

# Anhedónia és funkcionalitás kéz a kézben

Az európai neuropszicho-farmakológia (ECNP) kongresszusát több mint 100 ország részvételével idén Berlinben tartották október második felében. A gazdag szakmai programban az antidepresszívumok közül az egyedi hatásmechanizmusával kitűnő agomelatin hatékonyságát több megközelítésben is bizonyították. A Valdoxan-ként ismert gyógyszerrel nyert tapasztalatokról a résztvevők szimpóziumi előadásokon hallhattak, illetve poszter formájában találkozhattak.

## Az érzelmek helye a hangulatzavarokban

**A klinikusok a depressziót lehangolt állapotként írják le, ahol a motiváció hiánya a depresszió magtüneteként van jelen.** Úgy tűnik, hogy az agomelatin ebben a dimenzióban különösen hatékony összehasonlítva a többi SSRI/SNRI antidepresszívummal. *Raphael Gaillard* előadásában az antidepresszív szerek motivációra és érzelmekre gyakorolt hatását hasonlította össze. Az idegtudományok nézőpontjából vizsgálva mind az érzelmek, mind a motiváció filogenetikailag determinált fogalom. A motiváció valójában cselekvésre ösztönző készletet valamilyen kívánt cél elérése, vagy nem kívánt dolog elkerülése érdekében, ami valakit munkára készítet azért, hogy jutalmat kapjon, vagy hogy elkerülje a büntetést. Míg a depresszió tüneteinek közé a lehangoltság, az érdeklődés és az öröm feltűnően meglévő hiánya (anhedónia), fáradtságérzés, energiahány, a koncentrált gondolkodásra való képtelenség tartozik, addig az SSRI-készítmények alkalmazása során mellékhatásként fásultság, az érdeklődés elvesztése, csökkent motiváció és érzelmi közönyösség jelentkezhet. Vajon a motiváció hiánya a depresszió ellenes kezelés maradványtünete vagy az antidepresszív szerek mellékhatása? – tette fel a kérdést az előadó. Funkcionális MRI vizsgálattal kimutatták, hogy egészséges személyeknél 7 napos citalopram kezelés a ventral striatum és a orbitofrontális kéreg területén csökkenti a csokoládé látványára és ízére adott idegválaszt, ami arra enged következtetni, hogy az SSRI-szerek csökkentik a jutalomérzékenységet.

Az agomelatin a szerotonin-visszavételgátlóktól (SSRI) eltérő új hatásmechanizmussal rendelkezik, ami a monoaminerg és a melatonerg tulajdonságok szinergiz-

musát rejti. Ezért képes már a kezelés korai időszakában az öröm és az érdeklődés érzésének a helyreállítására, és ezért hat az SSRI-szereknél sokkal szelektívebben az érzelmi folyamatokra. Ezt *Harmer* vizsgálatában (*J Psychopharmacol*, 2010) kísérletesen is igazolták. *Salvador és munkatársai* (*Eur Neuropsychopharmacol*, 2014) elvégezték az agomelatin és az SSRI-szerek közé tartozó escitalopram motivációra vonatkozó összehasonlítását egészséges önkénteseken. Ebben a 8 hetes vizsgálatban az escitalopramnak sem hátrányos, sem előnyös hatását nem tapasztalták, ugyanakkor az agomelatin (25 mg/nap) pozitív hatásait figyelték meg: korai jótékony hatást a pozitív végszóra, illetve az optimális stratégia fenntartására vonatkozó képesség növekedését. **Összességében az agomelatin eredményesebbnek mutatkozott a motivációs tünetek javításában, miközben védelmet nyújtott a káros mellékhatásokkal szemben.**

## Az anhedónia és a funkcionalitás szoros összefüggése

**Az anhedóniát az érdeklődés és az öröme való képesség hiányaként definiálják, és bár a major depresszió egyik fő tünete, a klinikumban és a klinikai vizsgálatokban mégsem fordítanak rá kellő figyelmet.** Az anhedónia összefüggést mutat a motiváció, az anticipáció, a jutalom és a döntéshozatal idegi folyamataival, meglete előfutára lehet a súlyos major depresszió kialakulásának, kezelésének hiánya pedig növeli a depresszió terápiájának sikertelenségét, illetve az öngyilkosság rizikóját. Az anhedónia gyakran a depresszió kezelésekor maradványtünetként fennmarad. *P.M.Llorca és munkatársai* 297 magánpraxisban gyógyító francia pszichiáter bevonásával egy olyan beavatkozással nem járó vizsgálatot végeztek (HEDONIE-vizsgálat), amiben 1513 major depresszióban szenvedő járóbetegot követtek. A betegek állapotát a kezelés megkezdésekor, a 6. héten, illetve a 10-12 hetes vizsgálat végén a következő kérdőívek segítségével mérték fel: Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS), Sheehan Disability Scale (SDS), Quick Inventory Depression Symptomatology-Self Rating (QIDS-SR), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), Clinical Global Impression (CGI). A SHAPS egy olyan speciális skála, amivel az agomelatin kezelés hatását

értékelték az anhedónia mintázatára és lefolyására a kezelésre adott válaszarány és a visszaesési arány elemzésével. Az SDS-skála az élet három területére vonatkozóan – család, munka, társas kapcsolatok – méri a páciens funkcióit, így a vizsgálatban ezzel határozták meg a depressziós betegeknél a diszfunkció mértékét. A vizsgálat eredményeiről a kongresszus poszterszekciójában számoltak be. E szerint az agomelatin kezelés hatására minden mért paraméterben jelentős javulást tapasztaltak. Az anhedóniát jelző SHAPS-score szignifikánsan csökkent, és a funkcionalitást mérő SDS értékek is szignifikánsan javultak (mindkét esetben  $p < 0,0001$ ). A kiinduláskor mért súlyosabb anhedónia esetében a funkcionalitás javulása különösen jelentős volt.

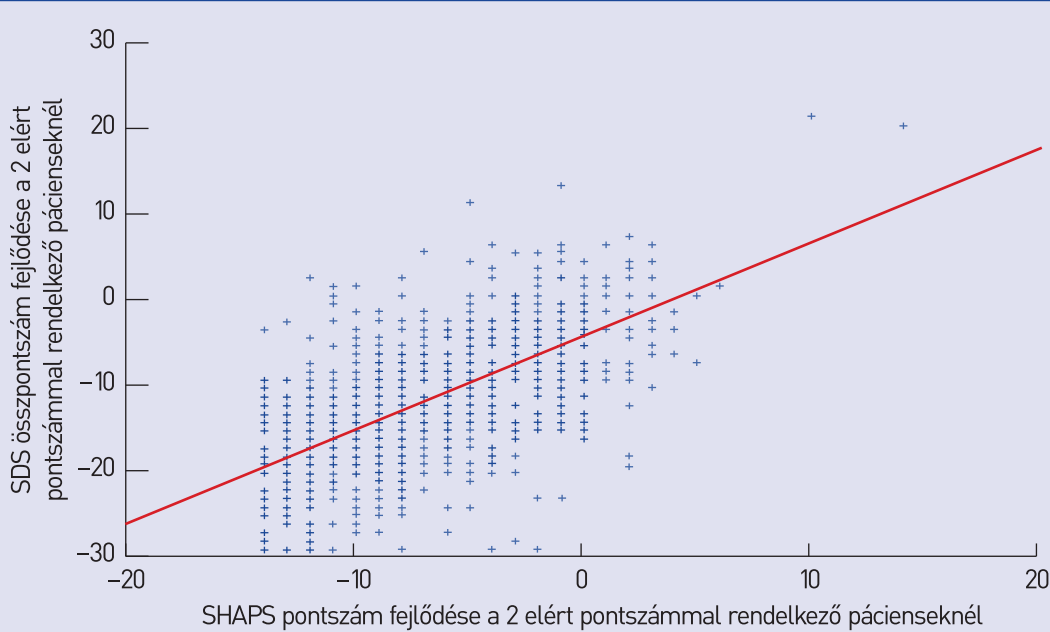
A HEDONIE-vizsgálat mellett, hogy a hétköznapi gyakorlatban bizonyította az agomelatin kezelés hatékonyságát a súlyos major depresszióban szenvedő betegek döntő hányadában a hangulat, az anhedónia és a funkcionalitás javítása téren, elsőként igazolta, hogy a SHAPS által mutatott anhedónia és az SDS által mért funkcionalitás között igen erős korreláció áll fenn ( $r=0,642$ ;  $p < 0,0001$ ) (1. ábra). Ezt a depressziós betegek kezelésének eredményesebbé tételekor mindenképpen érdemes szem előtt tartani.

## Új metaanalízis erősítette meg az agomelatin hatékonyságát

A nemzetközi szakirodalomban nem ismeretlen az a jelenség, hogy leginkább csak a pozitív eredményekkel záruló vizsgálatokat jelentetik meg, és a kevésbé jó, vagy negatív vizsgálatok nem kerülnek közlésre. Ez kétségtelenül torzítja a nyilvánosan elérhető adatokat.

*David Taylor* professzor és munkatársai a közelmúltban egy olyan metaanalízist végeztek (*BMJ*, 2014), amelybe az agomelatinra vonatkozó internetes adatbázisokban (Pubmed, Embase, medline, Cochrane) található, közleményként megjelent vizsgálatok mellett az Európai Gyógyszerügynökség (EMA), és a gyártó (Servier) birtokában levő, nem közzétett vizsgálatokat egyaránt bevonták.

### 1. ábra: Az anhedónia javulása és a funkcionalitás javulása szoros összefüggést mutat



A kvalitatív és a kvantitatív elemzésbe végül 20 dupla vak, randomizált vizsgálat került be, amikben az agomelatint placebóval vagy valamilyen komparátor gyógyszerrel hasonlították össze depresszióval diagnosztizált betegek körében. A 7460 betegre vonatkozó vizsgálat közül 11 a szakirodalomban jelentetkezőből származott, 4 vizsgálatot az EMEA, 5 vizsgálatot pedig a Servier szolgáltatott.

A vizsgálat részleteit *Koen Demyttenaere* előadásából ismerhették meg a kongresszuson résztvevők. A metaanalízis megerősítette, hogy az agomelatint kezelés szignifikánsan hatékonyabb a placebónál. Az agomelatint kezelés azonosan hatékonyan bizonyult a klinikai gyakorlatban használt többi antidepresszával összehasonlítva, és az agomelatint kezelés során kisebb volt a kezelés mellékhatásai miatt történő megszakításának a kockázata.

A közölt vizsgálatok a nem közöltekhöz képest valamivel meggyőzőbbek voltak az agomelatint előnyei vonatkozóan, azonban mind a közölt, mind a nem közölt vizsgálatok egyaránt megerősítették az agomelatint antidepresszív hatékonyságát. Az agomelatint az összes vizsgálat együttes elemzésekor is egyértelműen hatásosabbnak bizonyult a placebónál, valamint kétséget kizáróan bizonyítást nyert, hogy egyenértékű a hagyományos (SSRI/SNRI) antidepresszív szerek hatásával, miközben azoknál szignifikánsan jobban tolerálható.

### A pozitív affektusok visszatérésének jelentősége

A major depresszív betegek javulását klinikailag legtöbbször a negatív affektus (pl. lehangoltság, aggodalom, szorongás, kétségbeesés, reménytelenség) csökkenése alapján ítélik meg, holott a remisszió, amit a beteg is annak él meg, ettől szélesebb körű állapotváltozást takar. A járóbeteg ellátásban megkérdezve a depressziós betegeket arról, hogy számukra mit jelent a javulás, a következő fontossági sorrend rajzolódik ki:

- pozitív mentális egészség megléte, mint pl. optimizmus, életerő, önbizalom,
- a korábban megszokottnak megfelelő, normális én-érzés,
- visszatérés a feladatok megszokott szinten való ellátásához a munkahelyen és otthon,
- újra érezni érzelmeket,
- élvezettel megélni a családi és baráti kapcsolatokat,
- a depresszió tüneteinek a hiánya.

A betegek sokkal előbbre tartják a pozitív affektusok, mint az öröm, a vitalitás és az optimizmus visszatérését a negatív affektusok csökkenésénél, ami szemléletváltozást tesz szükségessé a depresszió javulásának értékelésében.

A depresszió kezelésének során sokkal nagyobb hangsúlyt kell fektetni az eddig elhanyagolt szempontokra, mint amilyen például az örömezés képessége. A pozitív affektusok visszatérése nemcsak a beteg szubjektív megítélése szempontjából fontos, hanem azért is, mert a kezelésre való reagálás legjobb prediktív tényezője, elmaradása pedig komoly kardiovaszkuláris rizikótényező.

### Az agomelatint terápia helye

Az agomelatint már a kezelés kezdetén is jobban támogatja a pozitív affektusok javulását, mint a többi antidepresszív szer.

Agomelatint kezelés hatására leghamarabb a motiváció, az érdeklődés és az örömezésre való képesség tér vissza.

*Koen Demyttenaere* előadásában *Gorwood és munkatársainak* a vizsgálatát (Int J Neuropsychopharmacol, 2014) is bemutatta, aminek során az agomelatint kezelés hatására bekövetkező változásokat követték nyomon. A MATHys-skála segítségével mért adatok jól mutatják, hogy a depresszió negatív dimenziójában (szomorúság, ingerlékenység, pánik érzés, szorongás, indulat) szignifikáns csökkenés mutatkozik már a kezelés második hetére, ugyanakkor a pozitív dimenzió is szignifikáns mértékben javul (jókedv, lelkesedés, motiváció, pszichomotoros funkciók). Mindez az agomelatint egyedülállóan komplex hatásmechanizmusának köszönhető. Azzal, hogy az agomelatint egyidejűleg a melatonin MT1- és MT2-receptorok agonistája és a szerotonin HT2c-receptor antagonistája, a két hatás szinergiája révén széleskörű antidepresszív hatást fejt ki. Az SSRI szerek növelik a szerotonerg transzmissziót, miközben tompítják a noradrenerg és a dopaminerg neuronok működését. Ezzel szemben az agomelatint – valószínűleg az említett szinergizmus hatására – a dopaminerg tónust fokozza. A dopamin és a szerotonin rendszer funkcionális kapcsolata miatt azonban az agomelatint is fokozza a szerotonin transzmissziót, azonban az SSRI-szerektől eltérő úton.

Ma már számos evidencia támasztja alá, hogy az agomelatint nagyon hatékony szer a depresszió kezelésének széles spektrumában, az enyhétől a súlyos állapotokig, akár van szorongásos tünet, akár nincs.

Egyszóval – *Demyttenaere* megfogalmazása szerint – az agomelatint széles spektrumú antidepresszávnak nevezhetjük, ami az eltérő hatásmechanizmusnak köszönhetően a klinikumban jól kombinálható más, például SSRI antidepresszív szerekkel is. A hagyományos antidepresszív szerekkel való kezeléssel szemben az agomelatint teljesebb remissziót nyújthat a negatív és pozitív affektusok együttes helyreállítása által.