

Agomelatin hatása a major depresszió szorongásos tüneteire

A major depresszió világszerte az egyik legjelentősebb közegészségügyi problémává kezd válni: a szenvedés mellett a tartós funkcióképtelenség, a munkaképtelenség és a rokkantsággal leélt életévek (DALY) egyik vezető oka.

A szorongás a major depressziós epizódok gyakori kísérője: a STAR*D vizsgálatban szignifikáns (a HAMD skála szorongásos faktorán ≥ 7 pontos) szorongást észleltek az alapellátásban kezelték 49%-ánál és a szakorvos által kezelték 42%-ánál. Major depressziókban a kifejezett szorongás súlyosabb és tartósabb epizódra utal, fokozza a funkciókárosodást, gyakoribb visszaesésekkel és nagyobb szuicid kockázattal jár.

A korszerű antidepresszívumok, köztük a leggyakrabban használt SSRI és az SNRI szerek (mint például a fluoxetin, a sertralin, az escitalopram vagy a venlafaxin) depresszióellenes hatásosságuk mellett bizonyított szorongásoldó tulajdonságokkal is rendelkeznek. Ugyanakkor az is ismert, hogy a súlyos szorongással kísért depressziós epizódok farmakoterápiára nehezebben reagálnak, több a maradványtünet és gyakoribb a korai visszaesés.

Az agomelatin sajátos melatonerg-serotonerg hatásmechanizmusa alapvetően eltér a többi ma használatos antidepresszívumétól. Antidepresszív hatásossága mellett preklinikai vizsgálatokban (kísérletes modellekben) ugyanakkor azokhoz hasonló, kifejezett szorongásoldó sajátságokkal is rendelkezik, ami feltehetően a szerotonin 5HT_{2C} receptor antagonistá tulajdonságával függ össze. Ennek megfelelően egy kontrollált klinikai vizsgálat generalizált szorongásban is bizonyította az agomelatin meggyőző anxiolitikus hatásosságát.

Az alább bemutatott metaanalitikus vizsgálat hat véletlen besorolásos klinikai vizsgálat adatainak összegzésével elemzi az agomelatin hatásosságát a major depressziót kísérő szorongásos tünetekre. A referenciaszer három vizsgálatban placebo, három másikban aktív antidepresszívum (fluoxetin, sertralin, illetve venlafaxin) volt.

Az összesített metaelemzés forrásadatai

Mind a hat kiinduló tanulmány multicentrikus, véletlen besorolásos, kettős vak klinikai vizsgálat volt, közülük háromban placebo, három másikban pedig egy-egy ismert antidepresszívum szolgált kontrollként. Mind a hat vizsgálat az agomelatin akut, rövid távú (6–8 hetes) hatásait elemezte és a hatásosságot minden esetben a Hamilton Depresszió skálával (HAMD) és a Hamilton Szorongás skálával (HAMA) mérték. Négy esetben a HAMD skála összpontszáma volt a vizsgálat elsődleges célváltozója, két referenciaszerrel összehason-

lító vizsgálatban pedig azok másodlagos hatásmérő mutatója – az egyik esetben az aktigráfia, a másikban pedig az alvás szubjektív minőségét követő LSEQ („Leeds Sleep Evaluation Questionnaire”) után.

Valamennyi vizsgálati populációt 18–65 év közötti, a DSM-IV kritériumainak megfelelő major depressziós epizódban szenvedő betegek alkották, akikben a MINI interjú segítségével zártak ki minden más komorbid pszichiátriai zavart. Az agomelatin mellett kísérő gyógyszerként szükség esetén kizárólag kis dózisu benzodiazepineket vagy zopiclont/zolpidimet engedélyeztek.

A kiinduló vizsgálatokból az alábbi adatokat összegezték: HAMA összpontszám, HAMA pszichés és szomatikus faktor, HAMD összpontszám, HAMD szorongásos faktor (a 10. és 11. tétel összege), HAMD összpontszám a szorongásos tételek nélkül (HAMD-anx). Az elemzéseket a fenti mutatók 2. és 4. heti értékeivel végezték először a teljes betegcsoportban (N = 721), azután az induláskor kifejezett szorongásos tünetekkel – HAMD szorongásos faktor ≥ 5 – jellemzett alcsoportban (N = 453, a teljes populáció 63%-a), végül pedig külön azokban is, akik egyáltalán nem kaptak kísérő gyógyszereket (benzodiazepineket vagy „z-szereket”). Az agomelatin hatásosságát a referenciaszerekkel szemben standard statisztikai módszerekkel (variancia- és kovariancia-analízissel) vizsgálták, a hatásnagyságokat pedig a metaanalízisben szokásos módon számították

Eredmények

A teljes betegcsoportban

Az agomelatin minden vizsgált változóval mérve (HAMA összpontszám, pszichés/szomatikus faktor, HAMD szorongásos faktor), két és négy hét után egyaránt szignifikánsan hatásosabbnak mutatkozott a szorongásos tünetek csökkentésében, mint a placebo (1. ábra, bal oldali grafikon). Lényegében ugyanezt az eredményt kapták a kísérő gyógyszerektől mindvégig mentes betegek alcsoportjában; ez meggyőzően jelzi, hogy az agomelatin hatásosságát az esetileg engedélyezett benzodiazepinek vagy a „z-altatók” érdemben nem befolyásolták. Az agomelatin a legtöbb vizsgált változóval mérve – bár különböző mértékben – legalább olyan hatásos szorongásoldónak bizonyult, mint a sertralin, a fluoxetin vagy a venlafaxin (az eredeti vizsgálatokban külön-külön az agomelatin szorongáscsökkentő hatása szignifikánsan felülmúlta a sertralint és statisztikailag egyenértékűnek mutatkozott a fluoxetinnel, illetve a venlafaxinnal). A HAMA összpont-

szám együttes hatásnagyság-különbsége az agomelatin javára 1,39-nek, a HAMA pszichés faktorának számított hatáskülönbsége 0,73-nak, a HAMA szomatikus faktoráé 0,65-nek, végül a HAMD szorongásos faktoráé csupán 0,20-nak adódott; a legutolsó érték kivételével az összes többi statisztikailag szignifikáns.

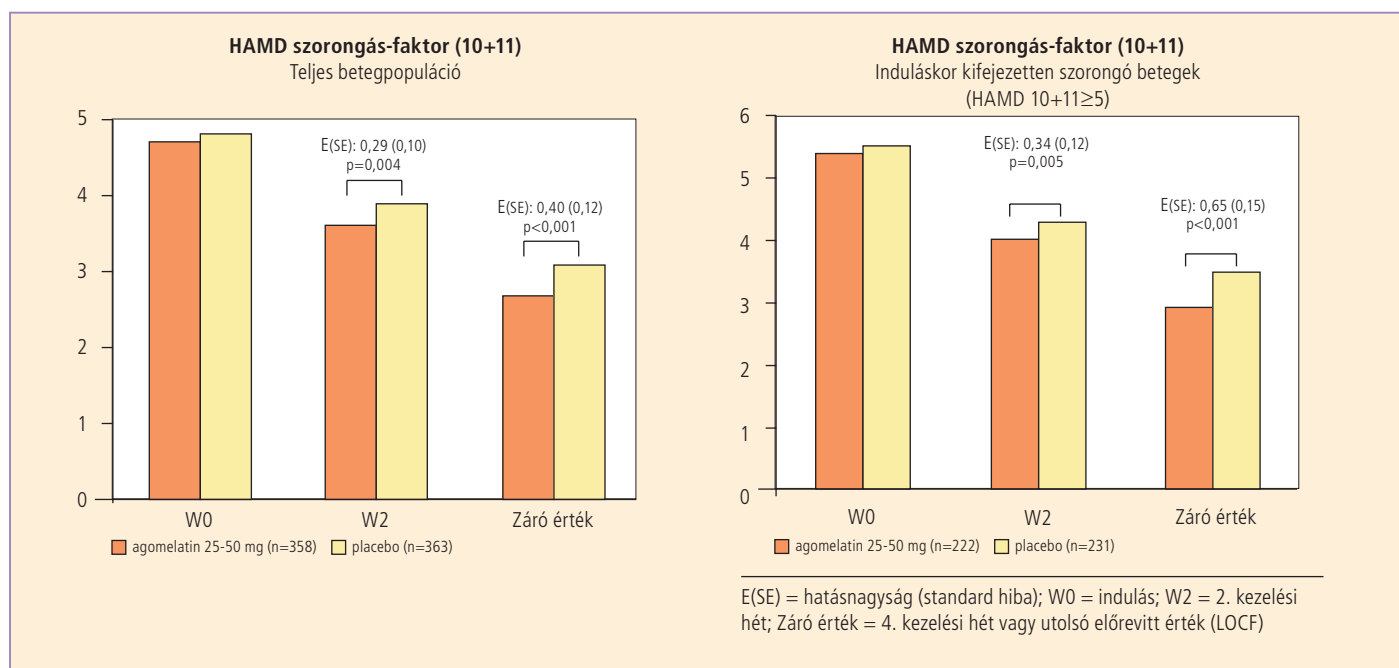
Az induláskor fokozottan szorongó betegek csoportjában

Az agomelatin valamennyi vizsgált változó szerint szignifikánsan hatásosabbnak mutatkozott a szorongásos tünetek csökkenésében, mint a placebo (1. ábra, jobb oldali grafikon). A különböző skálapontszámok hatásnagyság-különbségei ebben az alcsoportban még kifejezettebben voltak, 1,86-tól 4,68-ig terjedtek. Fontos megfigyelés, hogy az induláskor fokozottan szorongó betegek alcsoportjában az agomelatin HAMD összpontszámmal mért antidepresszív hatása is nagyobb mértékben múlta felül a placebót (E = 4,36) mint a teljes populációban (E = 2,86). A különbség ráadásul nem is kizárólag a szorongásos tünetek javulásából adódott, mert a szorongásos tételek kihagyásával számított (HAMD-anx) pontszám továbbra is tükrözte az agomelatin antidepresszív hatástöbbletét ebben a csoportban (E = 3,73 vs. 2,38). Az agomelatin szorongásoldó hatása már a második kezelési héten szignifikánsan felülmúlta a placebót

(E = 3,5), és a hatáskülönbség a kezelés végéig tovább nőtt (E = 3,73). Gyakorlatilag ugyanezt az eredményt kapták azoknak a (fokozottan szorongó) betegeknek az alcsoportjában is, akik a kezelés során egyszer sem kaptak benzodiazepineket vagy altatókat (E = 3,48).

Az aktív szerekkel végzett összehasonlítás kicsit változatosabb képet mutatott, de összességében az agomelatin legalább egyenértékű, és esetenként szignifikánsan kedvezőbb szorongásoldó hatását igazolta. A három vizsgálat összegzett HAMA pontszámával mérve az agomelatin hatásosabbnak bizonyult, mint a három SSRI/SNRI szer átlaga (E = 1,73; p = 0,032) és hasonló képet mutatott a HAMA pszichés faktora (E = 1,10; p = 0,014) is. A HAMA szomatikus szorongás hasonló irányú különbsége nem érte el a statisztikai szignifikancia határát, mint ahogy az egyes összehasonlító szerekkel szemben külön-külön számolt, az agomelatin javára mutató hatásnagyságok többsége sem.

A súlyosabban szorongó betegek alcsoportjában az agomelatin antidepresszív hatása is felülmúlta az SSRI/SNRI szerek átlagát (E = 1,32; p < 0,03), bár ez az egyes szerekkel szemben külön-külön számolva statisztikailag nem bizonyult szignifikánsnak. Az aktív szerek vs. placebo különbségek a kifejezetten szorongó betegek alcsoportjában úgyszintén következetesen nagyobbak voltak, ez akkor is érvényes maradt, ha a HAMD összpontszámából a szorongásos tételeket kihagyták (összesített E = 1,45; p < 0,001).



1. ábra. Az agomelatin rövid távú szorongásoldó hatása placeboval szemben major depressziós betegekben

Következtetések

A hat klinikai vizsgálat adatainak összevont elemzése meggyőzően bizonyítja, hogy az agomelatin szorongásoldó hatása major depresszióban szignifikánsan felülmúlja a placebo hatását, és ez még fokozottabban érvényes súlyos kezdeti szorongás esetén. Ebben tehát az agomelatin megegyezik a többi korszerű antidepresszívummal: valamennyi enyhíti a major depresszió szorongásos tüneteit (fordítva nem igaz: a szorongásoldóknak depresszióban nincs mérhető antidepresszív hatásuk!). A HAMA összpontszámmal mérve az agomelatin szorongásoldó hatása egyenként is eléri vagy felülmúlja a vele összehasonlított SSRI/SNRI szerek (fluoxetin, sertralin, venlafaxin) hasonló hatását, az összesített adatbázis elemzésével pedig az agomelatin hatáselőnye statisztikailag is szignifikánsnak adódik.

Bár a legtöbb antidepresszívum képes mérsékelni a major depresszió (és a bipoláris depresszió) szorongásos tüneteit, de általános klinikai tapasztalat, hogy súlyosabb kezdeti szorongás esetén a farmakoterápia várható hatékonysága gyakran csökken. Ezért különösen figyelemre méltó az a megfigyelés, hogy az agomelatin szorongásoldó hatása ebben a csoportban még kifejezettebben érvényesül, vagyis jelentősebben múlja felül a placebo (és a vele összehasonlított SSRI/SNRI szerek) anxiolitikus hatását. A HAMA faktorai azt is tükrözik, hogy az agomelatin a szorongás pszichés, illetve szomatikus komponenseire egyaránt, közel hasonló mértékben hatásos; ez egyáltalán nem minden anxiolitikus szer esetében igaz, de az agomelatin esetében már a generalizált szorongásos vizsgálatban is ugyanezt tapasztalták.

A bemutatott vizsgálatnak természetesen korlátai is vannak, melyeket az eredmények általánosítása előtt érdemes átgondolni. A forrásadatok kizárólag randomizált klinikai vizsgálatokból származnak, az azokba bevonható betegek pedig különböznek a „való életben” kezelt betegpopulációktól (ahol gyakori a komorbiditás vagy a szerfüggőség). Az összesített elemzésbe bevont major depressziós betegek szorongásos tünetei abszolút mértékben enyhébbek voltak, mint ami például generalizált szorongásos betegekben jellemző. Végül az sem hagyható figyelmen kívül, hogy az elemzésekben használt hatásmérő változók, mint a HAMD vagy a HAMA, részleges átfedéseik ellenére eltérő hangsúlyokkal rendelkeznek és így a belőlük levont következtetések is különbözhetnek.

Mindez azonban nem gyengíti az itt bemutatott elemzés összefoglaló következtetését: azt, hogy az agomelatin gyorsan (már két héten belül) és meggyőzően csökkenti a major depressziós betegek szorongásos tüneteit. Szorongásoldó hatása egyenértékű vagy kifejezettebb, mint a széles körben használt SSRI/SNRI szereké, ugyanakkor azoknál kedvezőbb tolerálhatósága és a kezelés végén a diszkontinuációs tünetek teljes hiánya klinikailag igen kedvező alternatívát jelenthet.

Az ismertető az alábbi közlemény alapján készült:

Stein DJ, Blanchot FP, Kennedy SH: Efficacy of the novel antidepressant agomelatine for anxiety symptoms in major depression. *Human Psychopharmacol* 2013, 28: 151-195.

A különszám megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.

A közleményben szereplő információ a szerző(k) nézeteit tükrözi, amelyek eltérhetnek a Professional Publishing Hungary Kft. Medical Scientific Divízió szerkesztősége, az Orvostovábbképző Szemle szerkesztőbizottsága, és a Servier Hungária Kft. álláspontjától és ajánlásaitól. Bármely említett termék használatakor az érvényes alkalmazási előírás az irányadó.

Szakmai tanácsadó: Prof. dr. Bánki M. Csaba
Felelős szerkesztő: Dr. Nagy Judit

Kiadta:
Professional Publishing Hungary Kft., Medical Scientific Divízió
1037 Budapest, Montevideo u. 3/b.
Levélcím: 1300 Budapest, Pf. 157
Telefon: 430-4500, fax: 430-4519

Borítókép: DEPOSITPHOTOS

© Professional Publishing Hungary Kft. Medical Scientific Divízió Budapest, és a Servier Hungária Kft. Budapest, 2013.

Reprodukálása bármely módon és bármely nyelven egészben vagy részben a Professional Publishing Hungary Kft. Medical Scientific Divízió (Budapest), és a Servier Hungária Kft. (Budapest) előzetes írásos engedélye nélkül szigorúan tilos.

A közölt cikkekből olvasható vélemény a szerző álláspontját tükrözi, és nem tekinthető a szponzor, a kiadó, illetve az Orvostovábbképző Szemle Szerkesztőbizottsága véleményének. Minden orvosnak saját klinikai tapasztalatára kell támaszkodnia valamennyi döntésének meghozatalakor, figyelembe véve a kezelés előnyeit a mellékhatásokkal szemben. Döntése előtt ismerkedjen meg a cikkben említett termékek alkalmazási előírataival. További információért forduljon a Servier Hungária Kft.-hez 1062 Budapest, Váci út 1–3. Telefon: 06-1/238-7799.