

# *Slovenske izkušnje z uporabo agomelatina – rezultati raziskav NASMEH in HEDONIA*

**Rok Tavčar**

Korespondenca

prof.dr. Rok Tavčar, dr.med., spec.psih.

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

rok.tavcar@psih-klinika.si

Članek je bil pripravljen v sodelovanju s farmacevtskim podjetjem Servier

## **Povzetek**

Slovenski raziskovalci so sodelovali v dveh velikih mednarodnih post-marketinških raziskavah z agomelatinom: NASMEH (Valdoxan obnavlja cirkadiane ritme ter izboljšuje simptome depresije in dnevno aktivnost) in HEDONIA (Napredovanje anhedonije in drugih simptomov depresije pri populaciji bolnikov z depresijo). Podatki za celotni mednarodni vzorec so že obdelani in pripravlja se mednarodna objava. Ravno tako pa je raziskovalna organizacija posebej obdelala podatke iz posamezne države, tudi iz Slovenije.

Raziskavi NASMEH in HEDONIA sta bili odprti, post-marketinški raziskavi, sponzorirani s strani proizvajalca zdravila, statistično obdelavo pa je izvajala neodvisna pooblaščenca raziskovalna organizacija. Potekali sta v različnih evropskih državah, med drugim tudi v Sloveniji. Za obe raziskavi je bil izdelan podroben

protokol, upoštevane so bile tudi vse posebne zahteve pri uporabi zdravila agomelatin, npr. redne kontrole delovanja jeter.

Obe raziskavi sta pokazali visoko klinično učinkovitost zdravljenja z agomelatinom v pogojih, ki so bili blizu vsakdanji klinični praksi. Učinkovitost se je pokazala tako na znižanju ocen depresivnosti kot predvsem na področju boljšega funkcioniranja ter še zlasti manjše anhedonije. Prav anhedonija še vedno predstavlja pomemben klinični problem pri zdravljenju depresije, saj je navadno precej trdovratna, dolgotrajna in dokaj rezistentna na zdravljenje z drugimi zdravili.

Rezultati slovenskega dela raziskav NASMEH in HEDONIA so v skladu z rezultati drugih raziskovalcev in kažejo visoko učinkovitost (še posebej na zmanjšanje anhedonije) in hkrati tudi ustrezno varnost zdravljenja z agomelatinom.

## Uvod

Depresija je ena od najpogostejših duševnih motenj in navadno hudo okvari bolnikovo vsakdanje funkcioniranje. Potek depresije je pogosto dolgotrajen, možen je kroničen ali ponavljajoč se vzorec poteka. Simptomi depresije vključujejo poleg dobro znanih sprememb čustvovanja (depresivno razpoloženje oziroma žalost, potrnost) tudi zelo široko paleto drugih simptomov, med katerimi so tako kognitivne motnje (težave s koncentracijo), motnje volje in hotenja, tesnoba, motnje osnovnih potreb (apetita, spanja, spolnosti) ter pestro skupino različnih telesnih težav, zlasti bolečinskih sindromov. Glede na prikazano široko paleto simptomov depresije ni enostavno zdraviti ali ozdraviti. Težave pri zdravljenju depresije povzročajo predvsem dejstvo, da so posamezne skupine simptomov in znakov depresije v »domeni« različnih nevrottransmitterjev. Obsesivni in kompulzivni simptomi so npr. povezani predvsem s pomanjkanjem serotonina in se navadno dobro odzovejo na zdravljenje z učinkovinami, ki povečujejo serotoninski prenos. Vendar pa ta zdravila hkrati le malo vplivajo na izboljšanje nekaterih drugih simptomov, npr. pomanjkanja volje in energije, doživljanje nagrade in uživanja, ki so bolj povezani z dopaminskim in noradrenalinskim prenosom. Znano je, da zdravila, ki delujejo na serotoninski prenos, pogosto negativno vplivajo na spolne funkcije oziroma povzročajo določene spolne motnje. Zdravljenje depresije je zato kompleksno (navadno farmakoterapevtsko in psihoterapevtsko), dolgotrajno in pogosto le deloma uspešno. Pri nekaterih bolnikih so v prednosti zdravila, ki delujejo na več nevrottransmitterskih sistemov, s čimer skušamo zajeti čim večjo paleto simptomov. V zadnjih letih pa so se uveljavili tudi nekateri novi terapevtski pristopi, ki vključujejo delovanje na nove nevrottransmitterje, recimo melatonin. Eno od takšnih zdravil je agomelatin (Valdoxan), ki deluje kot agonist receptorjev  $MT_1/MT_2$  in antagonist receptorjev  $5-HT_{2C}$ . Rezultat njegovega edinstvenega načina delovanja je tako obnova cirkadianih ritmov kot posredno povečanje koncentracije noradrenalina in dopamina v prefrontalni skorji prek delovanja na  $5HT_{2C}$  receptorje, ob tem pa ni vpliva na zunajcelično koncentracijo serotonina. Prednost agomelatina je, da hitro in učinkovito odpravlja simptome in znake depresije, ob tem pa ne povzroča neželenih učinkov, značilnih za druge antidepressive. Nedavna metaanaliza desetih antidepressivnih zdravil je pokazala, da sta bili najbolj učinkoviti učinkovini mirtazapin in agomelatin, vendar je bilo

prenašanje agomelatina najboljše od vseh zdravil (1). Pri uporabi agomelatina je potrebno spremljanje testov delovanja jeter zaradi sicer zelo redkih, a možnih negativnih učinkov na delovanje jeter.

Agomelatin je na slovenskem tržišču dostopen že 7 let. V tem času je bilo opravljenih več neintervencijskih raziskav, od teh dve veliki multicentrični raziskavi, v katerih so sodelovali tudi raziskovalci iz Slovenije. Prva raziskava je bila v Sloveniji imenovana NASMEH, njen koordinator in glavni raziskovalec je bil asistent magister Urban Groleger, dr. med., specialist psihiater. Druga raziskava je bila poimenovana HEDONIA, njen koordinator in glavni raziskovalec pa sem bil podpisani. Zbirni podatki obeh raziskav so že bili obdelani za vse države in centre skupaj, pripravlja se tudi mednarodna publikacija. Pred nedavnim je bila opravljena ločena statistična analiza obeh raziskav, ki zajema samo podatke bolnikov iz Slovenije. Ker gre za zanimivo področje in se s tem hkrati tudi vrača znanje v državo, kjer sta bili raziskavi narejeni, v nadaljevanju na kratko predstavljam obe raziskavi.

## Raziskava NASMEH

Raziskava NASMEH (v tujini poimenovana SESAME: phySicians and patiEnts asseSsment of valdoxAn in Major depression in Everyday practice) je potekala pod motom *Valdoxan obnavlja cirkadiane ritme ter izboljšuje simptome depresije in dnevno aktivnost*. Omenjena raziskava je bila odprta, nacionalna, multicentrična, neintervencijska/opazovalna klinična raziskava ocene učinkovitosti in prenašanja agomelatina v 12-tedenskem zdravljenju depresivne motnje. Predvideni so bili 4 obiski pri psihiatru. Vključeni so bili bolniki obeh spolov s prvo epizodo ali ponavljajočo se depresijo, stari najmanj 18 let, ki so se zdravili ambulantno ali bolnišnično. Raziskava je spremljala tako oceno stanja s strani raziskovalca (svMADRS, CGI-I, CGI-S, VAS (energija/libido, počutje, spanje, sprememba razpoloženja čez dan, družabno življenje, delo) kot tudi bolnika samega (PGI-I, PGI-S, VAS (ista področja kot zgoraj, dodatno še celovitost čustvovanja)). Vključevanje bolnikov v raziskavo se je pričelo januarja 2012 in je trajalo 6 mesecev. Skupaj je bilo vključenih 157 bolnikov, tistih, ki so opravili vse štiri obiske pri psihiatru, pa je bilo 143. Zaradi manjkajočih ključnih podatkov ali neustrezne diagnoze pri nekaterih bolnikih je bilo v statistično analizo (»Full analysis set«) zajetih 116 bolnikov. Moških je bilo 36,3 %, žensk pa 63,7 %, povprečna starost vseh bolnikov je bila 49,2 (SD = 12,0) leti. Kadilcev je bilo 26,8 %, alkohol pa je uživalo 25,3 %

bolnikov. V povprečju so imeli bolniki 1,9 (SD = 2,4) predhodne depresivne epizode, trenutna epizoda je trajala 3,7 (SD = 7,0) meseca, čas od začetka prve epizode pa je bil povprečno 60,6 (SD = 73,4) meseca. Večina bolnikov (63,7 %) je bila predhodno že zdravljena z antidepresivnimi zdravili, večinoma z zaviralci ponovnega privzema serotonina. Skoraj vsi vključeni bolniki (99,4 %) so pričeli zdravljenje z agomelatinom z odmerkom 25 mg dnevno (po protokolu raziskave je bilo možno povečati odmerek že ob drugem obisku), le en bolnik pa s 50 mg, medtem ko je na koncu raziskave odmerek 25 mg prejelo 68,1 % bolnikov, 50-mg odmerek pa 31,9 %. Zanimivi so podatki o zadovoljstvu z zdravilom, saj ga je kot odličnega označilo 60,5 % psihiatrov in 57,3 % bolnikov. Odlično sodelovanje pri zdravljenju je bilo opisano pri 61,8 % bolnikov. Prav vsi psihiatri so izjavili, da bodo agomelatin v prihodnosti predpisali tudi drugim bolnikom.

Slika 1 prikazuje spremembe posameznih področij po lestvici svMADRS. Ocene depresivnosti so se pomembno zmanjšale na vseh področjih, seveda pa tudi pri celotnem seštevku, kar kaže na visoko učinkovitost agomelatina pri zdravljenju depresije. Posebej velja opozoriti na visoko povprečno oceno na začetku, ki presega 30 (od največ 60) možnih točk, kar pomeni hudo depresijo, torej je bilo zdravilo zelo učinkovito tudi pri bolnikih s hudo izraženo depresijo (teh je bilo 56,0 %).

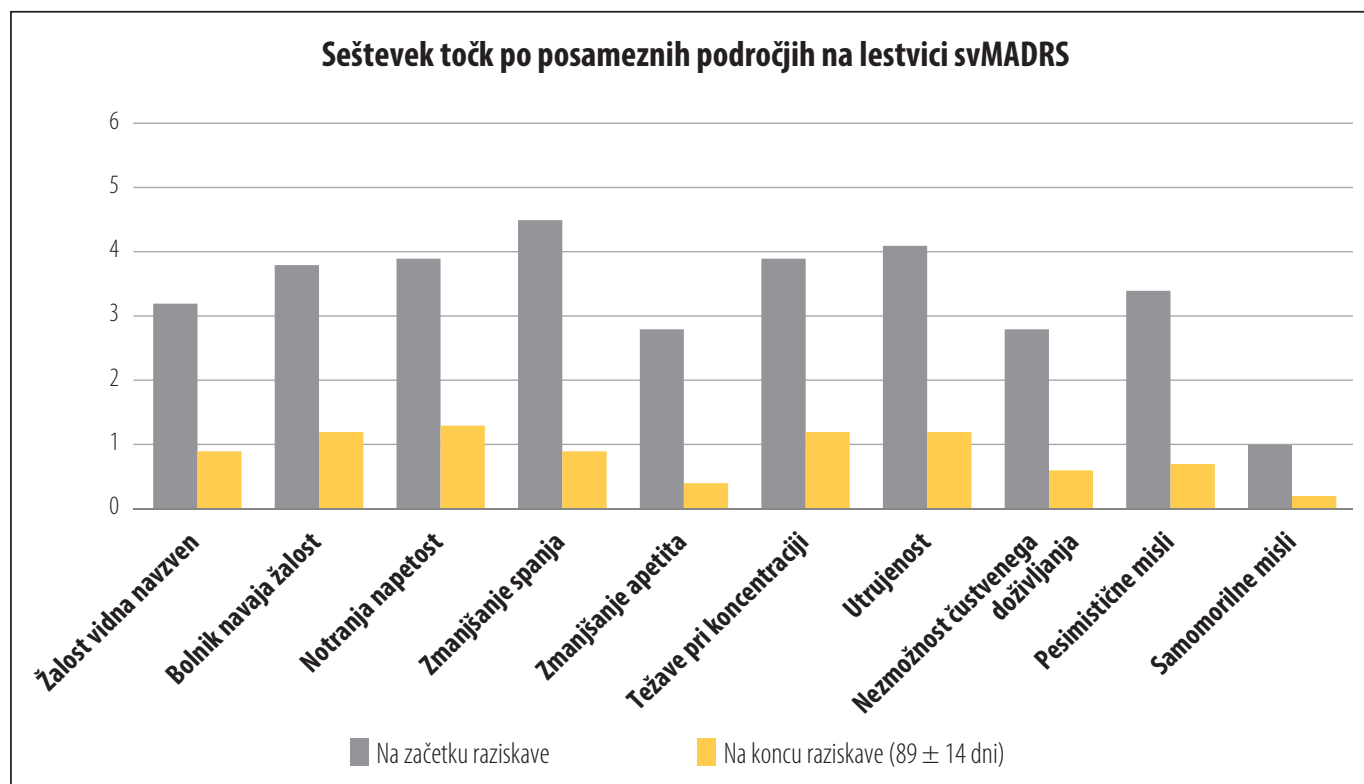
Ob koncu raziskave je bilo po kriterijih svMADRS 75,5 % bolnikov v remisiji (Slika 2), na lestvici CGI-S pa jih je bilo v remisiji 70,0 %. Po kriterijih svMADRS se je na zdravljenje odzvalo 87,7 % bolnikov (Slika 2), po lestvici CGI-I pa 84,5 %. Zanimivo je, da so bile zelo podobne, čeprav nekoliko nižje, tudi ocene samih bolnikov, saj jih je ob koncu raziskave na lestvici PGI-S 60,0 % svoje stanje ocenilo kot remisijo, odziv na zdravljenje pa 76,1 % (PGI-I).

Prav tako so vidna izjemna izboljšanja ocen oziroma števila točk posameznih področij na lestvici VAS (vizualna analogna lestvica) in sicer tako po mnenju psihiatrov kot samih bolnikov (Slika 3).

Kot vsa zdravila ima tudi agomelatin nekatere neželene učinke. Neželeni učinki so bili zabeleženi pri 26,8 % bolnikov, večinoma je šlo za nenormalne laboratorijske izvide, noben neželeni učinek pa ni bil označen kot resen.

### Zaključek

Kljub velikemu številu vključenih bolnikov s hudo izraženo depresijo se je v raziskavi NASMEH agomelatin pokazal kot zelo učinkovit antidepresiv tako po oceni psihiatrov kot samih bolnikov. Neželeni učinki so bili blagi in v glavnem omejeni le na nenormalne laboratorijske izvide.



Slika 1: Raziskava NASMEH: Sprememba posameznih področij na lestvici svMADRS

## Raziskava HEDONIA

Polni naziv raziskave je bil »Napredovanje anHEDONije in drugih simptomov depresije pri populaciji bolnikov z depresijo« in je bila raziskava torej predvsem usmerjena v proučevanje simptoma anhedonije. Po zasnovi je bila podobna raziskavi NASMEH oziroma drugim podobnim raziskavam, zato tu opisujem le bistvene značilnosti oziroma razlike. Predvideni so bili trije obiski, ki sicer vnaprej niso bili časovno povsem točno opredeljeni, vendar je celotno spremljanje lahko trajalo največ 3 mesece, v povprečju pa je znašalo 55,0 (SD = 15,5) dni. Uporabljene so bile lestvice svMADRS, CGI-S, CGI-I na strani psihiatrov ter PGI-S, PGI-I, SHAPS, VAS (počutje, delo, spanje in čustvovanje) s strani bolnikov. Zanimiva je vključitev lestvice SHAPS (Snaith-Hamilton Pleasure Scale oziroma Snaith-Hamiltonova lestvica zadovoljstva), kar je posebnost glede na prejšnje raziskave o depresiji.

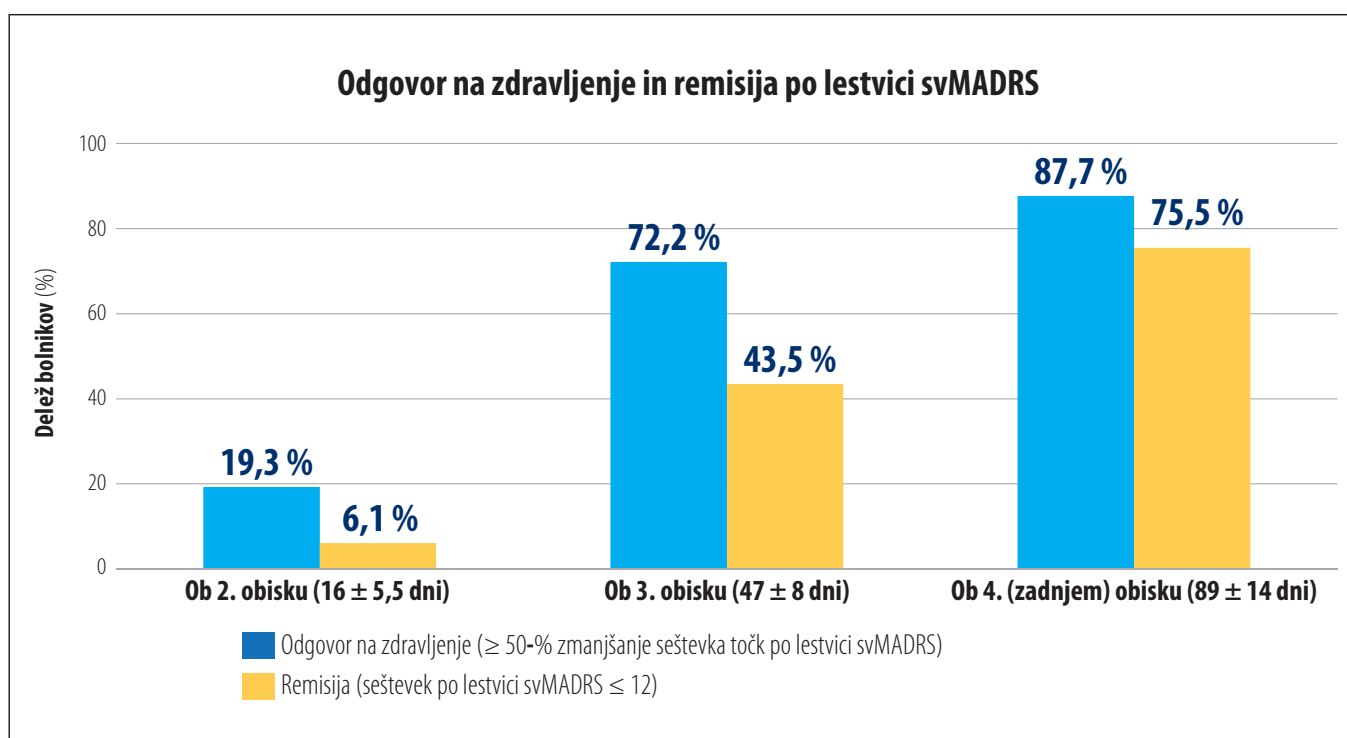
Skupaj so bili vključeni 104 bolniki (37,5 % moških in 62,5 % žensk), raziskavo jih je zaključilo 89. Zaradi manjkajočih ključnih podatkov ali neustrezne diagnoze pri nekaterih bolnikih je bilo v statistično analizo (»Full analysis set«) zajetih 93 bolnikov. Povprečna starost je bila skoraj enaka kot v raziskavi NASMEH in je znašala 49,3 (SD = 14,1) leta, enako je bilo tudi kadilcev (26,2 %), alkohol pa jih je uživalo skoraj polovica manj kot v prejšnji raziskavi (12,6 %). Samih je živelo 39,8 % bolnikov, s partnerjem pa 60,2 %, zaposlenih je bilo 54,8 %, upokojenih pa 26,9 %. V primerjavi

s prejšnjo raziskavo so imeli bolniki več predhodnih depresivnih epizod (2,7 (SD = 2,2)), trenutna epizoda je bila krajša, saj je trajala 2,8 (SD = 3,6) meseca, čas od prve epizode pa daljši, v povprečju je bil 73,0 (SD = 79,2) meseca. Tudi tu je bila več kot polovica bolnikov (55,8 %) predhodno že zdravljena z antidepresivnimi zdravili, vendar večinoma ne z zaviralci ponovnega privzema serotonina (26,0 %), temveč z drugimi antidepresivi (31,7 %).

Kar se tiče začetnega odmerka, je bil ta pri vseh bolnikih 25 mg dnevno, medtem ko je ob tretjem obisku malo več kot polovica bolnikov (52,3 %) prejela začetni, 47,7 % bolnikov pa odmerek 50 mg. Praktično vsi bolniki (97,7 %) bodo tudi po zaključku raziskave še vedno prejeli agomelatin.

Ocene depresivnosti po lestvici svMADRS so se pomembno zmanjšale na vseh področjih ter tudi pri celotnem seštevku. To je v skladu z ugotovitvami sorodnih raziskav, ki so prav tako pokazale visoko učinkovitost agomelatina pri zdravljenju depresije, vključno z bolniki s hudo depresijo (več kot 30 od 60 možnih točk), katerih je bilo v raziskavi 62,4 % (2).

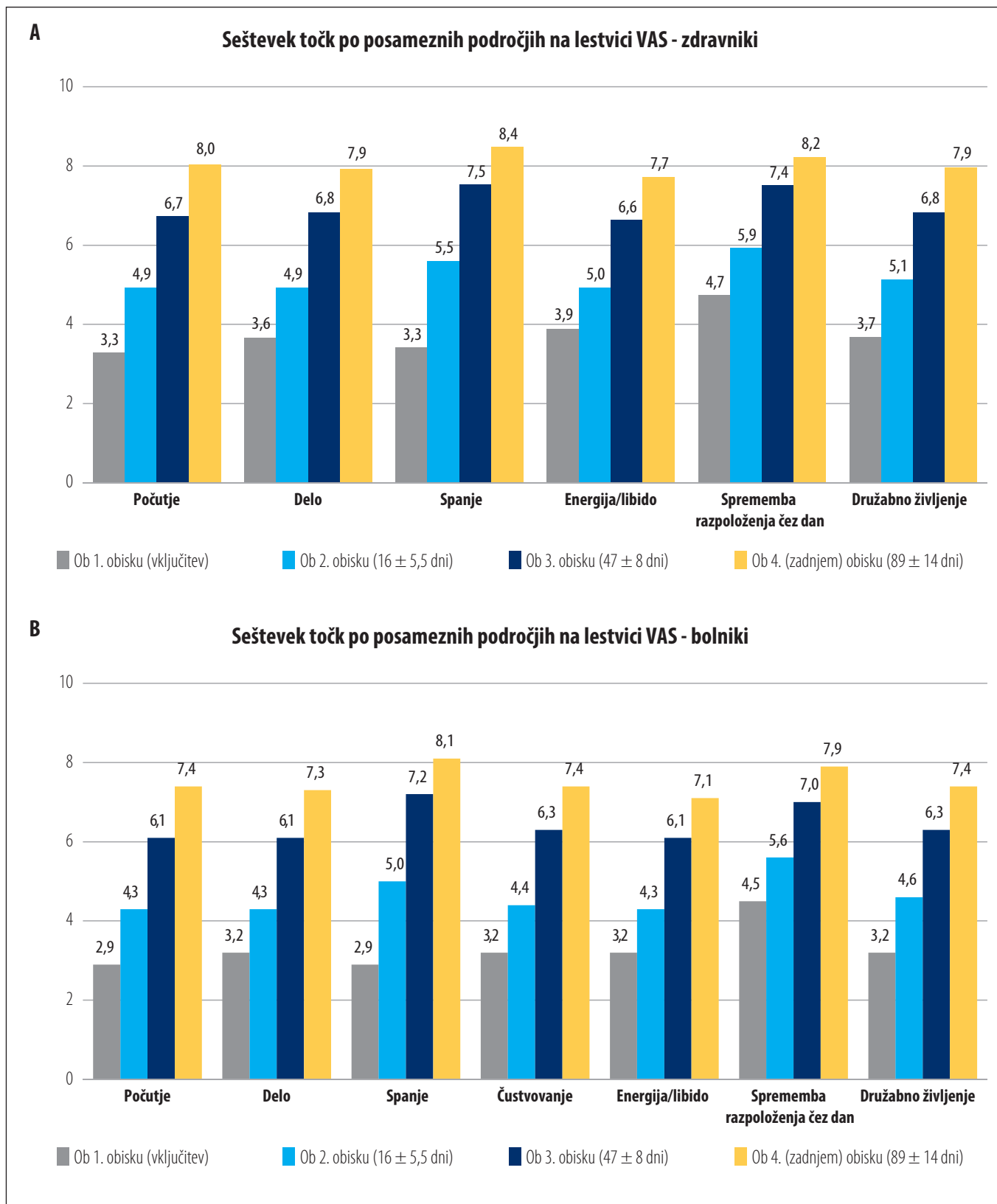
Po kriterijih svMADRS (zmanjšanje skupne ocene za najmanj 50 %), se je na zdravljenje odzvalo 54,3 % bolnikov, kar je malo manj kot v raziskavi NASMEH, kjer pa je bilo trajanje zdravljenja daljše. Podobno velja za oceno odziva na zdravljenje (66,7 % po lestvici CGI-I in 52,5 % po PGI-I). Prav tako je manj bolnikov doseglo remisijo (34,6 % po kriterijih



Slika 2: Raziskava NASMEH: Delež bolnikov z odgovorom na zdravljenje in delež bolnikov v remisiji po lestvici svMADRS

svMADRS in 36,9 % po lestvici CGI-S), kar najverjetneje prav tako lahko pripišemo krajšemu trajanju raziskave. Na lestvici PGI-S je ob koncu raziskave 23,2 % bolnikov svoje stanje ocenilo kot remisijo, odziv na zdravljenje pa 76,1 % (PGI-I). Vendar pa je hkrati kar 71,4 % bolnikov po lestvici SHAPS doseglo kriterije

za remisijo, kar je glede na razmeroma kratko trajanje zdravljenja zelo dober rezultat. Slika 4 prikazuje stopnjo remisije po lestvici SHAPS, prikazano po posameznih obiskih. Pomembno je opozoriti, da je dokajšen delež bolnikov dosegel remisijo že po drugem obisku, kar posredno prav tako kaže na hiter



Slika 3: Raziskava NASMEH: Ocene zdravnikov (A) in bolnikov (B) po lestvici VAS



začetek antidepresivnega delovanja agomelatina. Stopnja anhedonije po lestvici SHAPS je bila pri bolnikih, vključenih v raziskavo HEDONIA, dokaj visoka (6,5 točk od 14, kar se smatra za hudo anhedonijo). Anhedonija se je precej zmanjšala (za 40 %) že do drugega obiska, ob zadnjem obisku pa so imeli bolniki v povprečju za več kot 70 % manj anhedonije (**Slika 5**), kar kaže na zelo dobro učinkovitost agomelatina na trdovraten, dolgotrajen in dokaj rezistenten simptom, kot je anhedonija.

Čprav je bilo spremljanih manj področij po lestvici VAS kot v raziskavi NASMEH in še to le s strani bolnikov, pa so bili rezultati dokaj podobni in so prav tako kazali na konsistentno izboljšanje vseh področij.

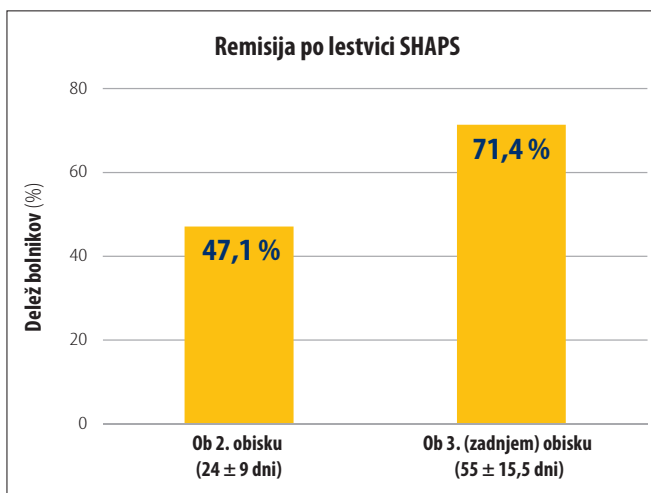
Agomelatin se je pokazal kot zelo varna možnost zdravljenja, saj so bili neželeni učinki zabeleženi le pri 7,7 % bolnikov, v veliki večini je šlo le za nenormalne laboratorijske izvide (povišanje AST in ALT), noben neželeni učinek pa ni bil označen kot resen.

## Zaključek

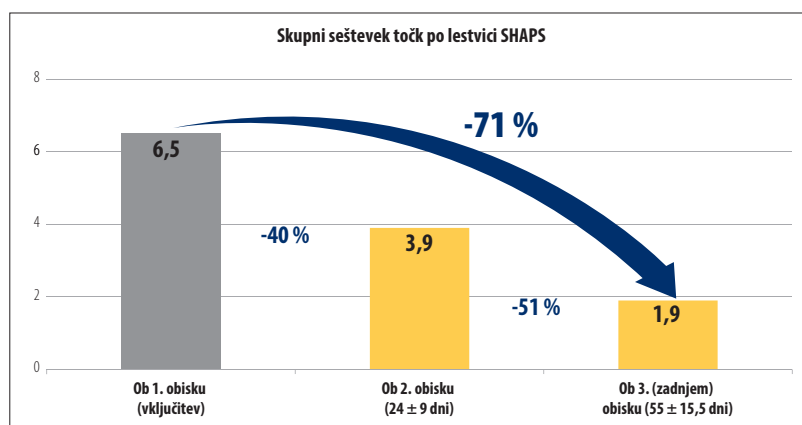
Kljub krajšemu trajanju zdravljenja in precejšnjemu deležu bolnikov s hudo izraženo depresijo se je v raziskavi HEDONIA agomelatin pokazal kot zelo učinkovit antidepresiv z odličnim delovanjem tudi na trdovratne simptome anhedonije. To je v skladu z rezultati drugih raziskav, kjer je agomelatin prav tako pokazal primerljivo antidepresivno učinkovitost kot drugi antidepresivi (npr. venlafaksin), vendar pa je bil učinek agomelatina na anhedonijo mnogo večji (3). Redki neželeni učinki so bili blagi in so večinoma zajemali le nenormalne laboratorijske izvide.

## Literatura

1. Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, et al. Network meta-analysis and cost-effectiveness analysis of new generation antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29: 695-712.
2. Laux G, VIVALDI Study Group. The antidepressant agomelatine in daily practice: results of the non-interventional study VIVALDI. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 284-91.
3. Martinotti G, Sepede G, Gambi F, et al. Agomelatine versus venlafaxine XR in the treatment of anhedonia in major depressive disorder: a pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2012; 32: 487-91.



Slika 4: Raziskava HEDONIA: Delež bolnikov v remisiji, ocenjen po lestvici SHAPS



Slika 5: Raziskava HEDONIA: Izraženost anhedonije na začetku in na koncu raziskave