

Az agomelatinszedés pontossága és az agomelatin-escitalopram antidepresszív hatásának összehasonlítása major depresszióban: retrospektív vizsgálat a pszichiátriai szakrendelő betegeinél

Az ördög a részletekben rejlik

DÖMÖTÖR ESZTER¹ ÉS HERMÁNNÉ FOGARASSY ÉVA²

¹ XV. kerületi Önkormányzat Egészségügyi Intézménye, Pszichiátriai Gondozó, Budapest

² „Alvásterápia” pszichoterápiás magánrendelő, Budapest

Célkitűzések: Az agomelatin, egy új, kronobiológiai jellegű antidepresszívum antidepresszív hatásvizsgálata major depresszióban a gyógyszereszedés időbeli pontosságának függvényében, összehasonlítva az escitalopram antidepresszív hatásával. **Módszer:** Retrospektív vizsgálatunkban a 12. kezelési hét végén tanulmányoztuk a pszichiátriai szakrendelő összes major depressziós betegének gyógyulási arányait, akik számára agomelatin (napi 25 vagy 50 mg) vagy escitalopram (napi 10 vagy 20 mg) antidepresszívum monoterápiát állítottunk be 2014. 03. 01. és 2015. 03. 01. között. Utólagos interjúkkal felmértük az agomelatin esti szedésének pontosságát, és ez alapján „pontosan”, valamint „pontatlanul szedő” agomelatin alcsoportokra osztottuk a pácienseket. **Eredmények:** Az agomelatint pontatlanul szedő páciensek (n=16) 12 hetes szedést követő állapotellenőrzése során 7 beteg állapota nem javult (43,7%), 7 beteg reszponder (43,7%) és 2 remitter volt (12,5%). Az agomelatint pontosan szedő betegek (n=63) közül a 12. hét végére 18 beteg állapota nem javult (28,6%), 15 beteg reszponder volt (23,8%) és 30 beteg állapota remissziót mutatott (47,6%). Az agomelatint szedő két csoport között szignifikáns eltérést találtunk a gyógyulási arányok eloszlásai között (p=0,034). Az agomelatint pontosan szedő páciensek csoportjának (63 beteg) 12 hetes gyógyulási eredményeit összehasonlítva a pszichiátriai szakrendelő összes, ezen időszakban escitalopramot kapott major depressziós beteg (n=62) gyógyulási arányaival (30, illetve 29 remitter, 15, illetve 15 reszponder és 18, illetve 18 nonreszponder az agomelatin, illetve escitalopram esetén) nem mutatkozott szignifikáns különbség a gyógyulási arányokban (p=0,982). **Következtetések:** Eredményeink első alkalommal hívják fel a figyelmet az agomelatonin esetében a gyógyszereszedés kronobiológiai rendjének alapvető fontosságára, továbbá megerősítik a korábbi nemzetközi klinikai vizsgálatok eredményeit, miszerint az agomelatin antidepresszív hatása megegyezik a már klinikailag jól bevált escitalopraméval.

(Neuropsychopharmacol Hung 2015; 17(2): 059–067)

Kulcsszavak: agomelatin, escitalopram, major depresszió, kronobiológia

Az agomelatin Magyarországon mintegy 5 éve használatos antidepresszívum (de Bodinat et al., 2010). A hatóanyag MT1/MT2 receptor agonista és 5-HT_{2c} receptor antagonistá tulajdonságú szinergista módon, a jelátvitel során melatonin-szerotonin heteromér komplexek keletkezése révén (Racagni et al., 2011; Guardiola-Lemaitre et al., 2014; Kamal et al., 2015), és napi 25-50 mg alkalmazása esetén antidepresszív

hatása eléri az escitalopram (Quera-Salva et al., 2011; Corruble et al., 2013), a sertralin (Kasper et al., 2010), a venlafaxin (Lemoine & Guillemainault, 2007), és meghaladja a fluoxetin (Hale et al., 2010) antidepresszív hatását (Kasper et al., 2013).

Az agomelatin ígéretesnek bizonyult az alvászavarok helyreállításában (Quera-Salva et al., 2011; Srinivasan et al., 2012), valamint az örömképesség

viasszerzésében, az anhedónia gyógyításában is (Di Giannantonio & Martinotti, 2012), szemben az eddigi klasszikus antidepresszívumokkal, melyek egyfajta érzelmi tompultságot okoznak (Price et al., 2009).

Az eddigi magyar gyakorlati tapasztalataink az agomelatin alvásjavító hatásával pozitívak voltak, ezért gyakrabban alkalmaztuk második antidepresszívumként, kiegészítésképpen major depresszióban azoknál a pácienseknél, akiknél az első antidepresszívum kevésnek bizonyult az alvászavar kezelésében. Azonban önálló antidepresszívumként ritkábban adtuk, tekintettel a korábbi gyakorlati (nem publikált) tapasztalatainkra, melyek azt mutatták, hogy az antidepresszáns hatása nem mindig volt megfelelő, sok major depressziós páciens állapota, hangulata csak csekély mértékben vagy egyáltalán nem javult.

Az alvásterápiás magánrendelésünkön sok olyan pácienszt kezeltünk, akiknél markáns alvászavarral járó major depressziós epizód állt fenn. A krono-bio-pszichológiai tanácsadás és pszichoterápia mellett betegeink egy része gyógyszeres kezelésben, ezen belül agomelatin terápiában is részesült. Az évek alatt felgyülemlett tapasztalatok érdekes jellegzetességet mutattak. Betegeink többsége, akik az alvástanácsokat megfogadták – azaz pontos alvási napirendet vezettek be – és az agomelatint mindig ugyanabban az időben vették be, remissziót mutattak. Azok a betegek viszont, akik nem tudtak változtatni rendszertelenebb életvezetésükön nem reagáltak erre a gyógyszerre és egyéb gyógyszeres kezelésre szorultak (SSRI, SNRI, mirtazapin, trazodon stb.). Ezeknek a gyógyszereknek azonban sok esetben kellemetlen mellékhatásai voltak, amelyek a páciensek egy részénél a gyógyszeres kezelés félbeszakításához vezettek, szemben az agomelatinnal, amelynél ritkán jelentkezett panasz.

Megfigyelésünk alapján feltételeztük, hogy a pontos, kronobiológiai rend szerinti gyógyszerbevétel az agomelatin hatását javítja, és bizonyos esetekben, ahol például az inszomnia jelentős, felülmúlhatja az SSRI hatékonyságát.

Vizsgálatunkban retrospektív elemzést végeztünk a körzeti pszichiátriai szakrendelés major depresszióban szenvedő betegeinél, akik 2014. 03. 01. és 2015. 03. 01. között agomelatint kaptak új gyógyszerbeállításaként monoterápiában úgy, hogy felvettünk egy utólagos interjút az agomelatin bevételi szokásairól. Jelen vizsgálatunkban összehasonlítjuk a pontos szedőknél az agomelatin antidepresszív hatását a pontatlanul szedőkével, valamint az escitalopraméval, melyet az ugyanezen egy éves időintervallumon belül más major depresszióban szenvedő betegek kaptak új gyógyszerbeállításnak.

MÓDSZEREK

A betegbeválasztás

A retrospektív elemzés során 12 hónapra visszamenőleg kikerestük a gondozó Promed betegadminisztrációs programja segítségével az összes olyan pácienszt, akik kezelése során 2014. 03. 01. és 2015. 03. 01. között Valdoxan (agomelatin), Cipralext (escitalopram), illetve az utóbbi generikumai (Escitil, Scippa, Escitalopram Actavis, Escitalopram Teva, Escigen stb.) kerültek beállításra (181 eset). A fődiagnózisok depressziós epizód (F31-F33, 133 eset), organikus depresszió (F0630, 17 eset), szkizoaffektív zavar (F25, 2 eset), szorongásos zavarok (F40-F45, 25 eset) és szkizofrénia utáni depresszió (F2040, 5 eset) voltak. Az elemzésbe az összes depressziós epizód (F31-F33) és organikus depresszió (F0630) fődiagnózisú pácienszt beválasztottuk. Kivételt képeztek a 85 éven felüli idősök (4 eset), a terhességet tervező, illetve terhes nők (2 eset), az egyszerre több antidepresszívumot kapó (15 eset), valamint azon betegek, akiket a vizsgálat során sem személyesen behívni, sem telefonon elérni nem tudtunk (6 eset) utánkötés és interjú céljából.

A terápia és hatékonyságának mérése

Az agomelatin vagy escitalopram a vizsgált betegcsoportokban vagy első antidepresszívumként (új betegek), vagy korábbi antidepresszívum cseréje során került beállításra. Az agomelatint 25 vagy 50, az escitalopramot 10, 15 vagy 20 mg dózisban szedték legalább 12 héten keresztül monoterápiában vagy kis dózisú benzodiazepinnel kiegészítve. A bipoláris depresszió fődiagnózisú páciensek az antidepresszívum mellé hangulatstabilizáló kezelést is kaptak (karbamazepin, olanzapin, lítium, lamotrigin, valproát).

A major depressziót és komorbiditásként egyes esetekben előforduló szorongásos zavarokat a DSM-5 kritériumai alapján diagnosztizáltuk.

A depresszió súlyosságát a Beck Depresszió skála (BDI) pontszámai és a Globális Klinikai Skála Klinikai Globális Javulás CGI) mértéke alapján értékeltük.

A gyógyszerfelírás időpontjában ismert volt a betegek depressziójának súlyossága és az egyes esetekben komorbiditásként előforduló szorongásos zavar fennállása (a korábban rögzített exploráció, pszichiátriai státusz, BDI, Hamilton Szorongás Skála, Spielberger Állapotszorongás Skála eredményei alapján).

A gyógyszerbeállítást követően 12 hét múlva vizsgakerestük a páciens pszichiátriai státuszát és a rögzített vizsgálati tesztjeit. Ezek az agomelatín esetében a BDI, Hamilton és Spielberger szorongástereszték és CGI voltak, az escitalopramnál csak a CGI állt rendelkezésre.

A 12. héten rögzített skálák eredményeiből számolva a betegeket 3 csoportra osztottuk: 1. „nem javultak” = gyógyszer hatástalanság, 2. reszponder azaz részlegesen gyógyuló, 3. remitter azaz teljes gyógyulást mutató páciensekre. A „nem javultak” vagy nonreszponderek kategóriába soroltuk azokat a betegeket is, akik nem szedték végig (legalább 12 héten át) a gyógyszert, elsősorban mellékhatások jelentkezése miatt. A reszponder csoportba azok a betegek kerültek, akiknél a 12. heti BDI pontszám legalább a felére csökkent, de nem érte el a normál övezet határát (>9 pont), illetve a becsült CGI 50-90% között volt. Remitternek azok a páciensek számítottak, akiknél a 12. heti BDI pontszám normalizálódott (<10), illetve a CGI meghaladta a 90%-ot.

Az agomelatinszedés pontosságának meghatározása az agomelatín hatékonyságában

79 major depressziós páciens szedett minimum 12 héten át agomelatint. A gyógyszer elindításánál a korai időszakban azt az instrukciót adtuk a betegeknek, hogy 1 tablettát kell bevennie este. A relatíve sok mellékhatás és az ebből kifolyó kezelés megszakadása miatt a későbbiekben a terápiát ½ tablettával indítottuk, ezzel sikerült csökkenteni a mellékhatások gyakoriságát és növelni az adherenciát. A vizsgálati időszak vége felé, amikor az előzetes eredményekből már feltételeztük az alapvető jelentőségét a gyógyszer pontos bevitelének, elmagyaráztuk a pácienseknek, hogy a gyógyszert pontos időpontban célszerű bevenni, tekintettel arra, hogy az agomelatín kronobiológiai szer, amelynél a hatásnak alapvető feltétele az időbeli pontos szedés.

Az agomelatint szedő páciensek mindegyikével utólag rövid interjút készítettünk a gyógyszerbeviteli-életmódbeli szokásairól. Ezek magában foglalták az esti gyógyszereszedés pontosságát vagy eltéréseit, a betegek napi ritmusát, életvitelét és alvási szokásait. Azokat a betegeket, akik azt nyilatkozták, hogy az esti agomelatint ±30 perces időintervallumban mindig beszédtek, pontos szedőknek minősítettük (63 fő). Azokat pedig, akik több mint ±30 perces időkeretet adtak meg a gyógyszerbevitelre, a pontatlanul szedők csoportjába soroltuk (16 fő).

Statisztikai elemzés

A betegadatokat a Promedból Excelben továbbbrögztítettük. A leíró statisztikai adatok számítása Excel-ben történt. Összehasonlító statisztikai elemzésre SPSS programot használtunk (khi-négyzet teszt, ANOVA). A különböző betegcsoportok gyógyulási arányainak összehasonlításakor szignifikáns különbségnek a $p < 0.5$ szintet fogadtuk el.

EREDMÉNYEK

Demográfiai és klinikai jellemzők

16 major depressziós epizódú beteg került az utólagos interjú alapján az agomelatint „pontatlanul szedők”, és 63 a „pontosan szedők” csoportjába. Az escitalopram szedőknél (62 páciens) természetesen nem volt jelentősége a gyógyszerbevitel pontos időpontjának. E három fő betegcsoportnál az átlagéletkor, a férfiak aránya, az első depressziós epizódúak aránya, a szorongásos zavarok komorbiditásának aránya, az első antidepresszívumként szedők aránya, a fellépő mellékhatások aránya, a bipoláris arány, az organikus depresszió aránya, valamint az enyhe, közepes mértékű és súlyos depressziósok aránya az 1. táblázatban került összefoglalásra.

Az agomelatinszedés pontosságának jelentősége az agomelatín hatékonyságában

A vizsgálatok során meghatároztuk 12 hét kezelést követően a fenti betegcsoportokban a „nem javultak”, a reszponderek és a remitterek arányát. Nem javultnak minősítettük azokat a pácienseket is, akik a gyógyszert abbahagyták (mellékhatások miatt).

16 páciensből állt az a major depressziós betegcsoport, ahol pontatlanul szedték a beállított agomelatint. A 12. hetet követő depressziós panaszokat mérő BDI felvétele alapján 7 beteg állapota nem javult (43,7%), 7 beteg reszponder (43,7%) és 2 remitter volt (12,5%), az össz-reszponderek aránya 56% volt.

A pontosan szedő depressziós betegek száma 63 volt, ebből a 12. hét végére 18 beteg állapota nem javult (28,6%), 15 beteg reszponder volt (23,8%) és 30 beteg állapota remissziót mutatott (47,6%), az össz-reszponderek aránya 71% volt (1. táblázat, 1. ábra).

Az agomelatint szedő két csoport között szembe-tűnőnek és szignifikánsnak mutatkozott a különbség a gyógyulási arányok eloszlása között ($p = 0,034$).

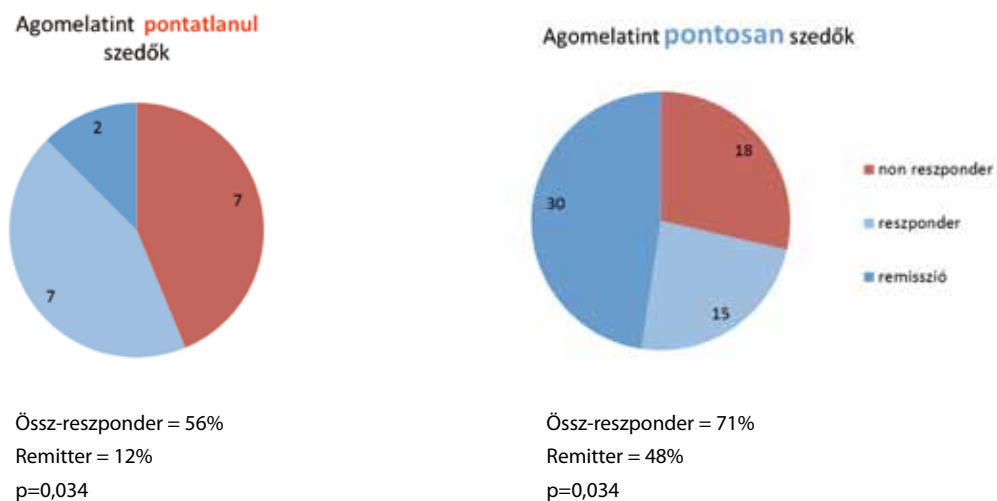
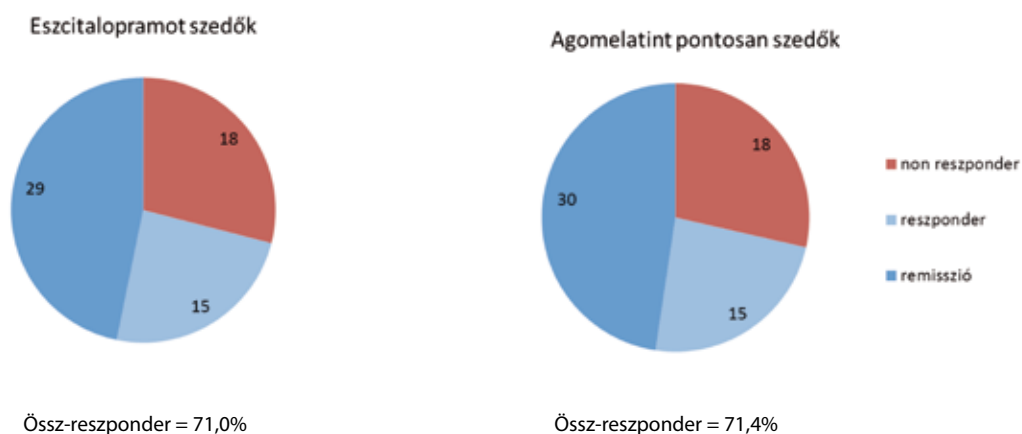
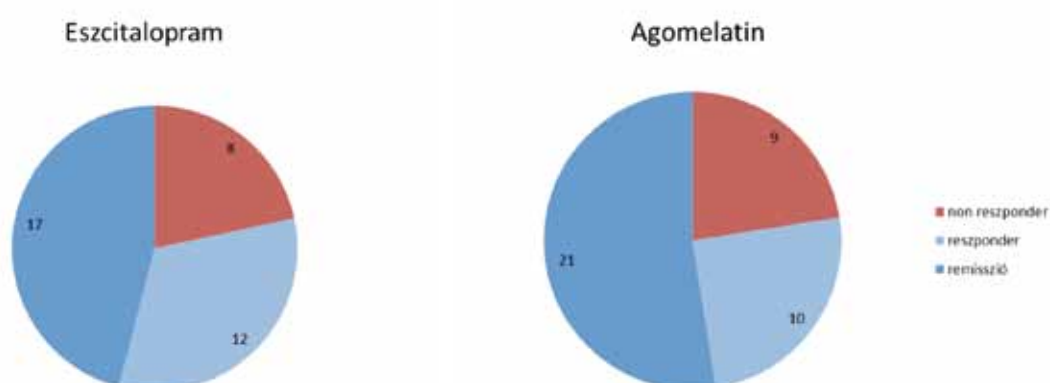
1. táblázat Demográfiai és klinikai jellemzők

	Össz- betegszám	Átlag életkor (év±SD)	Férfi	Első epizód	Szorongá- sos zavar komorb.	Első anti- depressz- zívumként	Mellék- hatás %	Bipoláris	Organikus	Enyhe	Közepes	Súlyos
Agomelatint pontatlanul szedők	16	45,7±16,9	8	11	6	8	20	2	0	4	11	1
Agomelatint pontosan szedők	63	49,8±15,6	28	42	14	19		21	2	15	37	11
Escitalopramot szedők	62	53,4±18,4	20	28	15	36	18	12	13	12	35	14

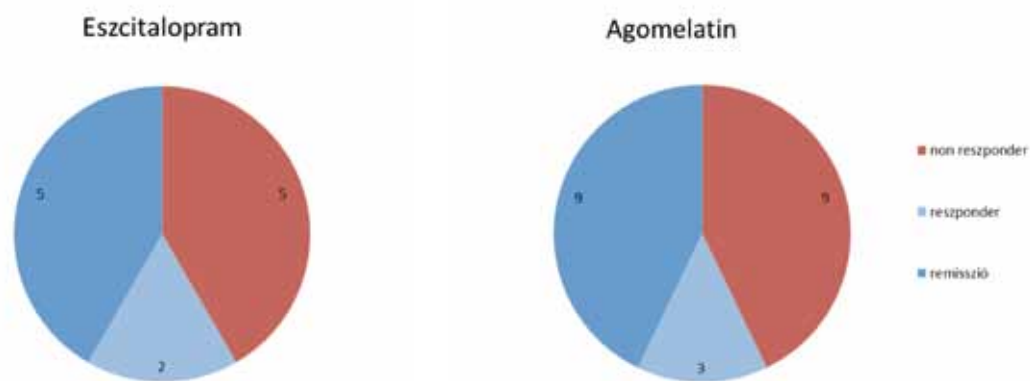
2. táblázat A depresszió gyógyulási arányai

	Összdepresszió			Unipoláris depresszió			Bipoláris depresszió			Enyhe és közepes mértékű depresszió			Közepes és súlyos depresszió		
	NR	R	G	NR	R	G	NR	R	G	NR	R	G	NR	R	G
Agomelatint pontatlanul szedők	7	7	2	9	10	21	9	3	9	15	11	26	17	12	19
Agomelatint pontosan szedők	18	15	30	9	12	17	9	5	21	15	11	26	17	12	19
Escitalopramot szedők	18	15	29	8	12	17	5	2	5	14	12	21	15	14	20

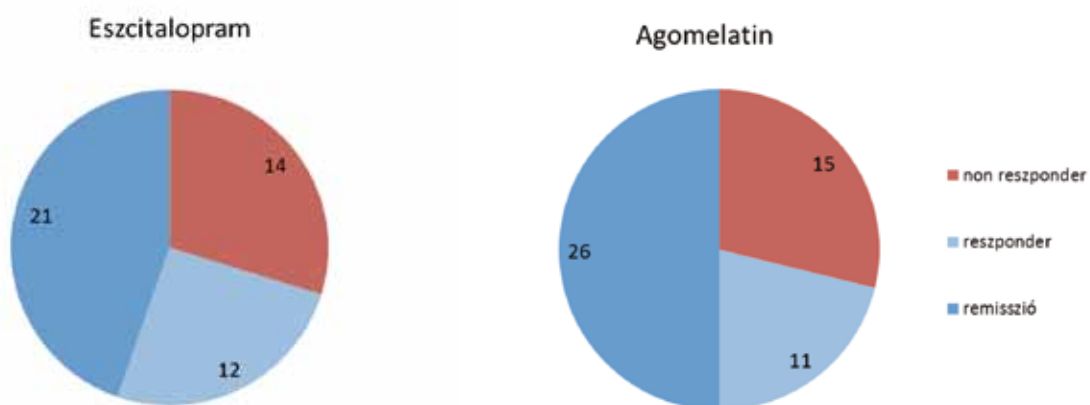
NR=nonresponder, R=responder, G=remitter

1. ábra Az agomelatint pontatlanul, illetve pontosan szedő betegek 12 hetes gyógyulási arányai**2. ábra** Az escitalopram, illetve az agomelatín kezelés 12 hetes gyógyulási arányai**3. ábra** Az escitalopram, illetve az agomelatín kezelés 12 hetes gyógyulási arányai unipoláris depresszióban

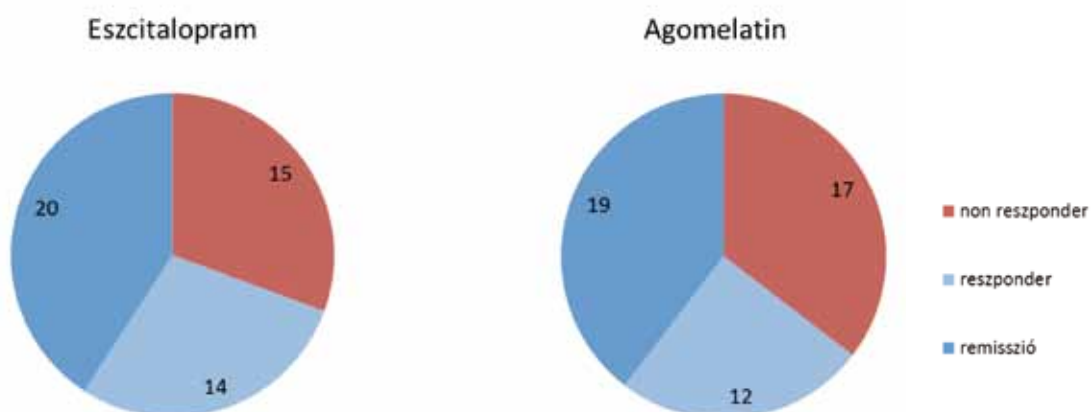
4. ábra Az escitalopram, illetve az agomelatin kezelés 12 hetes gyógyulási arányai bipoláris depresszióban



5. ábra Az escitalopram, illetve az agomelatin kezelés 12 hetes gyógyulási arányai enyhe és közép súlyos depresszióban együttesen



6. ábra Az escitalopram, illetve az agomelatin kezelés 12 hetes gyógyulási arányai közép súlyos és súlyos depresszióban együttesen



Az agomelatin hatékonyságának összehasonlítása az escitalopram hatékonyságával major depresszióban

Az agomelatint pontosan szedő 63 páciens 12 hetes gyógyulási eredményeit (28,6% nonreszponder, 23,8% rezponder, 47,6% remitter) összehasonlítottuk egy 62 beteget magában foglaló escitalopram terápiát kapó csoporttal. A legalább 12 hetes escitalopram kezelést követően a 62 páciensből 18 nonreszpondernek (29,0%), 15 rezpondernek (24,2%) és 29 remitternek (46,8%) bizonyult (2. táblázat, 2. ábra). Elvégezve a statisztikai analízist nem mutatkozott szignifikáns különbség a gyógyulási arányokban az agomelatint, illetve az escitalopramot szedőknél ($p=0,982$).

Az agomelatin hatékonyságának összehasonlítása az escitalopram hatékonyságával unipoláris és bipoláris depresszióban

Unipoláris depressziós pácienseknél az agomelatin esetében (40 eset) 9 beteg nem javult, 10 rezponder és 21 remitter volt, az escitalopramot szedőknél (37 eset) 8 nonreszponder, 12 rezponder és 17 remitter (2. táblázat, 3. ábra). Bipolárisoknál az agomelatin esetében (21 eset) 9 nonreszponder, 3 rezponder és 9 remitter, az escitalopram terápián lévőknél (12 eset) 5 nonreszponder, 2 rezponder és 5 remitter volt (2. táblázat, 4. ábra). A gyógyulási arányok eloszlásait tekintve a két hatóanyag között sem unipoláris, sem bipoláris depresszióban nem mutatkozott szignifikáns különbség.

Az agomelatin hatékonyságának összehasonlítása az escitalopram hatékonyságával major depresszió különböző súlyossági fokozatú depressziós epizódjaiban

A 63 agomelatin terápián lévő beteg közül 15-nél diagnosztizáltunk enyhe, 37-nél közepesen súlyos és 11-nél súlyos depressziós epizódot, míg a 62 escitalopramot szedő páciens közül 12 enyhe, 35 közepesen súlyos és 14 súlyos epizódot állapítottunk meg (1. táblázat).

Az enyhe és közepesen súlyos depressziós epizódúakat a kis esetszámok miatt együttesen tekintve agomelatin kezelés során 15 nonreszponder, 11 rezponder és 26 remitter volt. A 12 hetes escitalopram terápia az enyhe és közepesen súlyos depressziós epizódúakat összevéve 14 nonreszpondert, 12 rezpondert és 21 remittert eredményezett (2. táblázat, 5. ábra).

A két hatóanyag esetén az enyhe és közepes súlyos depressziós betegek együttes gyógyulási arányai hasonlóak voltak, a statisztikai analízis sem mutatta szignifikánsnak a különbségeket a gyógyulási arányok eloszlása között ($p=0,883$).

Agomelatin kezelésnél a közepes súlyos és súlyos depressziós betegeket összevonva nonreszpondernek 17, rezpondernek 12 és remitternek 19 páciens bizonyult. Escitalopram terápiában a nonreszponderszám 15, a rezponderszám 14 és a remitterek száma 20 volt. (2. táblázat, 6. ábra). A közepes súlyos és súlyos depresszió együttes gyógyulási arányai a két hatóanyag esetén szintén nem mutattak szignifikáns különbséget ($p=0,759$).

MEGBESZÉLÉS

Az agomelatin, egy új, kronobiológiai jellegű antidepresszívum antidepresszív hatását vizsgáltuk major depresszióban. Előzetes, nem publikált megfigyeléseink komplex alvasterápiás-, pszicho- és farmakoterápiás magánrendelésünkben inszomniás depressziós páciensek kezelésénél azt mutatták, hogy azok a betegek mutattak inkább javulást vagy teljes remissziót, akik képesek voltak az agomelatinszedést egy pontos esti napirendbe beilleszteni, azok a páciensek viszont, akik nem pontosan szedték az agomelatint, többnyire nem javultak.

Feltételeztük, hogy a gyógyszerbevitel pontossága és az antidepresszív hatás közötti összefüggés kimutatható egy nagyobb, pszichiátriai szakrendelőben kezelt betegpopuláció esetén is. További célkitűzésünk az agomelatin és az escitalopram antidepresszív hatásának összehasonlítása volt, tekintettel arra, hogy nem publikált hazai tapasztalatok szerint az agomelatin hatékonysága nem érte el az SSRI-ok antidepresszív hatását, ezért az agomelatint többnyire csak második antidepresszívumként, augmentációnak vagy alvászavar miatti terápiakiegészítésnek alkalmazták.

Eredményeink azt mutatják, hogy a kezelt páciensek jóval nagyobb hányada ért el részleges vagy teljes remissziót az agomelatint pontosan szedők csoportjából (71%), míg a pontatlan szedőknél csak kisebb hányada adott terápiás választ (56%) és ebből eleynésző hányad gyógyult (12%). Ez a tapasztalat összhangban állhat a melatonin-receptorok és az 5-HT_{2C} expressziójának napszaki változásával, az esti, éjszakai aktiválhatósággal és az endogén melatonin termelés napszaki ritmusának jelentőségével (Racagni et al., 2011; Guardiola-Lemaitre et al., 2014; Coelho et al., 2015). Az agomelatin escitaloprammal való összehasonlításában mindkét hatóanyagnál mintegy

71% volt a 12 hetes össz-reszponder arány és 48, illetve 47%-a remitter arány. Ez összhangban áll korábbi klinikai vizsgálatok eredményeivel, melyek szerint az agomelatin antidepresszív hatása az escitalopraméval egyenértékű (Quera-Salva et al., 2011; Corruble et al., 2013).

Mindkét hatóanyag hasonló reszponder- és remissziós rátákat eredményezett egymással összehasonlítva az unipoláris (52%, illetve 46% remissziós és 77%, illetve 78% össz-reszponder arány az agomelatin, illetve escitalopram esetén), illetve bipoláris depresszióban, habár a bipoláris depresszió gyógyulási arányai alulmaradtak az unipoláris depresszió gyógyulási arányaihoz képest mindkét antidepresszívum esetén (43%, illetve 42% remissziós és 57%, illetve 59% össz-reszponder ráta az agomelatin ill escitalopram esetén). Az enyhe-közepes depresszióban az agomelatin 50% remissziós rátát és 71% össz-reszponder rátát, míg az escitalopram hasonló, 45% remissziós és 70% össz-reszponder arányt eredményezett. Közepesen súlyos és súlyos depresszióban együttesen az agomelatin 40% remissziós és 65% össz-reszponder rátát, míg az escitalopram kezelés hasonló, 41% remissziós és 69% össz-reszponder arányt mutatott. Tehát a depresszió súlyossága nem befolyásolta lényegesen egyik hatóanyagnál sem a 12 hetes gyógyulási arányokat.

A tapasztalt minimális, de nem szignifikáns eltérések hátterében a viszonylagosan kis esetszámok is szerepet játszhatnak, ezért az unipoláris-bipoláris, illetve a különböző súlyosságú alcsoportjaink összehasonlításánál kapott részeredményeink ebben a tanulmányban limitált jelentőségűek.

Tekintettel az ugyancsak kis esetszámokra, nem került sor az agomelatin hatékonyságának összehasonlítására az escitalopram hatékonyságával külön az enyhe, közepes, illetve súlyos depressziós epizódokban, valamint a szorongásos komorbiditás esetén sem.

Jelen vizsgálat első alkalommal emelte ki annak jelentőségét, hogy az agomelatin szedésénél nagyon fontos szerepe van a maximális hatás elérése érdekében annak, hogy a gyógyszert a páciensek mindig ugyanabban az időben szedjék lefekvés előtt. A pontos szedőknél ugyanakkora remissziós és össz-reszponder arányokat kaptunk, mint az escitalopram hatóanyag alkalmazása esetén.

További, nagyobb esetszámú vizsgálatokat tervezzük annak érdekében, hogy az agomelatin kedvező klinikai hatásait még jobban kiaknázzuk.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS. Ezúton köszönetet mondunk Tóth Attilának, aki a statisztikai analíziseket végezte.

NYILATKOZAT. A szerzők a vizsgálat megtervezéséért, kivitelezéséért, az adatok feldolgozásáért anyagi támogatásban nem részesültek. A közlemény megjelenését a Servier Hungária Kft. támogatta.

LEVELEZŐ SZERZŐ: Dr. Dömötör Eszter
E-mail: eszter_domotor@hotmail.com

IRODALOM

- de Bodinat C, Guardiola-Lemaitre B, Mocaër E, Renard P, Muñoz C, Millan MJ (2010) Agomelatine, the first melatonergic antidepressant: discovery, characterization and development. *Nat Rev Drug Discov*, 9(8):628-42.
- Coelho LA, Peres R, Amaral FG, Reiter RJ, Cipolla-Neto J (2015) Daily differential expression of melatonin-related genes and clock genes in rat cumulus-oocyte complex: changes after pinealectomy. *Journal of Pineal Research*, 58(4): 490-499.
- Corruble E, de Bodinat C, Belaïdi C, Goodwin GM agomelatine study group (2013) Efficacy of agomelatine and escitalopram on depression, subjective sleep and emotional experiences in patients with major depressive disorder: a 24-wk randomized, controlled, double-blind trial. *Int J Neuropsychopharmacol*, 16(10):2219-34
- Di Giannantonio M, Martinotti G. (2012) Anhedonia and major depression: the role of agomelatine. *Eur Neuropsychopharmacol* 22 Suppl, 3:S505-10.
- Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrangé P, Millan MJ, Muñoz C, Mocaër E (2014) Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *Br J Pharmacol*, 171(15):3604-19.
- Hale S, Corral RM, Mencacci C, Ruiz JS, Albarran Severo C, Gentil V et al. (2010) Superior antidepressant efficacy results of agomelatine versus fluoxetine in severe MDD patients: a randomized, double-blind study. *Int Clin Psychopharmacol*, 25:305-314.
- Kamal M, Gbahou F, Jean-Luc Guillaume Avais M. Daulat, Benleulmi-Chaachoua A, Luka M, Patty Chen Dina Kalbasi Anaraki, Baroncini M, la Cour CM, Millan MJ, Prevot V, Delagrangé P and Jockers R (2015) Convergence of melatonin and 5-HT signaling at MT2/5-HT2C receptor heteromers JBC Papers in Press. Published on March 13, as Manuscript.
- Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA (2013) Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol*; 28(1):12-9.
- Kasper S, Hajak G, Wulff K, Hoogendijk WI, Montejó AL, Smeraldi E et al. (2010) Efficacy of the novel antidepressant agomelatine on the circadian rest-activity cycle, depressive and anxiety symptoms in patients with major depressive disorder. A randomized, double-blind comparison with sertraline. *J Clin Psychiatry*, 71:109-120.
- Lemoine P, Guilleminault C, Alvarez E (2007) Improvement

- in subjective sleep in major depressive disorder with a novel antidepressant, agomelatine: randomized, double-blind comparison with venlafaxine. *J Clin Psychiatry*, 68:1723–1732.
11. Price J, Cole V, Goodwin GM (2009) Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*, 195:211–217.
 12. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le GS, Laredo J, Guilleminault C (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 26:252–262.
 13. Quera-Salva MA, Hajak G, Philip P, Montplaisir J, Keufer-Le GS, Laredo J, Guilleminault C (2011) Comparison of agomelatine and escitalopram on nighttime sleep and daytime condition and efficacy in major depressive disorder patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 26:252–262.
 14. Racagni G, Riva MA, Molteni R, Musazzi L, Calabrese F, Popoli M, Tardito D. (2011) Mode of action of agomelatine: synergy between melatonergic and 5-HT_{2C} receptors. *World J Biol Psychiatry*;12(8):574–87.
 15. Srinivasan V, Zakaria R, Othaman Z, Brzezinski A, Prasad A, Brown GM (2012) Melatonergic drugs for therapeutic use in insomnia and sleep disturbances of mood disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 11(2):180–9.

The temporal accuracy of agomelatine administration and comparison of antidepressant effect of agomelatine and escitalopram in major depression, a retrospective investigation at a psychiatric outpatient clinic

Aim: The assessment of antidepressant efficacy of agomelatine, a new chronobiological type of antidepressant as a function of the temporal accuracy of administration, compared to the antidepressant effect of escitalopram. **Methods:** In our retrospective study at the end of a 12-week treatment improvement rates were analysed in all depressed patients attending our outpatient clinic receiving agomelatine (25 or 50 mg daily) or escitalopram (10 or 20 mg daily) monotherapy initiated between 01. 03. 2014 and 01. 03. 2015 Follow-up interviews were conducted to evaluate temporal accuracy of agomelatine administration in the evenings and we divided our group into accurately and inaccurately administered agomelatine groups. **Results:** In the inaccurately administered agomelatine group (n=16) after 12 weeks 7 patients (43.7 %) showed no improvement, 7 patients showed response (43.7%), and two entered remission (12.5%). In the accurately administered agomelatine group (n=63) 18 patients showed no improvement (28.6%), 15 were responders (23.8%) and 30 patients entered remission (47.6%). Regarding the improvement rates there was a significant difference between the two agomelatine groups (p=0.034). Comparing the 12-week improvement ratio of the accurate agomelatine group to all patients in the outpatient practice (n=62) receiving escitalopram (30 vs 29 remitters, 15 vs 15 responders, and 18 vs 18) no difference in improvement rates was shown between groups (p= 0.982). **Conclusions:** Our results show for the first time that the accuracy of administration of evening agomelatine medication has a crucial importance in terms of efficacy, furthermore confirm the results of previous international clinical trials that the antidepressant agomelatine exerts the same strength of antidepressant effect as the clinically proven escitalopram.

Keywords: agomelatine, escitalopram, major depression