

Agomelatin – predbežné výsledky zo štúdie VALID na Slovensku

prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc., doc. MUDr. Ján Pečeňák, CSc.

Psychiatrická klinika LF UK a UN, Bratislava

Agomelatin je nové antidepresívum. V práci sa podávajú prvé výsledky zo štúdie VALID. Štúdia VALID bola otvorená multicentrická klinická štúdia, ktorá prebiehala na Slovensku v rokoch 2009 – 2010. V predkladanej práci sa hodnotí efekt liečby u 65 pacientov liečených pre depresiu s priemerným vekom 45,28 roka. Dávka agomelatinu bola 25 – 50 mg pro die. Na tomto mieste referujeme o predbežnom súbore a za obdobie prvých 8 týždňov liečby.

Podľa stupnice MADRS došlo postupne medzi 0. a 8. týždňom k signifikantnej redukcii globálneho priemerného skóre (z 28,9 na 10,2), ako aj skóre v jednotlivých položkách stupnice.

Počas 8-týždňovej liečby významne klesla aj závažnosť ochorenia podľa stupnice CGI z priemerného skóre 4,54 na 1,86 ($p = 0,00001$).

Kľúčové slová: agomelatin, antidepresívny účinok, multicentrická slovenská štúdia VALID.

Agomelatine – first results from trial VALID in Slovakia

Agomelatine is a novel antidepressant. In this paper we presented first results from trial VALID. Valid trial was open multicentric study performed in Slovakia in years 2009 – 2010. In this paper we evaluated treatment effect in 65 patients with depression (average age 45,28 years). Dosis of agomelatine was 25 – 50 mg daily.

According Mean MADRS global score (in Observed Case population) improved from baseline level of 28,90 to the endpoint (week 8) value of 10,2 ($p < 0,0001$). All MADRS items improved significantly. Also CGI score improved significantly (from 4,54 to 1,86, $p = 0,00001$).

Key words: agomelatine, antidepressant effect, multicentric trial VALID in Slovakia.

Psychiatr. prax; 2011; 12 (1): 15–19

Úvod

Depresia je časté ochorenie. V Európe sa vyskytuje veľká depresívna porucha asi u 12 % populácie (1), na Slovensku podľa našej štúdie EPID je prevalencia veľkej depresie 12,8 %. Morbidita a mortalita depresie prináša aj veľké spoločenské náklady. V Európe sa odhadujú ročné náklady na depresiu na 118 miliárd euro (17).

Terapia depresie je preto stále aktuálnou otázkou psychiatrie a medicíny. Všetky doteraz používané antidepresíva pôsobia primárne cez monoergické systémy (dopamín, sérotonín, noradrenalín). Za posledné desaťročia sa vyvinuli mnohé antidepresíva. Ich efektivita sa pohybuje medzi 60 – 70 %, mnohé z nich majú viaceré nežiaduce účinky (18). Je preto snaha hľadať nové antidepresívne pôsobiace molekuly s vyššou efektivitou, alebo nižším výskytom nežiaducich účinkov, prípadne iným spektrom účinkov. Takouto novou molekulou môže byť agomelatin (14), ktorý je aj prvým predstaviteľom novej antidepresívnej skupiny MASSA (Melatonine Agonist and Selective Serotonin Antagonist) (19).

Farmakológia agomelatinu

Agomelatin (chemicky N-/2-(7-methoxy-1-naftyl)etyl/acetamid, pôvodne firemné označenie firmy Servier je S 20098) je agonista melato-

ninových receptorov MT_1 a MT_2 a antagonist sérotonínového receptoru $5HT_{2C}$. Má zanedbateľnú afinitu pre ďalšie receptory a transportéry. Nespôsobuje down reguláciu $5HT_{1A}$ receptorov. Je bez vplyvu na extracelulárne hladiny sérotonínu. Spôsobuje zvýšenie noradrenalínu a dopamínu špecificky vo frontálnom kortexe. V animálnych a humánných skúškach sa pozorovalo vybalancovanie narušených cirkadiálnych rytmov (12).

Farmakokinetické parametre sú uvedené v tabuľke 1.

Klinické štúdie s agomelatinom

O klinických účinkoch sa publikovali viaceré štúdie. Tri štúdie sa zaoberali krátkodobým efektom agomelatinu pri liečbe depresie v porovnaní s placebom. Publikovala sa aj jedna dlhodobá štúdia (zábrana relapsu v porovnaní s placebom počas 34 týždňov). Ďalej sa publikovali aj tri komparatívne krátkodobé štúdie (komparátory venlafaxín, sertralín). Aktívne komparátory sa použili aj v placebom kontrolovaných štúdiách (paroxetín, fluoxetín). Všetky publikované štúdie konštatovali antidepresívny efekt agomelatinu v dávke 25 – 50 mg pro die u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou depresiou. V štúdiu zameranej na prevenciu relapsu bola incidencia relapsov štatisticky signifikantne

Tabuľka 1. Farmakokinetické parametre agomelatinu (8, 19)

- T max 1 – 2 hod.
- 95 % väzba na bielkoviny
- Polčas eliminácie 1 – 2 hod.
- Metabolizácia:
 - CYP 450 1A2 (90 %) – hydroxylácia
 - CYP 450 2C9 (10 %) – demetylácia
 - inaktívne metabolity
- Vylučovanie – 80 % močom
- Vylučovanie 1 – 5,8 hod.

nižšia na agomelatiné než na placebo (23,6 % vs. 47,7 %, $p < 0,0001$). V porovnaní s komparátormi nemal agomelatin nižšiu efektivitu. Prehľady v: Goodwin 2009 (3), Kennedy a Rizvi 2010 (7).

Podľa analýzy publikovaných štúdií sa zistilo, že rozdiel oproti placebo narastá s vážnosťou depresie podľa Hamiltonovej stupnice (11). Agomelatin spoľahlivo upravuje narušené cirkadiálne rytmy a spánok pri veľmi dobrej tolerabilite (6). Všetky tieto informácie viedli k tomu, že vo februári 2009 došlo k registrácii a schváleniu molekuly EMA (Európska lieková agentúra) pre liečbu depresie u dospelých (7).

V rámci štúdie VALID sme sa rozhodli získať skúsenosti s novým antidepresívom aj na Slovensku.

Tabuľka 2. Charakteristiky súboru

■ N = 65
■ Vek 19 – 65 rokov, priem. 45,28 (SD 13,82) rokov
■ Muži 18 (27,7 %)
■ Ženy 47 (72,3 %)
■ Fajčenie – 50 nefajčiarov (76,9 %) – 15 fajčiarov (23,0 %)
■ Konzum alkoholu – abstinenti 21 (32,3 %) – konzumenti 44 (67,7 %)

Materiál a metodika

Štúdiá VALID (kódové označenie IC4-20098-542) prebiehala na Slovensku v rokoch 2009 – 2010. Išlo o multicentrickú, otvorenú štúdiu v rámci IV. fázy klinického skúšania agomelatínu. Posúdenie účinnosti a znášanlivosti agomelatínu (Valdoxan firmy Servier) bolo hlavnou úlohou štúdie. Štúdiá bola schválená ŠÚKLom a etickou komisiou LF UK a FN v Bratislave (koordinátor štúdie: prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc.). Štúdiá bola monitorovaná s externým monitorom.

Do štúdie boli zaradení pacienti s depresiou (veľká depresívna epizóda – prvá epizóda alebo rekurentná depresia).

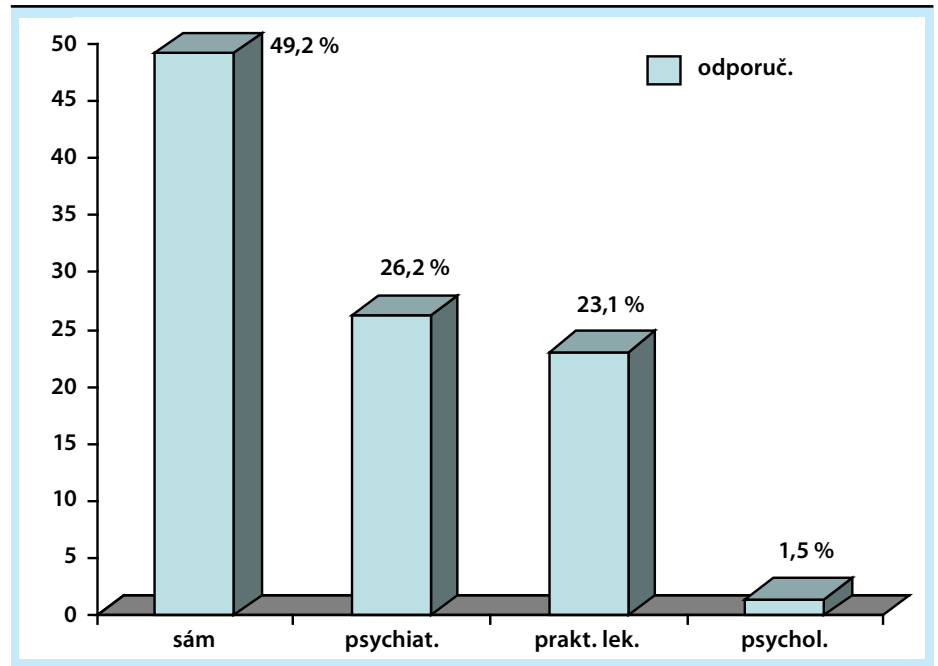
Medzi základné inkluzívne kritériá patrili:

- podpis informovaného súhlasu
- splnenie diagnostických kritérií podľa MINI (kritériá 2 základné + 3 akcesórne, alebo 1 + 4):
 - základné kritériá – depresívna nálada, záujmy
 - akcesórne kritériá – hmotnosť, spánok, spomalenie, únava, autokauzácie, pozornosť, suicídne myšlienky (16)
- neprítomnosť poruchy osobnosti a dystýmie
- vek 18 – 65 rokov
- AST, ALT < 2x nad limitom

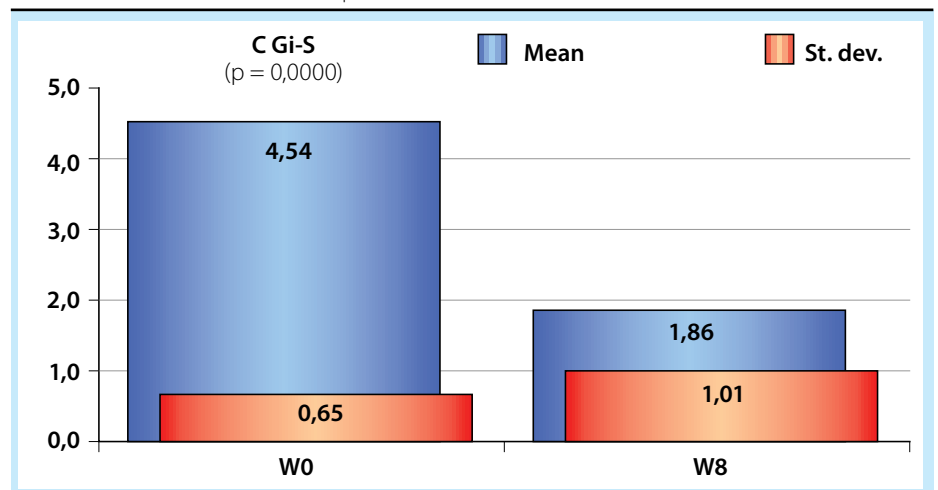
Medzi vylučovacie kritériá okrem iného patrili bipolárna porucha, alkoholová a iné závislosti. Takisto sa nezaradili pacienti s predchádzajúcim samovražedným pokusom v anamnéze.

U všetkých zaradených pacientov sa odobrala anamnéza a vyšetrili sa klinicky psychiatricky. Skóre v škále Montgomery-Asbergovej (10) muselo byť vyššie než 20 (MADRS skóre > 20). Ďalej sa administrovali škály CGI (Clinical Global Impression), GAF (Global Assessment of Functioning) a Sheehanova škála (15). Na vyhodnocovanie porúch spánku bol v štúdiu použitý dotazník CIRCSCREEN (9).

Kontroly sa realizovali v rôznych intervaloch (kontrola W0, W1, W2, W4, W6, W8, W12, W24). Na tomto mieste referujeme o predbežnom súbore a za obdobie prvých 8 týždňov (kontroly W0 až W8) liečby.

Graf 1. Žiadosť (odporúčenie) o zaradenie do štúdie**Tabuľka 3.** Priemerné skóre (SD) v MADRS

	Celkove	Smútok objekt.	Smútok subjekt.	Spánok	Pesimizmus	Suic. myšlienky
W0	28,9 (4,7)	3,81 (0,6)	3,88 (0,62)	3,83 (0,91)	2,05 (0,96)	0,95 (0,69)
W8	10,2 (7,0)	1,19 (1,6)	1,14 (1,06)	1,07 (1,03)	0,78 (0,88)	0,55 (0,65)
Sign. p	0,0001	0,00001	0,00001	0,00001	0,00001	0,0002

Graf 2. Priemerné skóre závažnosti podľa CGI

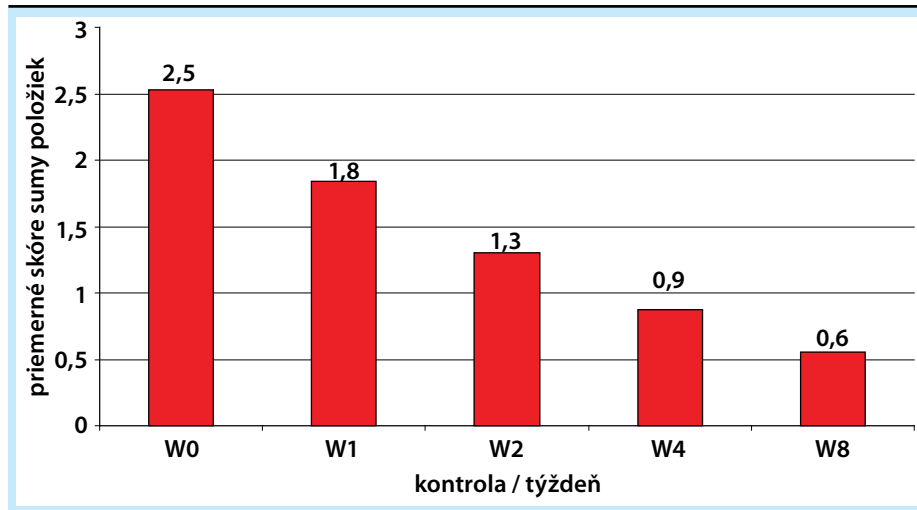
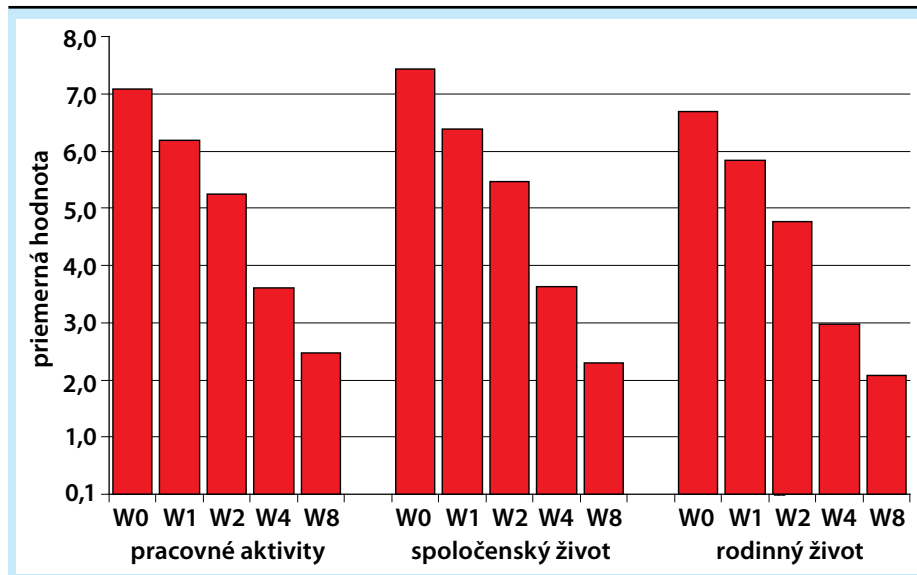
Pozn.: W0 = 0. týždeň, W1 = 1. týždeň, W2 = 2. týždeň, W8 = 8. týždeň
Mean = priem. skóre, SD(St. dev.) = smerodajná odchýlka

Výsledky

Náš súbor tvorilo 65 pacientov liečených pre depresiou s priemerným vekom 45,28 roka. Charakteristiky súboru sú uvedené prehľadne v tabuľke 2.

Do štúdie sa zaradili pacienti po odporúčení iného psychiatra alebo praktického lekára. Najčastejšie sa však pacienti žiadali zaradiť do štúdie sami po získaní informácie (skoro polovica pacientov) (graf 1).

U 66,7 % pacientov išlo o rekurentnú depresiou, u 32,3 % o prvú epizódu depresie. Trvanie ochorenia bolo 0 – 33 rokov, priemerne 2,84 (SD 4,91) rokov. Pacienti prekonalí 0 – 10 epizód depresie. Antidepresíva v minulosti užívalo 28 pacientov (43 %, najčastejšie citalopram, escitalopram a tianeptín), anxiolytiká 10 pacientov (15 %) a hypnotiká 4 pacienti (6,2 %). Jeden pacient v minulosti absolvoval elektrokonvulzívnu kúru.

Graf 3. Zmena priemerného skóre sumy položiek CIRCSCREEN pri jednotlivých kontrolách**Graf 4.** Zmena miery zneschopenia pri jednotlivých kontrolách hodnotená Sheehanovou škálou zneschopenia

Pozn.: W0 až W8 – kontroly v jednotlivých týždňoch

U väčšiny pacientov išlo o stredne ťažkú depresiu (75,4 %), ťažká depresia sa vyskytla u ¼ pacientov (24,6 %). Somatická komorbidity bola zriedkavá. Hypertenzia sa vyskytla 6x (9,2 %), ICHS 1x a vertebropatia 1x.

MADRS

Positívnu klinickú odpoveď (zníženie celkového skóre MADRS o 50 %) sme u prvého pacienta zaznamenali už po dvoch týždňoch liečby, v 8. týždni liečby ju dosiahlo takmer 70 % pacientov. Kritériá pre remisiu (celkové skóre MADRS \leq 7) (13) dosiahlo v 8. týždni liečby 46 % pacientov.

Podľa stupnice MADRS došlo postupne medzi 0. a 8. týždňom k signifikantnej redukcii globálneho priemerného skóre ako aj skóre v jednotlivých položkách stupnice. V tabuľke 3 uvádzame niektoré položky.

CGI

Počas 8-týždňovej liečby významne klesla aj závažnosť ochorenia podľa stupnice CGI (graf 2) z priemerného skóre 4,54 na 1,86 ($p = 0,00001$).

Rýchlosť nástupu účinku

Veľmi dôležité je zistenie, že liek účinkuje klinicky veľmi rýchlo, už v prvom týždni je významný ústup depresívnej nálady (skóre MADRS W1 3,38, $p = 0,00001$), ako aj ústup porúch spánku (skóre W1 3,08, $p = 0,0001$).

Dotazník CIRCSCREEN

Dotazník CIRCSCREEN (9) vyplňali pacienti za asistencie lekára. Jeho prvých päť položiek tvoria otázky, ktoré pacient hodnotí na škále od 1 (veľmi zriedkavo) do 5 (veľmi často):

1. Mali ste ťažkosti so zaspávaním?

2. Budili ste sa opakovane v noci?
3. Budili ste sa skoro ráno a potom ste už nemohli zaspať?
4. Mali ste problém kompletne sa prebrať ráno po zobudení?
5. Pociťovali ste ospalosť počas dňa?

Najvyššie priemerné skóre na začiatku sledovania bolo zistené pre položku opakované budenie sa v noci (2,86), najnižšie pre položku problematické prebratie sa ráno (2,0). Už v prvom týždni nastala signifikantná zmena ($p < 0,001$) skóre jednotlivých položiek. Vo výsledkoch uvádzame zmeny hodnoty priemerného hodnotenia pre súčet odpovedí na päť položiek dotazníka pri jednotlivých kontrolách (graf 3).

Škály funkčnosti

Mieru vplyvu ochorenia na funkčnosť pacienta sme posudzovali pomocou Sheehanovej škály zneschopenia (Sheehan Disability Scale) (15). Škála umožňuje vyhodnotiť mieru zneschopenia v oblasti pracovných/každodenných aktivít, spoločenského života a rodinného života. Hodnota 0 označuje neprítomnosť zneschopenia, hodnoty 1 až 3 ľahké, hodnoty 4 – 6 mierne, hodnoty 7 – 9 výrazné a hodnota 10 extrémne zneschopenie spôsobené ochorením. Pri vstupe do štúdie pacienti hodnotili ako najvýznamnejšie postihnutie v oblasti spoločenského života (priemerná hodnota 7,43). V priebehu štúdie nastalo významné zlepšenie ($p < 0,001$) vo všetkých troch oblastiach funkčnosti (graf 4).

Aj zmena v škále Globálneho hodnotenia funkčnosti (GAF – Global Assessment of Functioning) (2) potvrdzuje pozitívny vplyv liečby na funkčnosť pacienta. V úvode štúdie bola priemerná hodnota skóre GAF 59,5 bodov, čo zodpovedá miernym ťažkostiam v sociálnej, pracovnej alebo školskej oblasti, v 8. týždni dosiahla priemerná hodnota GAF skóre 82,3 bodu, čo odráža dobrú funkčnosť vo všetkých oblastiach. Rozdiel je štatisticky významný ($p < 0,001$).

Nežiaduce účinky

V priebehu štúdie sa nezaznamenali žiadne vážnejšie nežiaduce účinky lieku, liek bol veľmi dobre tolerovaný. Sledovali sme hmotnosť, krvný tlak a pulz. V žiadnom z týchto klinických parametroch sme nezaznamenali žiadne signifikantné zmeny. Nezaznamenali sme takisto žiadny klinicky relevantný vzostup transamináz v priebehu 8 týždňov podávania.

Diskusia

Predkladaná štúdia sa opiera o predbežné výsledky spracované v skupine 65 pacientov. Celý súbor bude mať vyše 100 pacientov.

Limitom štúdie je aj to, že ide o nezaslepené sledovanie. Na druhej strane, v poslednej dobe sa čoraz častejšie uznáva, že aj takzvané pragmatické klinické štúdie (alebo „real world“ štúdie), ktoré sú svojím dizajnom blízke bežnej klinickej praxi, majú svoj význam a prinášajú zaujímavé výsledky. Takouto štúdiou je napr. veľká americká multicentrická štúdia STAR*D (20), ktorá sa zaoberá praktickými problémami liečby depresie.

V našej štúdii sme potvrdili dobrý efekt liečby depresívnych pacientov agomelatínom. Podobne ako mnohí iní autori (napr. Kennedy a Rizvi 2010 (7), Kasper et al. 2010 (6)) môžeme konštatovať mitigáciu depresívnych symptómov už v 1. a 2. týždni liečby. Podobne sme pozorovali aj spoľahlivú úpravu spánku. V súlade s literatúrou (napr. Švestka a Mohr 2010 (19)) konštatujeme dobrú tolerabilitu lieku. Nezaznamenali sme žiadne nežiaduce účinky, ktoré by vyžadovali medicínsky zásah. Nedošlo k vylúčeniu zo štúdie pre nejakú vážnu intoleranciu. Nepozorovali sme eleváciu transamináz, nezistili sme zmeny v hmotnosti, ani vo vitálnych parametroch (krvný tlak, pulz).

Detailnejšiu analýzu plánujeme realizovať po spracovaní dát z celého súboru.

Záver

Podľa klinického pozorovania aj našich výsledkov v MADRS a CGI má agomelatín spoľahlivý antidepresívny účinok. Všeobecne sú vysoké signifikancie pri porovnaní v jednotlivých týždňoch sledovania.

Významne účinkuje na poruchy spánku, zlepšuje a zvyšuje funkčnosť pacientov s depresiou (podľa klinických skúseností a aj stupnic Circascreen a SDS).

Účinok agomelatínu nastupuje pomerne rýchlo. Zlepšenie je možné pozorovať už v 1. týždni liečby, prípadne v 2. týždni liečby.

Vyskytovali sa len minimálne a nevýznamné NÚL, nepozorovali sa žiadne vážne nežiaduce

účinky lieku. Nedošlo k zmene hmotnosti, nemenil sa krvný tlak a pulz pacientov v priebehu štúdie. Nezistili sme nijaké klinicky relevantné zvýšenie transamináz.

Podakovanie

Nasledovné centrá sa zúčastnili štúdie VALID, ďakujeme všetkým (riešiteľom i spoluriešiteľom za spoluprácu, menujeme len vedúcich centier):

1. prof. MUDr. V. Novotný, CSc. (Bratislava)
2. MUDr. V. Provazník (Bratislava)
3. MUDr. L. Vavrušová, PhD. (Bratislava)
4. MUDr. Z. Olekszyová (Košice)
5. MUDr. Z. Janíková (Liptovský Mikuláš)
6. MUDr. K. Moravčík (Prešov)
7. MUDr. L. Nábělek, PhD. (Banská Bystrica)
8. MUDr. E. Janíková (Bratislava)
9. MUDr. V. Garaj, CSc. (Bojnice)
10. MUDr. P. Korcsog (Rimavská Sobota)
11. doc. MUDr. I. Ondrejka, CSc. (Martin)
12. MUDr. D. Strhanová (Komárno)

Poznámka:

Štúdia sa realizovala v spolupráci s firmou Servier.

Literatúra

1. Alonso J, Angermayer MC, Bernert S, et al. (ESEMeD investigators): Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESE-MeD) project. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; 109(Suppl 110): 21–27.
2. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association 2000.
3. Goodwin GM. Clinical studies on the efficacy of agomelatine on depressive symptoms. *CNS Drugs* 2009; 23(Suppl. 2): 35–39.
4. Guy W. Clinical Global Impression. In: ECDEU Assessment manual for psychopharmacology. U.S. DEHEW, Rockville 1976: 218–222.
5. Heretik A, Heretik A, Jr., Novotný V, Pečeňák J, Ritomský A. EPID – Epidemiológia depresie na Slovensku. Nové Zámky: Psychoprof 2003. 200 s.
6. Kasper S, Hajak G, Wulff K, et al. Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle

and depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind comparison with sertraline. *J. Clin. Psychiatry* 2010; 71(2): 109–120.

7. Kennedy SH, Rizvi SJ. Treatment of depressive disorder with agomelatine. *CNS Drugs* 2010; 24(6): 479–499.

8. McAllister-Williams RH, Baldwin DS, Haddad PM, Bazire S. The use of antidepressants in clinical practice: Focus on agomelatine. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2010; 25(2): 95–102.

9. Laredo J, Quera-Salva MA, Flissard B, de Bodinat C. Screening of sleep and circadian rhythms in major depression. *Journal of Sleep Research* 2002; 11(Suppl. 1): 132–133.

10. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br. J. Psychiatry* 1979; 134: 382–389.

11. Montgomery SA, Kasper S. Severe depression and antidepressants: focus on a pooled analysis of placebo – controlled studies on agomelatine. *Int. J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 22(5): 283–291.

12. Popoli M. Agomelatine. Innovative pharmacological approach in depression. *CNS Drugs* 2009; 23(Suppl. 2): 27–34.

13. Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, Kronmüller K, Nickel T, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Seemüller F. Response and remission criteria in major depression – a validation of current practice. *J Psychiatr Res* 2010; 44(15): 1063–8.

14. Rouillon F. Agomelatine: Innovation for the benefit of depressed patients. *CNS Drugs* 2009; 23(Suppl. 2): 1–2.

15. Sheehan DV. Sheehan Disability Scale. In: American Psychiatric Association/Task Force for the Handbook of Psychiatric Measures. In: Rush AJ (ed): Handbook of Psychiatric Measures. Washington: APA 2000.

16. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan HK, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.). The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J. Clin. Psychiatry* 1998; 59(Suppl. 20): 22–33.

17. Sobocki P, Jonsson B, Angst J, et al. Cost of depression in Europe. *J. Ment. Health Policy Econ.* 2006; 9(2): 87–98.

18. Stahl SM. Antidepressants. Cambridge, New York: Cambridge University Press 2009. 186 s.

19. Švestka J, Mohr P. Agomelatín – antidepresívum s novým mechanizmom pôsobení. *Psychiatrie* 2010; 14(2): 98–108.

20. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR and STAR*D Study team. Evakluácia výsledkov s citalopramom pre depresiu pomocou merania-orientovanej starostlivosti v STAR*D: implikácie pre klinickú prax. *Am. J. Psychiatr.* 2006; 168(1): 28–40.

prof. MUDr. Vladimír Novotný, CSc.
Psychiatrická klinika LF UK a UN,
Bratislava
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
vladimir.novotny@sm.unb.sk



Plantážne kávy z celého sveta

Internet

- čerstvá káva
- On - line shop
- 24 hodín denne
- bez poštovného
- množstvo informácií
- fórum o káve
- facebook

Home

- kvalitné kávovary
- čerstvo pražená káva
- najširší výber káv
- kávové špeciality

Office

- skvelá káva
- bezplatné nájmy
- rýchle dodávky
- profylaktický servis

www.kafe.sk

BARZZUZ
č e r s t v á
k á v a