

Agomelatin: a tünetek korai enyhülésének fontossága az antidepresszív kezelés során

Európában és Észak-Amerikában ma minden betegség között a major depresszió jelenti a harmadik leg súlyosabb terhet: gyakorisága és funkcionális következményei miatt rengeteg kárt és szenvedést okoz, költségei pedig – főleg az ismétlődő hospitalizációk, a pszichoszociális funkcióképtelenség és a fiatalon elvesztett életek miatt – euróban és dollárban egyaránt százmilliárdos nagyságrendűek.

Bár a depresszió kezelésére számos bizonyítottan hatásos gyógyszerrel és pszichoterápiás eljárással rendelkezünk, mindegyiknek vannak korlátai. Száznyolcvankét kontrollált klinikai vizsgálat metaanalízise azt mutatta, hogy az antidepresszívumokkal kezelt betegek csupán 53%-a reagál megfelelően, amit a placebo csoportok 37%-os javulási arányához kell mérni. A valós gyakorlathoz közelebb álló nagy megfigyélés vizsgálatokban, mint amilyen a STAR*D volt, 12 hetes citalopram-kezelés (optimális adagban) mindössze 28–33%-ban eredményezett remissziót.

A hatáskezdet

Általános vélemény, hogy az antidepresszívumok hatásának megjelenésére mindig heteket kell várni. Voltak olyan nézetek, hogy az első 1–2 hétben mutatkozó javulás csak placeboeffektus, a valódi gyógyszerhatás a 3–4. héten kezdődik (de onnantól tartós hatású). A tények azonban végül egészen mást igazoltak: kontrollált klinikai vizsgálatokban az antidepresszívumok mérhető hatása napokon belül megjelenhet, és sokszor már az első 1–2 héten szignifikánsan felülmúlja a placebo csoportokban észlelt változásokat. Létezik tehát „valódi” gyors hatáskezdet, sőt: kiderült, hogy a korai

Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy az antidepresszívumok hatásának korai (2 héten belüli) megjelenése nem csupán létező tény, hanem éppenséggel a hosszú távú terápiás siker előjele.

terápiás válasz éppenséggel a hosszú távú terápiás siker legmegbízhatóbb prediktora! Ez olyan egyértelműen igaz, hogy újabb terápiás irányelvek (mint például a kanadai CANMAT) már 2–4 hét után is dóziskorrekción vagy gyógyszerváltást javasolnak, ha a beteg ennyi idő alatt valamelyik standard klinikai becslőskálán nem mutat legalább 20%-nyi javulást.

Vannak-e „gyorsabb” antidepresszívumok?

A gyorsabb hatáskezdet előnyei nyilvánvalóak: ha a szenvedéssel és kétségekkel kísért várakozási idő lerövidül és a javulás a beteg számára hamarabb érzékelhető, ez jelentősen csökkenti a kezdeti időszak kockázatait (köztük a szuicid veszélyt) és egyértelműen javítja a terápiás együttműködést, ami a hosszú távú eredmény előfeltétele. A korai hatáskezdet bizonyítása azonban nehéz feladat, és mivel a vizsgálatok többségét nem erre tervezték, az erre vonatkozó adatokat csak visszamenőleg lehet értékelni. Az ilyen eredményeket számos tényező (mint a hatásmérés gyakorisága, módja, a gyógyszerek adagolása stb.) befolyásolhatja, ráadásul az egyes vizsgálatok a korai javulás fogalmát vagy mértékét is eltérően definiálták. Mindezek figyelembevételével mégis úgy tűnik, hogy egyes antidepresszívumok, például a citalopram (és az escitalopram), a mirtazapin, valamint a venlafaxin hatása a többinél gyorsabban jelentkezhet.

Az sem mindegy, hogy a korai hatáskezdet pontosan milyen tünetek gyors csökkenését jelenti. A szorongás, az anergia, a retardáció és a szomatikus panaszok mellett a legtöbb beteg a depressziót kísérő alvászavarától, illetve annak következményeitől (a memória- és koncentrációzavaroktól, a nappali kimerültségtől és a velejárási funkcióképtelenségtől) szenved leginkább, ezért ezek korai enyhülése a kezelés kezdetén különösen jelentős. Némelyik antidepresszívum, mint az amitriptylin (vagy a mirtazapin) kezdeti szedatív mellékhatásai is mérsékelhetik az inszomniát, de az ilyen álmosító hatás nappal is érvényesül, ami nem igazán kívánatos.

Az agomelatin hatáskezdete

A kontrollált klinikai vizsgálatok adatainak retrospektív utóelemzése egybehangzóan arra mutat, hogy az újszerű melatonerg-serotonerg hatásmechanizmussal rendelkező agomelatin klinikailag érzékelhető hatáskezdete a leggyorsabbak közül való. Antidepresszív hatása minden kontrollált vizsgálatban már a 2. héten szignifikánsan felülmúlta a placebo csoportokban látott javulást, míg a paroxetin erre csak a 4. héttől volt képes. Egy másik összehasonlító vizsgálatban, amelyben 313 beteg vett részt, agomelatin-kezelésre már a 2. héten jól (azaz legalább 50%-os tünetcsökkenéssel)

reagált a betegek 20%-a, miközben a sertralinnal kezelt betegek körében ugyanez az arány ilyenkor még a 11%-ot sem érte el – és a terápiás válaszarányok különbsége csökkenő mértékben ugyan, de a kezelés 6 hete során végig igazolta az agomelatin szignifikáns előnyét.

A kettős hatású szerotonerg-noradrenerg szereket a jelenleg leghatásosabb antidepresszívumok között tartjuk számon. Ezért már az is figyelemre méltó, hogy az agomelatin akut antidepresszív hatása 6 hetes kezelés során egészében egyenértékűnek mutatkozott a venlafaxinival – az pedig különösen, hogy a CGI skálával mért javulás *az első hét végén (!)* szignifikánsan felülmúlta, azaz „megelőzte” annak eredményességét.

Az agomelatin hatásmechanizmusának megkülönböztető, és talán az egyik legfontosabb eleme a cirkadián ritmusok reszinkronizációja. Ez a hatás szintén gyorsan kialakul, és már *a kezelés első hetében* jól mérhető. Poliszomnográfiaival ugyanis igazolható az elalvás latenciájának csökkenése, az első REM fázis korábbi indulása, valamint a lassú hullámú alvás eloszlásának normalizálódása az egymást követő alvási ciklusok során (a REM fázisok összes időtartamának változása nélkül) mindössze 7 napi agomelatin-kezelés után. A motoros aktivitás cirkadián változásait a legjobban közvetlen aktigráfias monitorozással lehet követni; ennek során kiderült, hogy az agomelattinnal kezelt betegek mozgásaktivitásának relatív amplitúdója, ami lényegében az éjszakai

Az agomelatin sajátos kronobiológiai hatása eredményezi az éjszakai alvás és a nappali éberség/aktivitás egyidejű és szignifikáns javulását már a kezelés kezdetén, ami alapvetően különbözik a „szedatív” antidepresszívumok éjjel és nappal egyaránt álmosító mellékhatásaitól.

pihenés és a nappali aktivitás különbségét tükrözi, *az első héten* szignifikánsan felülmúlta a sertralint szedő betegek értékeit. Az alvás javulására utaló éjszakai aktivitáscsökkenés a két csoportban hasonló mértékű volt, de a nappali aktivitás csak az agomelattint szedőkben nőtt, sertralinnal inkább csökkent. Az aktigráfias adatokból számított alvási paraméterek, így az elalvás latenciája vagy az éjszakai felébredések száma, szintén az agomelatin szignifikánsan kedvezőbb hatásait igazolták – már a kezelés első hetétől.

Hasonló eredményekre vezetett az alvás szubjektív jellemzőinek elemzése: a Leeds skála számos tétele (a könnyű elalvás, a jó minőségű – pihentető – alvás, a nappali éberség

és funkcióképesség, sőt a nappali jó közérzet és a „viselkedés összhangja” is) agomelatin-kezelés mellett *már az 1. hét végén* szignifikánsan többet javult, mint a venlafaxint szedő betegek körében. A különbségek egy része tartósan, egészen a 6. kezelési hétig fennmaradt. Az agomelatin gyors és szignifikáns előnye az alvás-ébrenléti ciklus helyreállításában sertralinnal szemben is igazolható volt, ahol *2 heti* kezelés után a Leeds skála paramétereinek, valamint a HAMD skála 3 alvási tételének javulása egyaránt nagyobb mértékű volt, mint sertralinnal. Résztben ennek köszönhetően az agomelatin-csoport CGI skálán mért terápiás javulása a 2. héten szignifikánsan felülmúlta a sertralinnal-csoportét.

Következtetések

A depresszió legkínzóbb tüneteinek mielőbbi enyhülése és az általuk okozott funkciókárosodás gyorsabb javulása a beteg és környezete számára egyaránt kritikusan fontos tényező. Valójában az antidepresszívumok hatása már a kezelés első 1–2 hetében megjelenhet (már ekkor felülmúlja a placebo „hatását”), de a gyorsabb hatáskezdet terén az egyes szerek között jelentős különbségek vannak. Az agomelatin újszerű hatásmechanizmusa révén, azaz a melatonin és

A depresszió legkínzóbb tüneteinek mielőbbi enyhülése és az általuk okozott funkciókárosodás gyorsabb javulása a beteg és környezete számára egyaránt kritikusan fontos tényező.

a szerotonin 5HT_{2C} receptorokra gyakorolt szinergista hatásával gyorsan és hatékonyan képes korrigálni a cirkadián ritmusok, köztük az alvás-ébrenléti ciklus zavarait. Ez a sajátos kronobiológiai hatás eredményezi az éjszakai alvás és a nappali éberség/aktivitás egyidejű és szignifikáns javulását már a kezelés kezdetén, ami alapvetően különbözik a „szedatív” antidepresszívumok éjjel és nappal egyaránt álmosító mellékhatásaitól. Az alvás-ébrenléti zavar gyorsan érzékelhető javulása és az agomelatin különösen kedvező, placebo szedésétől nem különböző mellékhatásprofilja együtt eredményezheti az antidepresszív hatás korábbi megjelenését az SSRI/SNRI szerekkel végzett kezeléshez képest, ami klinikailag valószínűsíti az előrelépést és kézzelfogható terápiás előnyöket jelent.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Lam RW: The importance of early symptom relief in antidepressant treatment: focus on agomelatine. *J Psychopharmacol* 2010;24(suppl. 2):27–32.