

# A remisszió újraértelmezése depresszióban

A központi idegrendszeri betegségek gyógyítását elősegítő innovatív gyógyszerek kutatásában és fejlesztésében a Servier független francia gyógyszeripari csoport úttörő szerepet játszik. Ezt igazolta a 22. Európai Pszichiátriai Kongresszuson való részvételük is, ahol 8 elfogadott, orális és poszter prezentációval, valamint önálló szimpózium tartásával voltak jelen. Európa legnagyobb pszichiátria rendezvényét idén Münchenben, március első napjaiban tartották, ahol az érdeklődők számos új információval gazdagodhattak a major depresszió kezelésében, a hangulat-zavar súlyosságától függetlenül igen széles tüneti lefedettséget biztosító agomelatinnal kapcsolatban.



## Az agomelatinnal szerteágazóan vizsgált szer

Az agomelatinnal új szerű antidepresszívum, amit ma is szerteágazóan vizsgálnak. A kongresszuson bemutatott prezentációk között az állatkísérletes vizsgálatoktól kezdve a placebóval, illetve escitaloprammal való összehasonlító klinikai vizsgálatoktól a mindennapi terápiás gyakorlat tanulmányozása is szerepelt. A vizsgálati eredmények további pozitív evidenciákkal szolgáltattak az agomelatinnal hosszú távú terápiás hatékonyságáról, kiemelkedő terápiás válaszarányáról és remissziós rátájáról, jó tolerálhatóságáról, és kedvező mellékhatásprofiljáról. A legtöbb klinikai vizsgálatban a major depressziós betegek állapotváltozását a depressziós tünetek csökkenésének figyelemmel kísérése alapján értékelik, holott a pozitív affektusok korai visszatérése sokkal informatívabb lehet. Az agomelatinnal kezelés hatására leghamarabb a pozitív affektus kezd visszatérni (motiváció, érdeklődés, örömképesség), ami egyben a kezelésre való reagálás legjobb prediktív tényezője is a major depressziós járóbeteg körében. *Gorwood és munkatársai* ez alapján úgy vélik, hogy a betegek által jelzett javuló

motiváltság értékelése érdekes paradigmaváltást jelenthet a depressziós tünetek folyamatos változásának nyomon követéséhez képest.

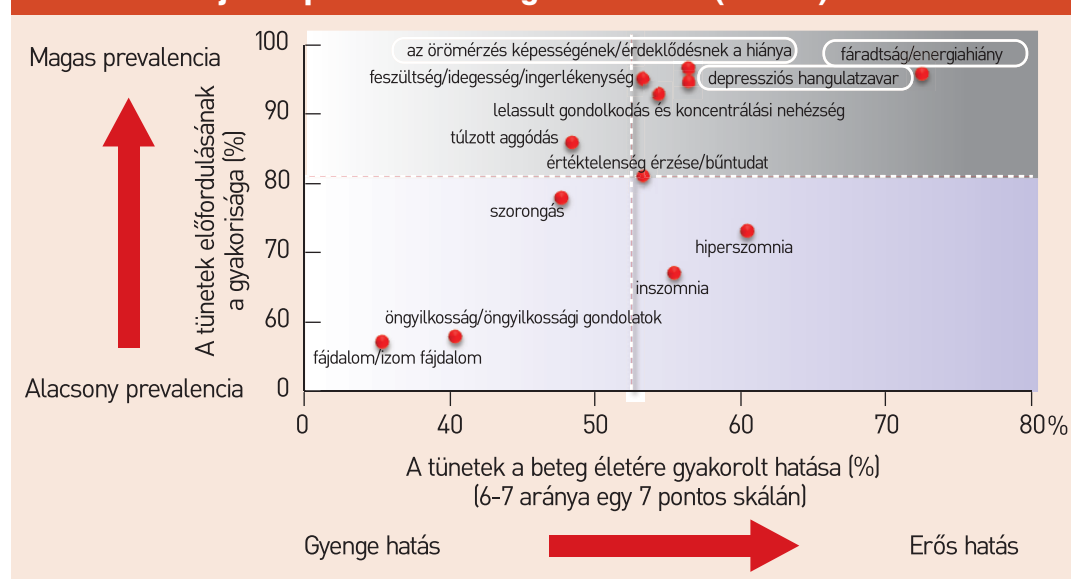
## Az agomelatinnal komplex hatásmechanizmussal bír

Az agomelatinnal nagyon komplex és még mindig vizsgált hatásmechanizmusa van. A Milánói Egyetem Farmakológiai és Biomolekuláris Intézet igazgatója, *Giorgio Racagni* professzor előadásában bemutatta a legújabb neurobiológiai kutatások eredményeit. Emlékeztetett rá, hogy az agomelatinnal elsődlegesen a melatonin centrális MT<sub>1</sub> és MT<sub>2</sub> receptorainak agonistája, miközben célzott és szelektív 5HT<sub>2c</sub> (szerotonin 2c receptor) antagonistája is. E kétirányú hatás szinergizmusa következtében ritmikusan nő a noradrenalin és a dopamin szintje, a neuroplaszticitást jelző BDNF szintje és a sejtek túlélése, a hippocampus neurogenézise, és csökken a glutamát neurotranszmitter szintje. Mindez széleskörű antidepresszív hatékonyságot eredményez, hiszen az agomelatinnal nemcsak a negatív affektust, tehát a lehangoltságot, a szorongást és egyéb szembeötlő tüneteket csökkenti, hanem javítja a rejtetteket is, tehát növeli a hiányzó pozitív affektusokat, az érdeklődést, az örömmérsékletet és a motivációt.

## Eltérő betegpreferenciák

Az elmúlt években a depressziós betegek kezelésére széleskörűen alkalmazott szerotonerg szerek (SSRI, SNRI) elsősorban a túlzott negatív emóciókat csökkentik, és ennek következtében a remisszió megítélésében a klinikusok a negatív affektusok változására figyeltek leginkább, ami mellett a pozitív affektusok visszatérésére nem helyeztek hangsúlyt. Azonban, ha a depressziós betegeket kérdezzük arról, hogy mitől érzik úgy, hogy jobban vannak, akkor egész más preferenciáról számolnak be. *P. M. Llorca* professzor (Clermont-Ferrand, Franciaország) előadásából megtudtuk, hogy első helyen a pozitív mentális egészség meglétét említik, a remény, az életerő, és az önbizalom visszatérését, azt, hogy úgy érzik magukat, mint a betegségüket megelőzően. Fontos, hogy a napi tevékenységüket a munkában, otthon vagy az iskolában a korábban megszokott szinten tudják végezni. Az érzelmi élet és a társas kapcsolatok rendeződésének igénye mind-mind megelőzi a depresszió tüneteinek pusztas csökkenésének igényét. A betegek megítélése a remisszió kritériumainak a sorrendjéről eltér a kezelőorvosok szempontjaitól. A klinikai gyakorlatban a depressziós betegek állapotát különböző mérőskálák segítségével határozzák meg (pl. HAMILTON), amik elsősorban a depresszió negatív affektusainak a csökkenésére fókuszálnak, és bizonyos pontszám alatt remisszióról beszélnek. Ez jelenik meg a randomizált klinikai vizsgálatokban is, miközben a beteg ezt

1. ábra: A depresszió tünetei és a funkcionalitás közötti kapcsolat diagnosztizált major depressziós betegek körében (n=434)

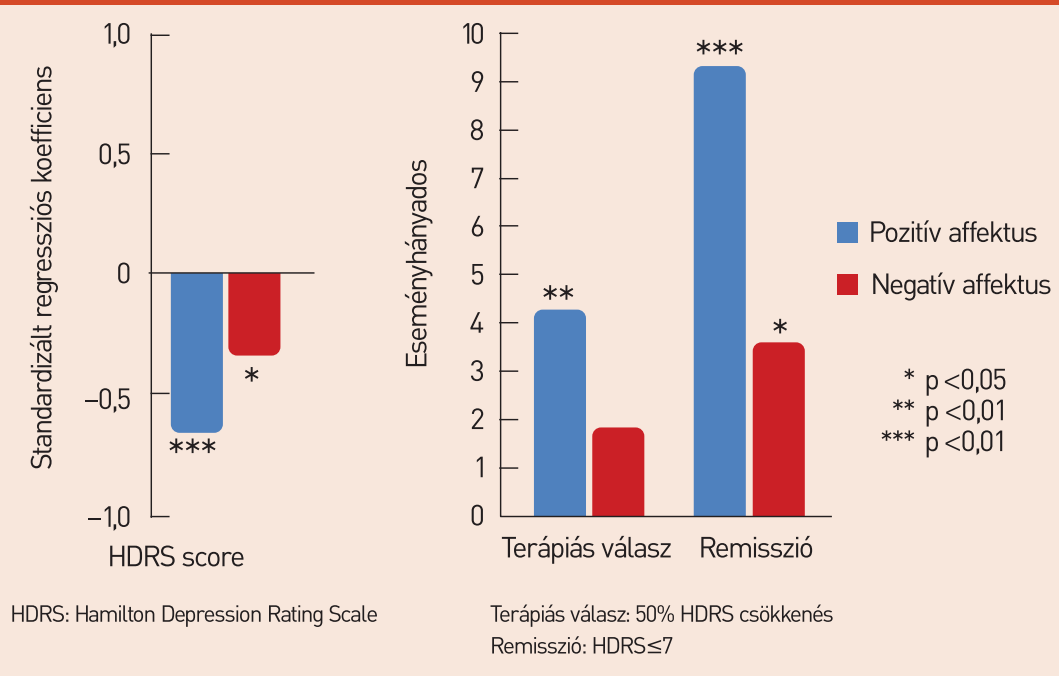


nem mindig éli meg remisszióként. A depressziós tünetek előfordulását és azok funkcionalitásra gyakorolt hatását egy koordináta rendszerben ábrázolva az tűnik ki, hogy legnagyobb jelentősége az öröme és az érdeklődés hiányának, valamint a fásult, enervált állapotnak van, vagyis ezek helyreállítása van a legnagyobb befolyással arra, hogy a depressziós beteg újra jól érezze magát (1. ábra). Guy Goodwin, az oxfordi egyetem professzora előadásában részletesen elemezte a depresszió összetevőit, és azok hatását. Elmondta, hogy a pozitív affektusok (öröme, érdeklődés, energia, remény, lelkesedés, motiváció, éberség, önbizalom) létfontosságúak a mindennapok funkcionalitásához, míg a negatív affektusok (nyomott kedélyállapot, szorongás, félelem, ingerlékenység, szomorúság, bűntudat, bizalmatlanság, elhagyatottság-érzés, indulatok) megszüntetése csupán az ehhez vezető első lépés. Vizsgálatok szerint a depresszió kezelése során a pozitív affektusok első héten bekövetkező változása a negatív affektusok változásához képest sokkal inkább előrejelzője a kezelés 6. hetében vizsgált remisszióknak (2. ábra). Goodwin professzor az előadás üzeneteként azt fogalmazta meg, hogy a major depresszióra a homeostasis zavaraként kell tekinteni, és a kezelésében az eddig elhanyagolt szempont, az anhedónia, vagyis az örömezés képességére nagyobb figyelmet kell fordítani.

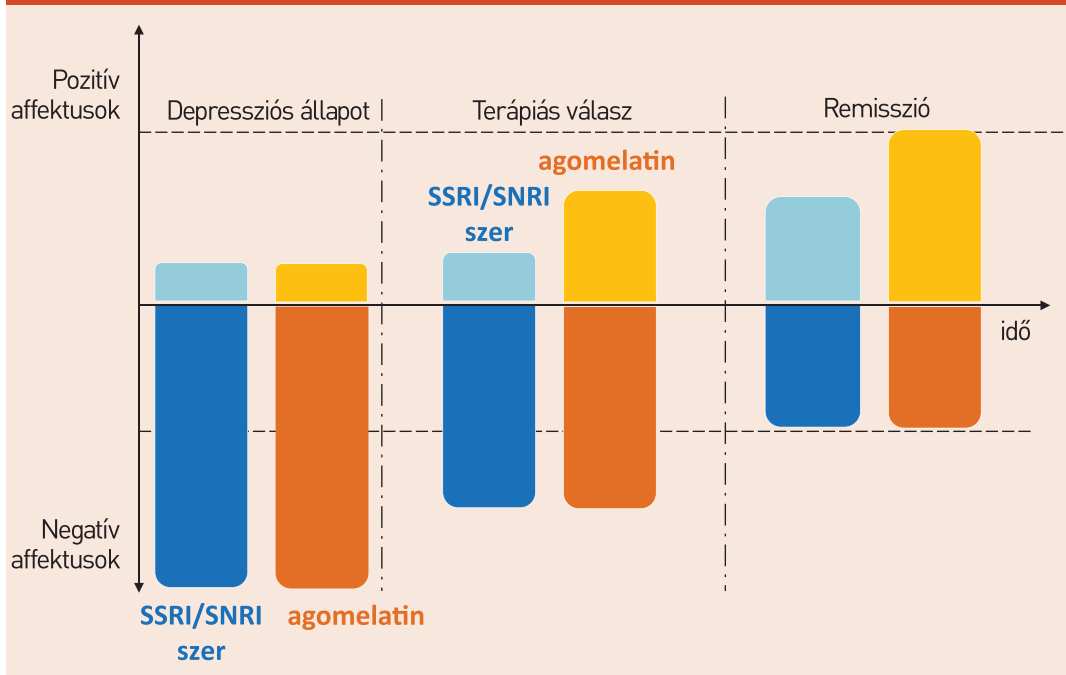
### Az agomelatin teljesebb remissziót nyújt

Az agomelatin – helyesen alkalmazva: dózis, bevétel ideje, váltás esetén az előző gyógyszer elhagyásának fokozatossága – hatékonyan javítja a negatív affektusokat és gyorsan helyreállítja a pozitív affektusokat, ellentétben a többi antidepresszív szerrel – röviden így összegezte PM Llorca professzor előadásában a major depresszióban alkalmazott agomelatin hatását, amit klinikai vizsgálatokból származó evidenciák és a mindennapi gyakorlati tapasztalatok is alátámasztanak. Míg az agomelatin a többi antidepresszív szerrel azonos mértékben javítja a negatív affektusokat, ezen belül a szorongást kiemelkedően, addig a pozitív affektusokat már a kezelés korai fázisában is képes helyreállítani. Az agomelatin SSRI/SNRI készítményekhez viszonyított karakterisztikai különbségét jól mutatja a 3. ábra. Ennek magyarázatául az agomelatin eltérő molekulaszervezete és az összetett hatásmechanizmusa szolgál. A tapasztalatok azt mutatják, hogy a hagyományos antidepresszív szerekkel való, hatékonyak vélt

**2. ábra: A pozitív affektusok első héten bekövetkező változása előre jelzi a hatodik héten vizsgált remissziót**



**3. ábra: Az SSRI/SNRI szerek és az agomelatin negatív és pozitív affektusokra gyakorolt hatásának különbsége**



kezelés során sok esetben az anhedónia maradványtünetként megmarad. Ennek a külső szemlélő gyakran nem tulajdonít jelentőséget, hiszen az, hogy valakinek nincs öröme az életben – főleg a hazai környezetben – nem számít problémának. A depressziós beteg viszont úgy érzi, hogy korábban volt öröme az életben, azonban ez nem tér vissza, vagyis úgy éli meg, hogy ő nem ugyanaz az őnmaga. Zimmerman 2006-os vizsgálata rámutatott arra, hogy milyen fontos, hogy a depressziós beteg úgy érezze, hogy őnmaga, mivel ezt azonosítja a remisszióval. Akit hagyományos antidepresszív szerrel kezelnek, de a pozitív affektus nem tér vissza és az anhedóniából eredő tünetek megmaradnak, az a depressziós beteg belesüpped a

„nem vagyok a régi” érzésbe, a környezete pedig azt gondolja, hogy „megtörte az élet”, megöregedett, megváltozott. Holott a depresszió kezelésének a hiányosságáról van szó, arról, hogy az anhedónia még mindig fennáll, amit agomelatin segítségével lehetne kezelni. A szimpóziumon elhangzott előadások arról győzték meg a hallgatóságot, hogy az agomelatin hatására a depressziós beteg újra a régi lehet. Hogy ez mennyire nem csak „úri mulatság”, azt azzal támasztották alá az előadók, hogy a pozitív affektus visszatérésének elmaradása komoly szomatikus (leginkább kardiovaszkuláris) rizikótényezőt jelent a beteg életében, de ez már egy másik cikk témája...