

# Az agomelatin és az escitalopram összehasonlító vizsgálata: alvás, nappali éberség és antidepresszív hatásosság

Az alvás-ébrenléti ciklus cirkadián ritmusának felborulása a major depresszió egyik legjellemzőbb élettani kísérőjelensége és gyakran prominens tünete. A betegek legalább 70%-ában törvényszerűen megjelenik, fokozódása sokszor egy kezdődő major depressziós epizód – vagy a relapszus – előjele, illetve kockázati tényezője.

A legtöbb antidepresszívum hatással van az alvás-ébrenléti ciklusra, de a hatásaik különbözők. Az SSRI típusú szerek például erőteljesen gátolják a REM-alvást, és különösen a kezelés első heteiben megváltoztatják az alvás architektúráját. Az 5HT<sub>2C</sub>-receptor-antagonisták, mint a mirtazapin vagy a trazodon, javítják ugyan az éjszakai alvást, de ennek ára nappali álmoság („másnaposság”) lehet. Az agomelatin mindezeketől alapvetően eltérő, kettős hatásmechanizmusú szer: a melatonin kétféle receptorán agonista, a szerotonin 5HT<sub>2C</sub> receptorán pedig antagonistá hatású. Ennek megfelelően az alvás-ébrenléti ciklusra

gyakorolt hatása is egyedülálló: számos vizsgálat egybehangzó eredményei szerint megőrzi az alvás szerkezetét, a lassú hullámú és a REM-alvás érintetlenül hagyásával együtt növeli az alvás hatékonyságát, klinikailag pedig az éjszakai alvás folyamatosságának és szubjektív minőségének javulásával egyidejűleg erősíti a nappali éberséget és az aktivitást. Mindez a terápiás gyakorlat számára rendkívül fontos, különösen ha a felsorolt tulajdonságokat az egyik világszerte legsikeresebb SSRI hatóanyaggal, az escitaloprammal összehasonlítva is sikerül igazolni.

## A vizsgálat felépítése

A magától értetődően randomizált, kettős vak, párhuzamos vizsgálatban 18–60 éves, a DSM-IV kritériumait a MINI interjúval igazolhatóan teljesítő és közepesen súlyos (HAMD  $\geq 22$ ) tünetektől szenvedő major depressziós járóbetegek vettek részt. A szokásos kizárási kritériumok:

„organikus” betegségek, kémiai szerfüggőség, szuicid rizikó, pszichotikus illetve katatón tünetek, post partum kezdet, bipoláris jegyek, bizonyítható terápiareszisztencia (legalább két antidepresszívum megfelelő ideig alkalmazott adekvát adagjainak kudarca) mellett kizáró tényező volt a korábbi ECT kezelés, az alvásmegvonás, illetve a fényterápia is. Nem vehettek részt a vizsgálatban váltott műszakban dolgozók, vagy a közelmúltban több időzónát átrepülők sem. A belépés előtti polyszomnográfias vizsgálat eredményei alapján kizárták a szignifikáns alvási apnoeában vagy alvási mozgászavarban (RLS, PLMS) szenvedőket is.

A vizsgálat egy 6 hetes „akut”, majd ezt követően egy 18 hetes „kiterjesztési” fázisból állt, tehát összesen 24 hétig tartott. Az ellenőrző klinikai viziteket az első 6 hétben kéthetente, a 6.–18. hét között négyhetente, az utolsó 6 hétben pedig háromhetente végezték.

A belépést követően 2, 6 és 24 hét múlva megismételt polyszomnográfias (PSG) vizsgálat összes szokásos komponensét függetlenül, és a klinikai eredményeket nem ismerő vizsgálók elemezték, az előzetes mérések szerint 85%-os megbízhatósággal. A PSG eredményeiből számított nagyszámú változó mellett az alvás szubjektív jellemzőit vizuális analóg skálákon (VAS) rögzítették, ezzel egy időben az ébredést követően motoros vigilancia teszteket végeztek. A szerek antidepresszív hatásosságát 2, 6 és 24 hét után a HAMD-17, illetve a CGI skálákkal mérték.

A vizsgálat során semmilyen más pszichotrop gyógyszer nem engedélyeztek, hangsúlyozottan kizárva bármiféle altatószert. Legalább 10 napos gyógyszermentesség után a vizsgálatba lépő betegeket véletlenszerűen sorolták 25 mg/nap agomelatinnal, illetve 10 mg/nap escitaloprammal kezelt csoportokba. Két hét után a nem kielégítően javuló betegek napi adagját egy automatizált interaktív kommunikációs rendszer mindkét csoportban úgy duplázhatta meg (a hátralévő kezelési idő egészére), hogy ez a döntés a kezelőorvos előtt rejtve maradt. A vizsgálat során végig folyamatosan ellenőrizték a szokásos biztonsági paramétereket (vérnyomás, pulzus, BMI, EKG, laboratóriumi vizsgálatok), és minden észlelt mellékhatást regisztráltak.

Minden olyan beteg eredményeit feldolgozák, aki legalább egy gyógyszeradagot bevett és legalább egy kontrollvizitje volt (ITT populáció, illetve FAS = „full analysis set”). A vizsgálat elsődleges célja az alvási paraméterek változásainak összehasonlító elemzése volt az indulástól a 2. kezelési hét végéig; másodlagos célként definiálták az antidepresszív hatásosság összehasonlítását a hatodik héten, illetve a 24. hét (a hatodik hónap) végén.

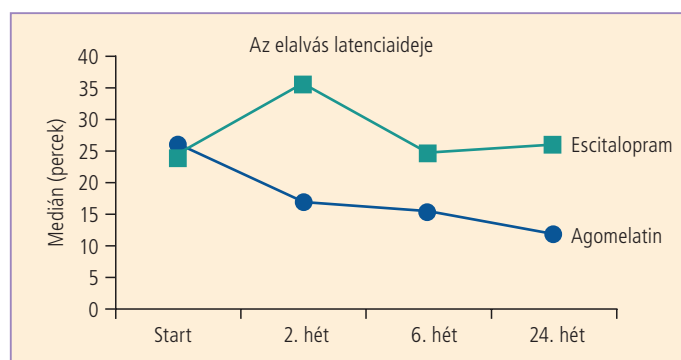
## A legfontosabb eredmények

Véletlen besorolással az induló agomelatinnal-csoportba 71, az escitalopram-csoportba 67 beteg lépett be. Két hét elteltével mindkét csoportban egyaránt 19-19% igényelt dózisemelés. A hatodik hét végéig az agomelatinnal-csoport betegeinek 9%-a, az escitalopram-csoport betegeinek pedig 12%-a esett ki, az arány statisztikailag nem különbözik. A kiterjesztési fázisba szintén hasonló arányban (80,6–81,7%) léptek be, és azt hasonló arányban fejezték be a betegek. Az egyetlen különbség a mellékhatások miatti kiesések (csekély) számában mutatkozott, ami az agomelatinnal-csoportban 2 beteget (3%), az escitalopram-csoportban 5 beteget (8%) jelentett.

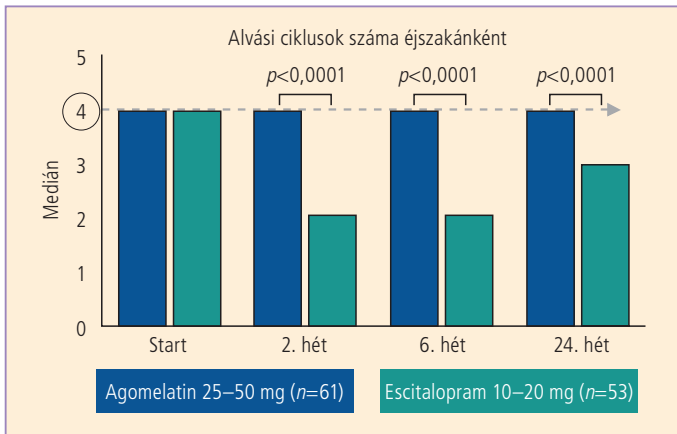
### Poliszomnográfia

A polyszomnográfias vizsgálat számos szignifikáns különbséget talált, klinikailag valamennyit az agomelatinnal javára. Az agomelatinnal az escitaloprammal szemben átlagosan 18 perccel rövidítette az alvási latenciát (1. ábra) és 25 perccel növelte a teljes alvásidőt. Az escitalopram-kezelés első két hete során az induláshoz képest 5,7%-kal csökkent az alvás hatékonysága (az ágyban töltött időből a tényleges alvás aránya), csökkent a teljes alvási ciklusok száma (2. ábra), csökkent a REM-alvás összideje és az első REM-fázis latenciája, valamint átlagosan 11 perccel csökkent a lassú hullámú alvásban töltött idő. Az agomelatinnal kezelt betegek körében ilyen – kedvezőtlen – változások sem az akut, sem a kiterjesztési szakaszban nem mutatkoztak, ebből eredően a kétféle kezelés hatásának ilyen különbségei statisztikailag szignifikánsnak adódtak.

A reggeli ébredést követően végzett vigilancia-tesztek (átlagos és leghosszabb reakcióidő, téves válaszok stb.) mindkét kezelési csoportban egymáshoz nagyon hasonló eredményeket adtak. A reggeli frissesség szub-



1. ábra. Az elalvás latenciájának változása agomelatinnal, illetve escitaloprammal kezelt major depressziós járóbetegek körében



2. ábra. Az éjszakai alvási ciklusok számának változása agomelattinnal, illetve escitaloprammal kezelt major depressziós járóbetegiek körében

jektív minőségének megítélése ugyanakkor („tökéletesen éber vagyok”, „tisztának érzem a gondolataimat”) az agomelattinnal kezelt betegek esetében már a második kezelési héttől érezhetően javult, míg escitalopram mellett csak keveset változott; a különbség a hatodik héten statisztikailag is szignifikánsnak bizonyult, és a 24. héten is alig maradt el attól. Az elmúlt hétre visszamenőleg megélt nappali álmoság csökkenése az agomelatin-kezelés második hetében szignifikánsan – vizuális analóg skálán mérve több mint kétszeresen – felülmúlta az escitalopram ez irányú hatását; a hatodik héten a kétféle kezelés különbsége csökkent, de a hatodik hónap végére az agomelatin előnye ismét kifejezettebbé vált.

### Antidepresszív hatás

A vizsgálatot ezen a téren az agomelatin „non-inferioritásának” igazolására tervezték, és a standard gyakorlatnak megfelelően a HAMD összpontszám változásának egyenértékűségi küszöbét 1,5-ben határozták meg. A tényleges eredmények ezen a sávon belül maradtak, sőt az agomelattinnal kezelt csoport átlagos HAMD-pontszám-csökkenése (14,6) a hatodik hét végén egy kevéssel még felül is múlta az escitalopram-csoport 13,3-as átlagértékét. Ennek megfelelően a „non-inferioritási próba” statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ( $p < 0,02$ ), ami a vizsgálatban alkalmazott kétféle kezelés (agomelatin és escitalopram) egyenértékűségét igazolja. Talán még ennél is jelentősebb az a tény, hogy az induláskor súlyosabb (HAMD  $\geq 25$ ) betegek alcsoportjában – akik a FAS populáció 65%-át alkották – a kétféle kezelés között ugyanilyen irányú és nagyságú különbség mutatkozott, tehát az agomelatin ebben az esetben is egyenértékűnek bizonyult az escitaloprammal.

A HAMD értékekkel összhangban a kezelésre jól reagáló betegek aránya is hasonló volt mindkét csoportban: a hatodik hét végéig az agomelatin-csoportban 65%, az escitalopram-csoportban 59%. A kiterjesztési fázis, tehát a hatodik hónap végéig az átlagos HAMD összpontszámok mind a két csoportban tovább csökkentek (–9,2, illetve –9,8), a jól reagáló betegek aránya tovább nőtt (77%, illetve 74%), a remisszióba jutott betegek aránya pedig az agomelatin-csoportban 48%, míg az escitalopram-csoportban 42% volt; statisztikailag egyik különbség sem szignifikáns. A tünetek összképét és annak változásait sok szempontból talán legjobban jellemző CGI skála súlyossági és javulási pontszámai a kétféle kezelés mellett úgyszintén nagyon hasonlóan alakultak, több esetben semmiféle különbség nem mutatkozott közöttük.

### Biztonság és tolerálhatóság

Klinikailag releváns fizikális vagy laboratóriumi eltéréseket egyik csoportban sem észleltek. A 24 hetes kezelés során legalább egy mellékhatást jelzett az agomelattinnal kezelt betegek 66%-a és az escitaloprammal kezelt betegek 82%-a; ez a különbség statisztikailag szignifikáns ( $p < 0,04$ ). A vizsgáló orvosok megítélése szerint ezekből az agomelatin esetében 25%, az escitalopram-csoportban 56% függhetett össze az alkalmazott kezeléssel ( $p < 0,001$ ). A leggyakoribb mellékhatás mindkét kezelés mellett a fejfájás, a garathurut és a hányinger volt; ennél kisebb arányban észleltek szomnolenciát, izzadást, szédülést és fáradékonytságot (főleg escitalopram szedésekor), illetve hasmenést vagy hörghurutot (agomelatin mellett). Szexuális zavart mindössze két – escitalopramot szedő – beteg tapasztalt.

### Konklúzió

A vizsgálat poliszomnográfias követéssel meggyőzően igazolta, hogy az agomelatin kedvezőbben hat a major depressziós betegek alvás-ébredési ciklusára, mint az egyik széles körben alkalmazott és sikeres SSRI antidepresszívum, az escitalopram. Az a tény, hogy az agomelatin „megkíméli” az alvás architektúráját,

*E pillanatban az agomelatin az egyetlen olyan antidepresszívum, amelynek éjszakai alvásjavító hatását az ébredést követően álmoság helyett a nappali éberség és az aktivitás javulása kíséri.*

túráját és ezen belül a REM-alvást, kutatási szempontból is fontos: régi feltevésekkel szemben bizonyítja, hogy a REM-gátlás nem szükséges az antidepresszív hatáshoz.

*Számos metaanalízis igazolja, hogy jelenleg az escitalopram az egyik leghatásosabb és legjobban tolerálható antidepresszív szer. Ezért különösen jelentős, hogy ebben a vizsgálatban az agomelatin hatásossága az escitalopprammal egyenértékűnek, tolerálhatósága pedig annál jobbnak bizonyult.*

Ez akkor is figyelemre méltó, ha a vizsgálatban részt vevő betegek száma viszonylag csekély volt, az eredmények szórása viszonylag nagy, és az induláskor végzett alvási EEG többnyire nem jelezte a major depresszióra sok kutató által jellemzőnek tartott eltéréseket.

*Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:*

**Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le Galle S, Laredo J, Guilleminault C:** Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:252–262.