

AGOMELATIN: AZ ELSŐ „MELATONINERG” ANTIDEPRESSZÍVUM

Bánki M. Csaba

Pszichiátriai Szakkórház, Nagykálló

Érkezett: 2006. aug. 30. Elfogadva: 2006. szept. 12.

ÖSSZEFOGLALÁS

A depressziók és a biológiai ritmusok zavarai közötti kapcsolat régóta jól ismert. A diurnális ritmusok egyik közvetítője a melatonin-tengely és a vele szorosan kapcsolódó szerotonerg, ill. noradrenerg rendszerek, amelyek depresszióban gyakran és jól mérhetően megváltoznak.

Az agomelatin egy újszerű antidepresszívum, a melatonin MT₁ és MT₂ receptorainak direkt agonistája és emellett a szerotonin 5HT_{2C} receptor szelektív antagonistája. Más receptorokhoz gyakorlatilag nem kötődik. Kísérletes modellekben antidepresszívumokra és szorongásoldókra jellemző tulajdonságokat mutat, alvás-elősegítő és képes a deszinkronizált biológiai ritmusokat reszinkronizálni.

Kontrollált klinikai vizsgálatokban az agomelatin a standard SSRI/SNRI szerekkel egyenértékű antidepresszívumnak mutatkozik, ugyanakkor biztonságosnak és nagyon jól tűrhetőnek látszik. Mellékhatásai gyakorlatilag nem különböznek a placebo mellett észlelt jelenségektől. Kedvező hatása van az alvás struktúrájára és szubjektív minőségére, a referenciaként használt SNRI-nél szignifikánsan kevesebb szexuális zavart okoz, hirtelen elhagyását nem kíséri diszkontinuációs tünetegyüttes. Az eddigi vizsgálatokban a kiesési arány szembeötlően alacsony, ami jó terápiás együttműködést ígér. Mivel a depressziók kezelése még korántsem megoldott, szükség van az újszerű hatásmechanizmusú, a meglévő szerekhez képest kedvező tulajdonságokkal rendelkező fejlesztésekre.

KULCSSZAVAK: depresszió – melatonin – diurnális ritmusok – agomelatin

AGOMELATIN: THE FIRST “MELATONINERGIC” ANTIDEPRESSANT

The intimate relationship between depressive disorders and biological rhythm disturbances has long been known. One major component in diurnal rhythm regulation in mammals, like humans, is the melatonin axis and its close connections with serotonergic and noradrenergic structures. In major depression various functional anomalies have been shown in all of these systems.

Agomelatin is a novel antidepressant with direct agonist activity at the melatonin MT₁ and MT₂ receptors, and a selective antagonist action at the serotonin 5HT_{2C} receptor. It has no measurable affinity to any other known receptor. In animal models agomelatin has antidepressant-like and anxiolytic-like properties, it promotes sleep, and is able to resynchronize various experimentally uncoupled or phase-shifted biological rhythms.

In randomized and controlled clinical trials agomelatin appears to be an effective antidepressant, comparable to standard SSRI/SNRI drugs, with excellent safety and tolerability profile. It usually produces mild and transient side effects, similar to those seen in patients receiving placebo. Sleep architecture and subjective measures of sleep quality¹⁰⁵ may also respond favorably. Agomelatin causes significantly less sexual dysfunction than a reference SNRI. No discontinuation symptoms have been observed upon abrupt withdrawal. The overall dropout rates in the clinical trials have been remarkably low, suggesting good acceptability and compliance. Even though most current antidepressants are effective, they also have weaknesses; therefore we still need innovative drugs with novel biochemical actions, faster efficacy and/or better tolerability.

KEYWORDS: depression – melatonin – circadian rhythms – agomelatin

Bevezetés

A major depresszió világszerte az egyik leggyakoribb, hatásaiban és következményeiben pedig az egyik súlyosabb pszichiátriai zavar. Az Egyesült Államokban a lakosságnak több mint 16%-a, Európában körülbelül 13%-a élete során legalább egyszer átél súlyos depressziós epizódot; az egy évre számított prevalencia 4–7% között mozog (Kessler és mtsai, 2003; ESEMED csoport, 2004). Annak ellenére, hogy a diagnosztika és a terápiás arzenál az utóbbi évtizedek során igen jelentős – egyes vélemények szerint túlzott – mértékben korszerűsödött, ma is csak a betegek kisebb része, legfeljebb 20–25%-a kap megfelelő kezelést. Egy nem túl régi európai populációs vizsgálat (Lepine és mtsai, 1997) azt találta, hogy a 78.000-es minta major depressziós tüneteket mutató betegeinek 69%-a semmiféle orvosi kezelésben nem részesült, 43%-uk egyáltalán nem is fordult orvoshoz. Részben ez magyarázhatja a depresszióhoz társuló, és társadalmi méretekben is rendkívül súlyos funkciókárosodásokat. A munkaképtelenség, a szociális szerepek ellátásának képtelensége mellett egyre nyilvánvalóbb az összefüggés a depresszió és a fizikai egészség károsodása, számos „testi” (kardiovaszkuláris, mozgásszervi, immunológiai, stb.) betegség között. A WHO adatai szerint a rokantságban leélt életévekért felelős betegségek sorában a major depresszió a második, de tíz éven belül az első lesz (ha máris nem az; a prognózis ugyanis 1990-ben készült).

A depresszió az esetek túlnyomó részében krónikus és visszatérésre (relapszusokra) hajlamos. Öt éven belül a betegek 55%-a legalább egyszer visszaesik, 12%-uk egyáltalán nem gyógyul meg, és csak alig egyharmaduk lesz tartósan tünetmentes (Keller és mtsai, 1992). Tizenöt éves követés a betegek 82%-ában tárt fel relapszust és csak 12%-uk (!) maradt végig remisszióban. A relapszusok egyik valószínű oka a gyakran szuboptimális terápia (túl későn, túl kicsi adagokkal, túl rövid ideig, esetleg kevésbé szerencsésen választott szerrel), másik fő tényezője a betegek „terápiahűségének”, terápiás együttműködésének közismert nehézsége. Korábbi vizsgálatok szerint a betegek harmada egyáltalán ki sem váltja a felírt gyógyszert, a kezelést elkezdők harmada-negyede pedig egy hónap után abbahagyja; még nagyobb gond, hogy ezt általában nem közlik a kezelőorvosukkal (Katon és mtsai, 1995). Bár újabban sokfelé divat vitatni, a depresszió elégtelen kezelése az egyik fő tényező a depressziós betegek kiugró szuicid halálozásá-

ban (minden hatodik-nyolcadik beteg önmaga vet véget az életének) és abban is, hogy a rekurrens depressziós betegek átlagosan 10 évvel rövidebb ideig élnek. Ez a riasztó tény nem kizárólag az öngyilkosságokból adódik, hanem a depresszióval járó fokozott „testi” morbiditás és a társult betegségek rosszabb prognózisa is jelentős mértékben hozzájárul (Angst és mtsai, 2002).

Bár több mint ötven éve rendelkezünk hatékony antidepresszívumokkal, a depressziók kezelése ma sem tekinthető megoldottnak. Az összes jelenleg ismert hatóanyag (triciklusos szerek, szelektív szerotonin és/vagy noradrenalin visszavételgátlók, duális szerek, monoaminoxidáz-gátlók, NASSA stb.) vannak ugyanis – sokszor egymáshoz hasonló – gyenge pontjai, illetve árnyoldalai. Egyik sem hatásos például mindenkiben: a betegek 25–40%-a bármelyikre rezisztens lehet. Egyik sem hat elég gyorsan: bár a megszokott 2–3–4 hetes várakozási idő egyes szerek esetében – megfelelő adagolás mellett – valamivel rövidebb lehet ugyan, de a beteg számára 6–12 nap is igen hosszúnak tűnhet. Az újabb szerek a korábbiaknál sokkal jobban tolerálhatók, de például az SSRI szerek súlyváltozást és szexuális diszfunkciót indukáló hatásai gyakran problematikusak. A régebbi triciklusos molekulák főleg a toxicitás és a gyakran zavaró, kellemetlen, esetenként veszélyes antikolinerg, antihisztamin és kardiovaszkuláris mellékhatások sokasága miatt szorultak háttérbe.

A duális szerek a megfelelő adagban javíthatják a hatékonyságot és jobb eséllyel vezetnek teljes tünetmentességhez (remisszióhoz). A fizikai, szomatikus tüneteket is kedvezőbben befolyásolják, bár ennek esetenként a mellékhatások megszaporodása lehet az ára. Hasonlóan ígéretes egy újabb generációs SSRI molekula, melynek ráadásul a tolerabilitása is kedvezőnek tűnik.

A legtöbb mai antidepresszívum csak közvetve, a depresszió enyhítésén keresztül javítja az alvást. Némelyik szer rendelkezik ugyan – főleg kezdeti – szedatív hatással, ami viszont gyakran nappali álmoságot is előidézhet. Mások előnytelenül befolyásolhatják az alvásszerkezetet, így például a REM-ciklusokat (bár ezt a betegek közvetlenül nem érzékelik).

Egyre több szó esik mostanában az antidepresszív kúra befejezésekor néha fellépő „megszakítási szindrómáról” (discontinuation syndrome). Ez elsősorban a rövid felezésű szerek, manapság főleg egyes SSRI-k hirtelen elhagyásakor jelentke-

het és egy-két héten át kellemetlen, bár veszélytelen tünetekkel járhat.

Szükségünk van tehát újabb, és remélhetőleg egyre jobb antidepresszív molekulákra (Montgomery, 2006). Mivel az „ideális” szert még nem találtuk meg, a figyelem a depresszió neurobiológiájának újabb eredményeire irányul. Az egyik ilyen tényező a depressziós epizódok és a biológiai ritmusok között fennálló, a klinikumból régóta ismert, nagyon szembeeső kapcsolat. A depresszió napszaki és szezonális hullámzásait évszázadok óta megfigyelték és tanítják; egyes diurnális zavarok (mint az alvás-ébrenléti ciklus jellemző anomáliái) a diagnosztikus kritériumokban is szerepelnek. Ezért tűnik kézenfekvőnek, hogy a biológiai ritmusokat szabályozó – szinkronizáló – melatonin-tengely receptorain át újszerű antidepresszív hatást lehet elérni.

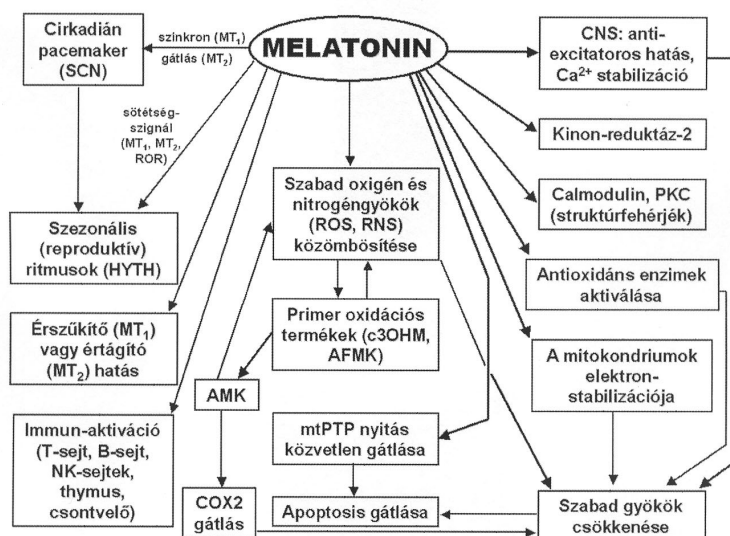
Melatonin és melatonin-anomáliák depresszióban

A melatonin a tobozmirigy (corpus pineale) terméke, amely két enzimatikus lépésben szerotoninból – a depresszió patomechanizmusában központi szerepet játszó neurotranszmitterből – keletkezik. A szintézist az emlős agy központi circadián ritmusvezérlője, a nucleus suprachiasmaticus irányítja, az tehát szigorú napszaki ritmusra jár: melatonin kizárólag éjszaka, sötétben termelődik. A retinát érő fény gyakorlatilag azonnal, 1–2 percen belül leállítja a melatonin-szintézist; az ezt közvetítő pályarendszer anatómiája és élettana jól ismert (Srinivasan és mtsai, 2006).

A melatonin akadálytalanul átjut a vér-agy gáton és megjelenik a liquorban, ahol koncentrációja a plazmáéénak ötszöröse-tízszere is lehet. Napszaki ritmusa a személyre jellemző és meglehetősen stabil (napról-napra csak keveset változik), interindividuíálisan azonban jelentős eltérések vannak: az éjszakai plazmacsúcsok nagysága között akár tízszeres különbség is lehet.

A melatonin hatásai szerteágazóak, számos egymástól különböző élettani funkcióra van hatással. Alapvetően ritmusvezérlő, ezért az alvás-ébrenléti ciklus egyik komponense és kapcsolatban áll a legtöbb endokrin funkció – köztük a HPA-tengely – diurnális periodicitásával. Az agy-

1. ábra: A melatonin jelenleg ismert legfontosabb funkciói



ra egyfajta „endogén anxiolitikumként” hat, befolyásolja a hangulatot, a motivációt és a szexuális késztetést. Immunstimuláló tulajdonságával lassítja a tumornövekedést, tágítja a perifériás ereket, csökkenti a testhőmérsékletet és a vérnyomást, sőt közvetlen antioxidáns hatásokat is mutat (Pantiperumal és mtsai, 2006; Claustrat és mtsai 2005; Macchi és mtsai 2004). Kétféle „klasszikus”, G-proteinhez kapcsolt membránreceptora (MT_1 és MT_2) mellett intracelluláris receptorai is vannak, azon felül közvetlenül képes kötődni a calmodulinhoz, a kinonreduktáz-2 enzimhez és több más strukturális fehérjéhez (1. ábra); ez utóbbiak funkcionális jelentősége ma még csak részben ismert.

Közel három évtizede közölnek – részben elentmondó – adatokat major depressziós betegekben észlelhető melatonin eltérésekről. Emelkedett és csökkent éjszakai melatonin-szinteket egyaránt leírtak, amelyek részben állapotfüggőnek mutatkoznak (Szymanska és mtsai, 2001; Crasson és mtsai, 2004). Korábban egy különálló „melatonin-hiányos szindróma” lehetőségét is felvetették, amelynek egyik tünete a major depresszió lehet (Beck-Friis és mtsai, 1985). Megfigyelték, hogy major depresszióban a melatonin diurnális ritmusa megváltozik, a fázis „előresiet”, és ezt további diurnális ritmus-anomáliák, például a HPA-tengely napszaki cikluszavara is kíséri (Beck-Friis és mtsai, 1985a). A részben egymással ellentétes és csak nehezen reprodukálható eredmények egyik magyarázata talán a melatonin-funkció genetikai variabilitása, az endogén ritmusszabályo-

zásért felelős „óra-gének” (clock genes) sokfélesége, másfelől a melatonin-szekréció gyors reagálása a külső ingerekre, illetve a depresszió sokfélesége. A diurnális zavarokkal leginkább összefüggő szezonális (téli) depresszióban például éppenséggel a melatonin-szekréció fáziskésése jellemző (Wirz-Justice, 2006).

Hasonlóan ellentmondásosak az adatok az antidepresszív terápia melatonin-szekrécióra gyakorolt hatásairól. A korábbi vizsgálatok általában a plazma melatonin-szint, vagy a vizeletben megjelenő melatonin-termék emelkedését észlelték, amit főleg az antidepresszívumok noradrenalin-stimuláló hatásával magyaráztak (Paparrigopoulos és mtsai, 2001), de ellentmondó eredmények is születtek (Srinivasan és mtsai, 2006).

Az adatok úgy foglalhatók össze, hogy major depresszióban a melatonin-funkció csaknem mindig megváltozik, bár a változás iránya, nagysága és természete (amplitúdó, fázis, ciklus) betegenként nagy variabilitást mutat. A melatonin és a szerotonin anyagcsereútjai részben azonosak, továbbá a melatonin-szekréciót jelentős mértékben noradrenerg afferensek szabályozzák. Ezért tűnik ésszerű megközelítésnek a szóbanforgó neurotranszmitter-rendszereket kölcsönhatásaikban vizsgálni – és pontosan ezért látszik érdekesnek és ígéretesnek egy olyan antidepresszívum, mint az agomelatin, amelyik ezeket a hatásokat egyesíti magában.

Az agomelatin farmakológiája

Az agomelatin az eddigi antidepresszívumoktól eltérő kémiai struktúrájú molekula, amelyik két fő hatáskomponenssel rendelkezik: a melatonin mindkét receptorának (MT_1 és MT_2) nagy affinitású agonistája, ugyanakkor a szerotonin $5HT_{2C}$ receptorán erős antagonistá tulajdonsággal rendelkezik. Ennek megfelelően, a melatoninhoz hasonlóan, a nap megfelelő szakában – este – adva alkalmas a megzavart diurnális ritmusok reszinkronizálásra. Jól mérhetően hat a nucleus supra-chiasmaticusra és segíti az elalvást (Fuchs és mtsai, 2006). A szerotonin $5HT_{2C}$ receptor blokkolása közvetítheti az antidepresszív hatások további részét: ezzel a tulajdonsággal ugyanis számos más antidepresszívum, köztük a legtöbb SSRI szintén rendelkezik (Millan és mtsai, 2003). Az $5HT_{2C}$ receptorok tónusosan gátolják a frontális kéreg dopaminerg és noradrenerg aktivitását, e receptorok gátlása tehát abban a régióban – de csak ott – mérhetően fokozott dopamin- és nor-

adrenalin-felszabadulást eredményez. Az agomelatin $5HT_{2C}$ antagonistá hatása azonban más szerotonerg antidepresszívumoktól, így az SSRI szerektől eltérően kizárólag erre az egyetlen egy receptor-altípusra korlátozódik: a klinikai antidepresszív hatásban sokszor kulcsfontosságúnak tartott $5HT_{1A}$ receptorstimuláció és a tartós kezelés során fokozatosan kialakuló $5HT_{1A}$ -deszenzitizáció itt teljesen elmarad. Az agomelatin kötődése bármely más ismert receptortípushoz szintén jelentéktelen.

Kísérletes depresszió-modellekben, így különösen a krónikus stressz-modellekben az agomelatin a mai standard antidepresszívumokhoz hasonló aktivitást mutat (Bourin és mtsai, 2004; Papp és mtsai, 2003). A viselkedési tüneteken túl a stresszhatásra túlműködő HPA-tengely aktivitását is normalizálja, rendezi az alvás-ébrenlét ritmusát és az éjszakai alvás struktúráját (Fuchs és mtsai, 2006). Más vizsgálatokban egyértelmű anxiolitikus tulajdonságokat mutat (Papp és mtsai, 2006), illetve hatékonyan potenciálja a benzodiazepinek szorongásoldó hatását. Figyelemre méltó, hogy a melatonin maga ilyen hatásokkal nem rendelkezik. Ami pedig legújabb ismereteink szerint talán az egyik legfontosabb tényező: az agomelatin – tartós kezelés során – serkenti a hippocampus (illetve azon belül a gyrus dentatus) neurogenesisét. Három heti agomelatin-adagolás után szignifikánsan megnő az újonnan képződött neuronok (szemcse-sejtek) száma, a további kezelés pedig segíti ezek túlélését (Banász és mtsai, 2006).

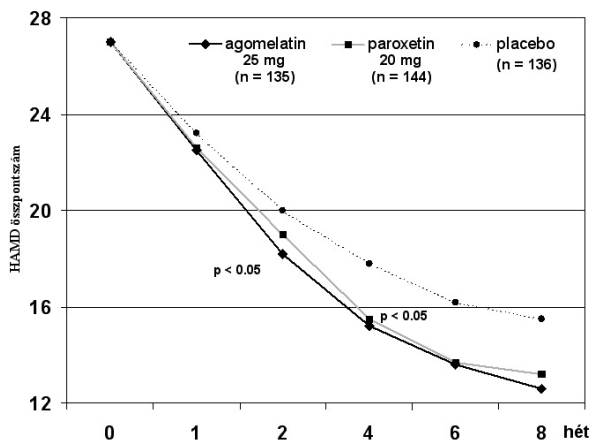
Klinikai vizsgálatok

Hatékonyság

Több multicentrikus, multinacionális, randomizált, placebóval és aktív szerrel kontrollált klinikai vizsgálat igazolta az agomelatin hatékonyságát major depressziós betegekben.

Az első nagyszabású, dóziskereső vizsgálatban összesen 711 beteget randomizáltak, akik a három agomelatin dózis (napi 1, 5, és 25 mg) valamelyikét, illetve 20 mg paroxetint vagy placebo-t kaptak. 8 heti kezelés után a 25 mg/nap agomelatin dózis szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebonál és egyenértékűnek a paroxetin-kezeléssel (Lôo és mtsai, 2002). A különbség már a második héten jól érzékelhető volt (2. ábra) és szignifikánsan elkülönült a placebo-csoporttól, miközben a paroxetin csak a negyedik héttől múlta felül szignifikánsan a placebo hatását. Hasonló eredményt mu-

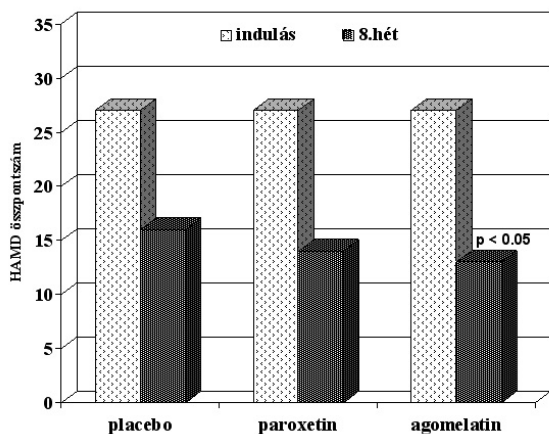
2. ábra. Agomelatin, paroxetin és placebo major depressziós betegekben



tatott a Montgomery-Åsberg (MADRS) skála, illetve a globális klinikai impresszió (CGI). Ez arra utalhat, hogy az agomelatin hatása a klasszikus SSRI szereknél, vagy legalábbis a paroxetinnél hamarabb érzékelhető, ami egyértelmű klinikai előny.

Gyakran felmerülő kérdés az új, biztonságos és jól tolerálható antidepresszívumok hatékonysága kifejezetten súlyos, esetenként hospitalizációt igénylő depressziókban. Egyes vélemények szerint ilyenkor csak a régebbi triciklusos szerek igazán megbízhatóak (habár ezt számos randomizált és kontrollált klinikai vizsgálat eredménye cáfolja). Ezért a fenti vizsgálatban külön is elemezték az agomelatin hatékonyságát a legsúlyosabb (induló HAMD ≥ 25, n=586) betegek alcsoportjában. Amint a 3. ábra mutatja, napi 25 mg agomelatin ebben a csoportban is meggyőzően hatékony volt: az átlagos HAMD értéket több mint 50%-kal (sta-

3. ábra. Agomelatin, paroxetin és placebo súlyos (induló HAMD ≥ 25) depressziós betegekben



tisztikailag szignifikánsan) csökkentette, és ezzel kissé felül is múlta a paroxetin hatékonyságát.

Nagyon hasonló eredményekkel zárult egy második randomizált és placebo-kontrollált, kettős-vak vizsgálat (Kennedy és mtsa, 2006), ahol a hat hetes agomelatin-kezelés a betegek 49%-ában volt eredményes (azaz, a HAMD összpontszám legalább 50%-kal csökkent), szemben a placebo 34%-ával. A vizsgálatban összesen randomizált 212 beteg közül az agomelatin csoport 21%-a, míg a placebo csoport 13%-a jutott a hatodik héten remisszióba. Ebben a vizsgálatban lehetőség volt a gyógyszer flexibilis adagolására: a kellően nem reagálók 2 hét után napi 50 mg agomelatin (illetve kétszeres „adag” placebót) kaphattak. Dózisemelésre mindkét csoport betegeinek egyharmadában, csaknem azonos arányban (34%, illetve 37%) került sor. A súlyosan depressziós betegek alcsoportjában itt is szignifikáns előny mutatkozott az agomelatin javára: ebben az alcsoportban a terápiás siker aránya 49% volt (placebo: 31%), a remisszió aránya pedig 21% (placebo: 12%). Itt kell megjegyezni, hogy a remisszió eléréséhez major depresszióban 6 hét csak a legritkább esetekben elegendő.

A dóziskereső vizsgálatban (Lôo és mtsai, 2002) külön is elemezték az agomelatin szorongásoldó hatását. A Hamilton Szorongás Skála (HAMA) pontszámcsökkenése az agomelatin csoportban már a 4. kezelési héten szignifikánsan meghaladta a placebo hatását. A különbség a 8. hétig fennmaradt. Bár az agomelatin szorongásoldó hatását a preklinikai vizsgálatok előre jelezték és alátámasztották (Millan és mtsai, 2005; Papp és mtsai, 2006) ennek meggyőző klinikai igazolására még további vizsgálatok szükségesek.

Tolerabilitás

Az agomelatin minden eddig elvégzett vizsgálatban igen jól tűrhetőnek bizonyult, a mellékhatások gyakorisága és súlyossága a placebo-hoz hasonlítható (Den Boer és mtsai, 2006). Leggyakrabban fejfájás, ritkábban szédülés, hányinger, fáradékonyság fordult elő (4–9%-ban), de csak a szédülés gyakorisága haladta meg a placebo-csoportban észlelt hasonló jelenségeket (9% vs. 5%). Ezek a tünetek szignifikánsan ritkábbak és enyhébbek voltak, mint paroxetin kezelés mellett (Lôo és mtsai, 2002). A mellékhatások általában az első 1–2 hétben jelentkeztek, az esetek döntő többségében átmenetinek bizonyultak és egyszerűen sem igényeltek specifikus beavatkozást. Az ago-

melatinnal kapcsolatban biztonsági aggály nem merült fel, váratlan vagy súlyos mellékhatást eddig egyáltalán nem észleltek. A kiesési arány az eddigi vizsgálatokban szintén meglepően alacsony: az agomelatin csoportokból a betegek 2–5%-a, a placebo-csoportokból 2–11%-a esett ki, az esetek kevesebb mint felében mellékhatások miatt.

A mellékhatások többsége tartósabb kezelés során csökken vagy megszűnik. Sem a pulzusszám, sem a vérnyomás, sem az EKG, sem a klinikai kémiai paraméterek nem jeleztek figyelemre méltó változást sem rövid, sem hosszabb távon (Rouillon, 2006). Mindez az agomelatin célzott és szűk receptor-profiljával függhet össze: azzal, hogy a melatonin- és a szerotonin 5HT_{2C} receptorokon kívül más (kolinerg, adrenerg, hisztaminerg stb.) receptorokhoz nem kötődik.

Az agomelatin kedvező hatását az alvásra a klinikai észlelés is megerősíti. Egy kontrollált kettősvak vizsgálatban (Guilleminault, 2005) venlafaxinnal összehasonlítva, lényegében azonos antidepresszív hatékonyság mellett, az agomelatin már egy hét után hatékonyabban javította az elalvási képességet és az alvás szubjektív minőségét. A betegek ugyanakkor – vizuális analóg skálán mérve – kevésbé érzékelték nappali álmoságot, aluszékonyágot. Az alvásparaméterek kedvező változását EEG-vel is sikerült igazolni (Quera-Silva és mtsai, 2005): hat heti nyílt kezelés során napi 25 mg agomelatin mérhetően javította az alvás hatékonyságát, csökkentette az ébredések mennyiségét és az elalvásig eltelt időt, továbbá szerény mértékben növelte a mélyalvás és az összalvás időtartamát. Mindezek a kis mintában (n=15) észlelt és a szignifikancia határán mozgó eredmények egyelőre még csupán előzetesek, amelyeket további vizsgálatoknak kell majd megerősíteni.

Más, szintén egészen friss klinikai adatok arra utalnak, hogy az agomelatin a ma használt standard antidepresszívumoknál lényegesen kevesebb szexuális diszfunkciót indukál (Kennedy, 2005). Egy 12 hetes randomizált, kontrollált kettősvak vizsgálatban napi 50 mg agomelatin hatását vetették egybe napi 150 mg venlafaxinival. Igen meggyőző antidepresszív hatékonyság mellett (86% ill. 80% terápiás válasz, 57% ill. 59% remisszió!) 111 szexuálisan aktív, teljes remisszióba jutott betegből venlafaxin szedése mellett 41–47% észlelt különböző szexuális funkciózavart, míg ez az arány agomelatin szedése mellett következetesen 20% alatt maradt. Ha ez a kedvező tulajdonság

replikálható, azaz további, nagyobb betegpopulációkban is következetesen érvényesül, akkor erős érv lehet az agomelatin széleskörű alkalmazása mellett, mivel nagymértékben javíthatja a terápiás együttműködést.

A jelenleg használt antidepresszívumok némelyikének hirtelen elhagyásakor észlelt „*megszakítási szindróma*” átmenetileg kellemetlen tünetekkel járhat, és ez az utóbbi években különös figyelmet kap a laikus médiában (egyések valamiféle „veszélyes hosszászokás” bizonyítékaként értelmezik). Ezért figyelték meg egy kettős-vak, randomizált multicentrikus vizsgálatban az agomelatin gyors elhagyásának következményeit (Montgomery és mtsai, 2004). Major depressziós betegek 12 hétig vagy napi 25 mg agomelatint, vagy napi 20 mg paroxetint kaptak. Azt a 192 beteget, akik a kezelés végéig remisszióba jutottak, ismételt randomizálták: további 2 hétig (kettősvak feltételek között) vagy az addigi kezelést kapták folytatólagosan, vagy a gyógyszert placebo-val helyettesítették. Az agomelatint folytatók, illetve az azt abbahagyók között a diszkontinuációs tünetek skáláján (DESS) semmiféle különbséget nem észleltek, míg a paroxetint abbahagyókban az első héten – de csak az első héten – a gyógyszert tovább szedőkhöz képest közel kétszer annyi, átlagosan 7.3 ilyen tünetet (álmatlanságot, szédülést, hányingert, hasmenést, gyomorgörcsöket, izomfájdalmakat, orrfolyást, nyugtalan álmokat, feledékenységet stb.) tapasztaltak. Az eredmény azt jelzi, hogy az agomelatin esetében még egy hirtelen terápia-megszakítást követően sem kell diszkontinuációs jelenségektől tartani. Ezek a nonspecifikus tünetek egyébként – amelyeket már az imipramin megjelenése utáni első évben leírtak – paroxetin vagy más antidepresszívum esetében is múlóak, a második héten már alig észlelhetők. Ennek ellenére a legtöbb terápiás javaslat hosszabb antidepresszív kúrák végén az antidepresszívumot fokozatosan, lépcsőzetesen javasolja elhagyni.

Következtetések

A depressziók klinikai tünetei között csaknem mindig megtalálhatók a biológiai ritmusok, főleg a diurnális ritmusok (alvás-ébredés, endokrin periodicitás stb.) zavarai. Ezért magától értetődő az a feltevés, hogy a tüneteket előidéző neurobiológiai anomáliák közvetve vagy közvetlenül érintik a cirkadián ritmus agyi szabályozó mechanizmusait. Ezek egyike a melatonin-tengely, továbbá a

vele szorosan összefüggő centrális szerotonerg és noradrenerg rendszerek. Major depresszióban gyakran észlelhető a melatonin aktivitás megváltozása, amelyet antidepresszív kezelés normalizálhat.

Az agomelatin újszerű antidepresszívum, mely elsődlegesen a melatonin centrális MT₁ és MT₂ receptorainak agonistája, ugyanakkor célzott és szelektív 5HT_{2C} antagonistája is. Az antidepresszív hatás feltehetően a kettő kombinációjából adódik. Mivel a gyógyszer ezeken kívül egyetlen más ismert receptortípushoz sem kötődik, ezért alkalmazása során kevés mellékhatás várható.

Az eddigi randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok a várakozásokat jórészt megerősítették. Az agomelatin napi egyszeri (esti) 25–50 mg adagban a paroxetinhez vagy a venlafaxinhoz hasonló hatékonyságú antidepresszívumnak mutatkozik. Hatása viszonylag gyorsan, már a második héten meggyőző. A kezelés kezdetétől enyhíti a szorongást és mind szubjektív, mind EEG-vel igazolható alvásjavító hatása is van (ami ugyanakkor

nem jár nappali aluszékonysággal, „másnaposság-gal”). A betegek hat-tizenkét hét alatt a standard SSRI/SNRI szerekhez hasonló arányban reagálnak, illetve jutnak remisszióba. Mindezt igen kedvező mellékhatásprofil kíséri: az agomelatin alig okoz több mellékhatást, mint a placebo (és szignifikánsan kevesebbet, mint a referenciaszerek). Különösen figyelemre méltó, hogy szedése mellett jóval ritkább a szexuális diszfunkció, nincsenek aggályos élettani vagy laboratóriumi változások és hirtelen elhagyását nem kíséri diszkontinuációs jelenség. Mindezzel egy hatékony és igen jól tolerálható szernek mutatkozik, amely – főleg hosszú távon – jelentősen javíthatja a terápiás együttműködést. Ez akkor is igaznak látszik, ha az eddigi, részben még előzetes eredmények néhány tekintetben további megerősítésre szorulnak.

Levelezés:

*Dr. Bánki M. Csaba
Pszichiátriai Szakkórház
Nagykálló*

IRODALOM

- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J: Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord* 2002, 68: 167-181.
- Banasr M, Soumier A, Hery M, Mocaer E, Daszuta A: Agomelatine, a new antidepressant, induces regional changes in hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiat* 2006, 59: 1087-1096.
- Beck-Friis J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, von Rosen D, Ljunggren JG, Wetterberg L: Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorder and a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiat Scand* 1985, 71: 319-330.
- Beck-Friis J, Ljunggren JG, Thoren M, Von Rosen D, Kjellman BF, Wetterberg L: Melatonin, cortisol and ACTH in patients with major depressive disorder and healthy humans with special reference to the outcome of the dexamethasone suppression test. *Psychoneuroendocr* 1985a, 10: 173-186.
- Bourin M, Mocaer E, Porsolt R: Antidepressant-like activity of S20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *J Psychiat Neurosci* 2004, 29: 126-133.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G: The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005, 9: 11-24.
- Crasson M, Kjiri S, Colin A, Kjiri K, L'Hermite-Baleriaux M, Ansseau M, Legros JJ: Serum melatonin and urinary 6-sulfatoxymelatonin in major depression. *Psychoneuroendocr* 2004, 29: 1-12.
- Den Boer JA, Bosker FG, Meesters Y: Clinical efficacy of agomelatine in depression: the evidence. *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21 (suppl 1): 21-24.
- ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators: Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiat Scand* 2004, suppl 420: 21-27.
- Fuchs E, Simon M, Schmelting B: Pharmacology of a new antidepressant: benefit of the implication of the melatonergic system. *Int J Psychopharmacol* 2006, 21 (suppl 1): 17-20.
- Guilleminault C: Efficacy of agomelatine versus venlafaxine on subjective sleep of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, 15 (suppl 3): 419 (absztrakt).
- Katon WJ, von Korff MR, Lin E, Walker E, Simon GE, Bush T: Collaborative management to achieve treatment guidelines. Impact on depression in primary care. *JAMA* 1995, 273: 1026-1031.
- Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T: Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression: a 5-year follow-up of 431 subjects. *Arch Gen Psychiat* 1992, 49: 809-816.
- Kennedy S, Emsley RA: Placebo-controlled trial of agomelatine in the treatment of major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006, 16: 93-100.
- Kennedy SH: Sexual function in remitted depressed patients following agomelatine and venlafaxine XR treatment. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, 15 (suppl 3): 440 (absztrakt).
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jun R, Koretz D, Merinkangas K: The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey replication. *JAMA* 2003, 289: 3095-3105.
- Lepine JP, Gastpar M, Mendlewitz J, Tylee A: Depression in the community: the first pan-European study DEPRES (Depression Research in European Society). *Int Clin Psychopharmacol* 1997, 12: 19-29.
- Lóo H, Hale A, D'Haenen H: Determination of the dose of agomelatine, a melatonergic agonist and selective 5-HT_{2C} antagonist, in the treatment of

- major depressive disorder: a placebo-controlled dose range study. *Int Clin Psychopharmacol* 2002, 17: 239-247.
- Macchi MM, Bruce JN: Human pineal physiology and functional significance of melatonin. *Front Neuroendocrinol* 2004, 25: 177-195.
- Millan MJ, Brocco M, Gobert A, Dekeyne A: Anxiolytic properties of agomelatine, an antidepressant with melatonergic and serotonergic properties: role of 5-HT_{2C} receptor blockade. *Psychopharmacol* 2005, 177: 448-458.
- Millan MJ, Gobert A, Lejeune F, Dekeyne A, Newman-Tancredi A, Pasteau V, Rivet JM, Cussac D: The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydroxytryptamine 2c receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. *J Pharmacol Exp Ther* 2003, 306: 954-964.
- Montgomery SA, Kennedy SH, Burrows GD, Lejoux M, Hindmarch I: Absence of discontinuation symptoms with agomelatine and occurrence of discontinuation symptoms with paroxetine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Psychopharmacol* 2004, 19: 271-280.
- Montgomery SA: Why do we need new and better antidepressants? *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21 (suppl 1): 1-10.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Maestroni GJ, Cardinali DP, Poegeler B, Hardeland R: Melatonin. *FEBS J* 2006, 273: 2813-2838.
- Paparrigopoulos T, Psarros C, Bergiannaki J, Varsou E, Dafni U, Stefanis C: Melatonin response to clonidine administration in depression: indication of presynaptic alpha₂-adrenoceptor dysfunction. *J Affect Disord* 2001, 65: 307-313.
- Papp M, Gruca P, Boyer PA, Mocaer E: Effect of agomelatine in the chronic mild stress model of depression in the rat. *Neuropsychopharmacol* 2003, 28: 694-703.
- Papp M, Litwa E, Gruca P, Mocaer E: Anxiolytic-like activity of agomelatine in three animal models of anxiety. *Behav Pharmacol* 2006, 17: 9-18.
- Quera-Silva MA, Vanier B, Chapotot F, Bohic M, Moulin C, Lofaso F, Guilleminault C: Effect of agomelatine on the sleep EEG in patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005, 15 (suppl 3): 435 (absztrakt).
- Rouillon F: Efficacy and tolerance profile of agomelatine and practical use in depressed patients. *Int J Psychopharmacol* 2006, 21 (suppl 1): 31-35.
- Srinivasan V, Smits M, Spence W, Lowe AD, Kayumov L, Pandi-Perumal SR, Parry B, Cardinali DP: Melatonin in mood disorders. *World J Biol Psychiat* 2006, 7: 138-151.
- Szymanska A, Rabe-Jablonska J, Karasek M: Diurnal profile of melatonin concentrations in patients with major depression: relationship to the clinical manifestation and antidepressant treatment. *Neuroendocr Lett* 2001, 22: 192-198.
- Wirz-Justice A: Biological rhythm disturbances in mood disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 2006, 21 (suppl 1): 11-15.

KÖVETKEZŐ KONGRESSZUSOK

X. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus
2007. október 4–6. Hotel Club Tihany

XI. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus
2008. október 7–9. Hotel Club Tihany

XII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus
2009. október 5–7. Hotel Club Tihany

Érdeklődni lehet:

Gaszner Péternél (06-30-649-1381) és

Faludi Gábornál (SE KUT Pszichiátriai Klinikai Csoport, T/F: 355-8498)