT_1/MT_2$  receptorok agonistája és a szerotonin  $5HT_{2C}$  receptor antagonistája. Ennek megfelelően hatását a cirkadián ritmusok reszinkronizációján keresztül fejti ki, a monoamin-visszavételre közvetlenül nincs hatással. Klinikai vizsgálatokban más korszerű antidepresszívumokkal legalább egyenértékű hatása mellett különösen gyorsan és kedvezően befolyásolja az alvás-ébredési ritmus szubjektív tüneteit. Az itt bemutatott klinikai vizsgálat elsősorban ezt a hatást igyekezett pontosan, objektív eszközökkel (aktigráfiával) mérni, követni, és egy standard antidepresszívummal (a sertralinnal) összehasonlítani. **A választás azért esett a sertralinnra, mert az – elterjedtségén és népszerűségén kívül – nappali aktíváló, valamint alvásszerkezetet (delta alvást) javító hatásával emlékeztet az agomelatin hasonló tulajdonságaira, tehát „fair” összehasonlítási alap.**

## A vizsgálat módszertana

A szóban forgó klinikai vizsgálatot 2005–2006 során végezték el hat EU-ország 37 centrumában. Felnőtt, a DSM-IV-TR kritériumainak megfelelő major depressziós járóbetegeket vontak be, akiknek induló HAMD-17 összpontszáma legalább 22 (= közepesen súlyos) volt, a depressziós epizódjuk pedig legalább 4 hete fennállt. A diagnózist a MINI interjúval erősítették meg. **A szokásos kizárási kritériumokon túlmenően körültekintően kizárták a specifikus, diagnosztizálható alvászavarban (mint az alvási apnoe, kóros végtagmozgások stb.) és a neurológiai betegségekben szenvedőket; szerfüggőség a belépést megelőző 12 hónapban (!) szintén kizáró kritérium volt. A vizsgálat megkezdése előtt minden korábban szedett pszichotróp gyógyszert – azok felezési idejétől függően – leállítottak, a kettős vak aktív kezelési periódus során pedig semmilyen kísérő gyógyszert nem engedélyeztek. Előzetes szűrés és 1-2 hetes „kimosást” követően a betegeket véletlenszerűen, azonos arányban sorolták a két kezelési csoportba. Az agomelatin induló adagja 25 mg/nap, a sertraliné 50 mg/nap volt. Két hét elteltével egy centralizált interaktív döntési rendszer – egy alkalommal – ezeket a dózisokat szükség esetén kettős vak módon megduplázta, azaz arról sem a beteg, sem a vizsgáló klinikus nem tudott.**

A vizsgálatban a szokásos hatásmérő eszközöket alkalmazták: HAMD-17, CGI (súlyosság és változás egyaránt), HAMA, terápiás válaszarány (50% HAMD-pontszám-csökkenés), illetve remissziós arány (HAMD  $\leq 6$ ).

Minden belépő beteg a vizsgálat teljes (6 hetes) időtartama alatt folyamatosan **aktigráfot** egy karórára emlékeztető elektronikus eszközt viselt a szubdomináns csuklóján, amelyet kizárólag fürdés/zuhanyozás idejére vettek le. Egy gomb megnyomásával naponta regisztrálták az elalvás és az ébredés időpontját, valamint külön naplót vezettek a lefekvés, illetve az ágyból felkelés idejéről. A szerkezet által rögzített adatokat a vizsgálat végén számítógépes program olvasta ki és azokból számos alvási paramétert kalkulált. Ezek közé tartozott az alvás latenciája (lefekvéstől az elalvásig eltelt idő), az alvás hatékonysága (az ágyban töltött idő és

a tényleges alvás aránya), valamint a cirkadián mozgásaktivitás relatív amplitúdója. Ez utóbbihoz a nap legaktívabb 10, és legkevésbé aktív 5 órájának aktivitását először átlagolták, majd ezt a különbséget „normalizálták”, így annak értéke 0 és 1 között változott. Az aktigráf 24 órás adatait az egymást követő hetek során szintén átlagolták, és ezek változásait statisztikailag értékelték.

Az objektív, műszeres méréseket az alvás szubjektív értékelésével (LSEQ = Leeds Alvási Skála) egészítették ki, amely 10 vizuális analóg tétel értékeiből négy alvási jellemzőt képez és valójában azok változását regisztrálja.

A klinikai és az aktigráfias eredmények értékelését a szokásos standard statisztikai módszerekkel, de két külön populációban végezték. A biztonsági és a „teljes elemzési” csoportok definíciója a korábbiakkal azonos volt, míg az „aktigráfias csoportot” azok a betegek képezték, akik legalább egyszer gyógyszert kaptak és mind az induló, mind legalább egy követő 24 órás aktigramjuk értékelhető (amplitudó-számításra alkalmas) volt.

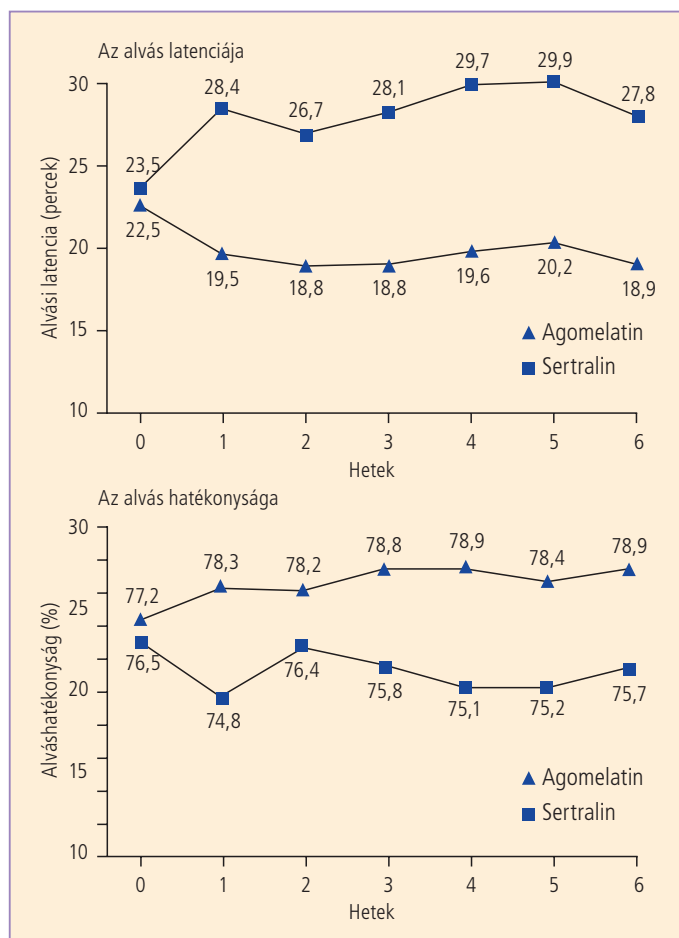
## A vizsgálat fő eredményei

Az előzetes szűrés során kiválasztott 367 betegből 313 került véletlen besorolással valamelyik terápiás csoportba (agomelatin: 154, sertralin: 159). A teljes betegpopuláció átlagéletkora 43,9 év volt, 70,6%-ban állt nőkből, többségüket ismételt – és 74%-ban közepesen súlyos – depressziós epizóddal kezelték, amely jellemzően négy-öt hónapja tartott. Az induló HAMD összpontszám átlaga 26,3 volt, ami kifejezett depresszióknak felel meg.

A teljes 6 hetes kezelési periódust az agomelatin-csoportban 133 beteg, a sertralin-csoportban 129 beteg fejezte be. Mellékhatások miatt az előbbiből 4, az utóbbiból 14 beteg esett ki (ez a különbség statisztikailag is szignifikáns); hatástalanság miatt az agomelatin-csoportból szintén 4, a sertralin-csoportból pedig 8 beteg távozott.

### Aktigráfias eredmények

A mozgásaktivitás maximuma és minimuma közti különbség, azaz a relatív amplitúdó agomelatin szedése mellett végig stabil maradt, míg sertralin hatására az első héten csökkent (ami kedvezőtlen), majd a második héttől már ott sem változott. A nappali órákban mért maximális aktivitás mértéke agomelatin-kezelés során a hatodik hét végére nőtt, sertralin-kezelés mellett viszont csökkent – ez a különbség statisztikailag is erősen szignifikánsnak ( $p=0,006$ ) bizonyult. Az éjszakai (pihenő) órák mozgásaktivitása mindkét



1. ábra Aktigráfiával mért alvási jellemzők változása agomelatin- ill. sertralin-kezelés mellett

csoportban egymáshoz hasonló mértékben csökkent, vagyis ebben nem volt köztük különbség.

Az alvás hatékonysága – az ágyban töltött idő tényleges alvásra jutó aránya – agomelatin-kezelés mellett már az első héten jelentősen javult, míg ekkor a sertralin-csoportban romlott. A különbség az első héten erősen szignifikáns ( $p=0,001$ ) volt, és hullámzó erősséggel egészen a 6. hét végéig fennmaradt. Az alvási latencia a két csoportban szintén ellentétes irányban változott: agomelatin-kezelésre csökkent, sertralin mellett nőtt; a különbség mindvégig (az első héttől) szintén erősen szignifikánsnak bizonyult (1. ábra). Végezetül az éjszakai felébredések átlagos hossza is nagyon hasonló képet mutatott: agomelatin hatására csökkent, sertralin mellett nőtt. A különbség szintén az első héttől a kezelés végéig mérhető volt, és mindvégig szignifikáns maradt.

Az aktigráfias eredményekkel egybehangzóan alakultak a LSEQ skálán mért szubjektív alvási paraméterek is. Az

agomelatin-csoportban a könnyű elalvás és az alvás minősége a második hét végén szignifikánsan jobbnak mutatkozott, míg a könnyű ébredés és a nappali éberség mindkét csoportban hasonlóan alakult. A különbségek a 6. kezelési hét végére mindenütt csökkentek.

### Antidepresszív hatásosság

Az átlagos HAMD összpontszám csökkenése az agomelatin-csoportban már 2 hét után 1,06 ponttal meghaladta a sertralint szedő betegek javulását ( $p=0,069$ ); ez a különbség a hatodik hét végére 1,68 pontra nőtt, ami statisztikailag egyértelműen szignifikáns ( $p=0,03$ ). A kezelésre jól reagáló betegek aránya agomelatin mellett már a második héten 20% volt, szemben a sertralín-csoport 10,9%-ával ( $p=0,029$ ), és a különbség a kezelés végéig fennmaradt (agomelatin: 70%, sertralín: 61,5%,  $p=0,11$ ). Az alvási tételek kihagyásával számolt HAMD pontszámok átlagos különbsége is az agomelatin előnyét jelezte (1,03 ponttal), de ez a szám nem érte el a szignifikancia határát. A vizsgálat végén az agomelatin-csoport remissziós aránya 32,7%, a sertralín-csoporté pedig 28,8% volt, a különbség nem szignifikáns.

A CGI skálán mért javulási arányok ugyanezt a képet mutatták: az agomelatin-csoport javulása már a második héten szignifikánsan felülmúlta a sertralín-csoportét, és ez a különbség a hatodik héten még kifejezettebbé vált. A CGI kritériumokkal definiált terápiás válaszarány az agomelatin szedő betegek körében 83,3%, sertralín mellett 76,9% volt, a remisszió aránya pedig az előbbiben 46,7%, az utóbbiban 37,8% – ami megközelíti a szignifikancia határát. Ebben a vizsgálatban az agomelatin (HAMA skálával mért) szorongáscsökkentő hatása szignifikánsan felülmúlta a sertralínét, sőt az alvási tétel nélküli HAMA pontszám, valamint a pszichés és a szomatikus szorongás csökkenése külön-külön is igazolta az agomelatin szignifikáns előnyét.

### Biztonságosság

Legalább egy (enyhe) mellékhatást az agomelatin-csoport betegeinek 48%-a, a sertralín-csoport betegeinek pedig 49,1%-a jelzett; a különbség elhanyagolható. Ugyanakkor mellékhatás miatt a sertralín-csoportból négy és félszer annyi beteg esett ki (11,3%), mint az agomelatin-csoportból (2,6%). Előbbiben a kiesések oka döntően pszichiátriai természetű volt: szorongás, depresszió, libidócsökkenés, inszomnia, agitáció stb. A vitális mutatók (vérnyomás, pulzusszám, EKG, testsúly) egyik csoportban sem jeleztek változást. A kezelés során

egyedül a szérum GGT átlaga emelkedett nagyobb mértékben az agomelatin-csoportban, amelyet egyetlen (alkoholista) beteg kiugróan magas értéke idézett elő.

### Következtetések

Ez az első klinikai vizsgálat, amelyben az agomelatin hatását a cirkadián aktivitási ritmusra objektív módszerrel (7 héten át folyamatos aktigráfiával) követték. Az aktigráfias adatokból számított alvási paraméterek sok tekintetben a poliszomnografiához hasonlóak, és bár bizonyos téren „gyengébbek” (az alvást és a mozdulatlan pihenést például nem tudják elkülöníteni), de ezt ellensúlyozza az akár több héten át folyamatos, 24 órás monitorozás lehetősége.

A legfontosabbnak gondolt aktigráfias változó, a relatív amplitúdó igazolta ugyan az agomelatin hatáselőnyét az aktivitási ritmusra, de a vártnál kisebb mértékben. Depresszióban ez az érték, tehát a mozgásaktivitás minimuma és maximuma közötti különbség csökken, javuláskor az emelkedését várjuk. Bár induláskor valóban a legsúlyosabb betegek körében mérték a legkisebb értékeket, a kezelés során a változás egyik csoportban sem követte a depressziós tünetek javulását. Ennek okát további elemzéseknek kell kideríteni. Az aktigráfiából számított többi alvási paraméter azonban mind a várt irányban változott és egységesen bizonyította az agomelatin szignifikáns hatáselőnyét a cirkadián ritmusokra.

Az agomelatin antidepresszív hatásossága már 2 hét után szignifikánsan felülmúlta a sertralínét, és ez a hatáskülönbség a hatodik hét végéig fennmaradt. A kedvezőbb eredményeket nem csupán az alvás vagy a nappali vigiliencia fokozott javulása okozta, mert a különbség azok nélkül is jelentős maradt. Ebben a vizsgálatban az agomelatin szorongásoldó hatása is szignifikánsan meghaladta a sertralínét. Ismételtlen igazolódott az agomelatin kedvező mellékhatásprofilja: mellékhatás miatt sokkal kevesebb beteg hagyta abba a kezelést, mint sertralín esetén, és az enzimvizsgálatok sem adtak okot aggodalomra.

Mindent egybevéve tehát az agomelatin kedvező hatása a cirkadián aktivitási ritmusra depressziós betegekben objektív módon mérhető és igazolható. Az is, hogy az agomelatin gyorsan (2 héten belül) jelentkező antidepresszív és szorongásoldó hatása szignifikánsan felülmúlhatja az egyik legnépszerűbb SSRI, a sertralín hatásosságát.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WJG, Montejo AL, Smeraldi E, Rybakowski JK, Quera-Salva MA, Wirz-Justice AM, Picarel-Blanchot F, Baylé FJ: Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind comparison with sertraline. J Clin Psychiatry 2010;71:109–120.